TABLE OF CONTENTS

TABLE OF CONTENTS 1
LIST OF TABLES 5
LIST OF FIGURES 11
略号および用語の定義一覧 13
1. 医薬品への曝露 15
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 15
1.1.1. AD 患者を対象とした開発計画における臨床試験 16
1.1.2. 第 3 相試験のための用量選択の安全性に関する考察 21
1.1.3. 安全性の評価法 22
1.1.3.1. 併合解析 22
1.1.3.2. 有害事象情報の収集 27
1.1.3.3. 判定プロセス 28
1.1.3.4. 安全性パラメータの解析方法 29
1.1.3.5. コンテキストに基づいたリスク評価 34
1.1.4. COVID-19 のパンデミックへの対応 36
1.1.5. 試験の安全性に関する叙述 36
1.2. 全般的な曝露状況 36
1.2.1. 曝露期間 36
1.2.1.1. 曝露期間：試験概要別 36
1.2.1.2. 曝露期間：主要併合データ 37
1.2.1.3. 曝露期間：全曝露併合データ 41
1.2.1.4. 曝露期間：Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日） 43
1.2.1.5. 曝露期間：部分集団 43
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 44
1.3.1. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性：主要併合データ 44
1.3.1.1. 申請時主要併合データ 44
1.3.1.2. 更新主要併合データ 46
1.3.2. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性：全曝露併合データ 48
1.3.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性：Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日） 50

1.3.4. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性：部分集団 50
2. 有害事象 50
2.1. 有害事象の解析 50
2.1.1. 比較的よく見られる有害事象 51
2.1.1.1. 主な有害事象：更新主要併合データ 51
2.1.1.2. 主な有害事象：全曝露併合データおよび Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日） 63
2.1.1.3. アブロシチニブに特有の有害事象 72
2.1.1.4. 主な有害事象：主な有害事象のリスク因子 78
2.1.2. 死亡 78
2.1.3. その他の重篤な有害事象 80
2.1.3.1. 本項の要約：重篤な有害事象 80
2.1.3.2. 重篤な有害事象：更新主要併合データ 81
2.1.3.3. 重篤な有害事象：全曝露併合データおよび Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日） 84
2.1.3.4. 主な非致死的な重篤な有害事象の簡潔な叙述：全曝露併合データ 87
2.1.3.5. 重篤な有害事象：重篤な有害事象のリスク因子 89
2.1.4. その他の重要な有害事象 90
2.1.4.1. 治験中止に至った有害事象の要約 90
2.1.4.2. 治験中止に至った有害事象：更新主要併合データ 90
2.1.4.3. 治験中止に至った有害事象：全曝露併合データおよび Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日） 95
2.1.4.4. 治験中止に至った有害事象：試験中止のリスク因子 100
2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析 100
2.1.5.1. 感染症 100
2.1.5.2. 血液学的変化 143
2.1.5.3. 悪性腫瘍 172
2.1.5.4. 心血管系安全性 181
2.1.5.5. 過敏症 195
2.1.5.6. 青少年における骨および成長への影響 200
2.1.5.7. 消化管穿孔 205
2.1.6. 特定のリスクのコンテキスト化を支持する疫学研究および文献（臨床試験，観察研究）の要約 207

2.1.6.1. 外部コホート研究 207
2.1.6.2. 観察研究の文献および外部コホート研究の結果 210
2.1.6.3. 主な特に注目すべき有害事象のリスクの状況 210
2.1.7. デュピルマブとの比較試験（B7451029 試験） 212
2.1.7.1. 安全性の要約：B7451029 試験およびデュピルマブで改善を示さなかった被験者の安全性 213
2.1.7.2. 有害事象の概要 213
2.1.7.3. 特に注目すべき事象 215
2.1.7.4. デュピルマブ投与で改善を示さなかった被験者における安全性 215
2.1.8. COVID-19 パンデミックの安全性データ報告に及ぼす影響 216
2.2. 個別有害事象の文章による説明 222
3. 臨床検査値の評価 223
3.1. CK 228
3.2. 血清クレアチニン 230
3.3. 肝機能検査値 231
3.3.1. 経時的変化および注目すべき閾値：更新主要併合データ 231
3.3.2. 判定された肝事象 234
3.3.3. 肝機能検査：Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日） 237
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 237
4.1. 血圧および脈拍数 237
4.1.1. 血圧および脈拍数のベースラインからの変化量 238
4.1.2. ベースライン後のバイタルサインおよびバイタルサインに関連する有害事象の分類 238
4.2. BMI 240
4.3. 青少年の身長 240
4.4. 心電図所見 240
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 242
5.1. 内因性要因 242
5.1.1. ベースライン時の年齢 242
5.1.1.1. 青少年被験者の安全性（ベースライン時の年齢 12～18 歳未満） 242
5.1.1.2. 高齢被験者（65 歳以上）の安全性（ベースライン時の年齢 65 歳以上） 252
5.1.1.3. 高齢被験者（ベースライン時に 75 歳以上）における安全性 253

5.1.1.4. Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）：高齢被験者（ベースライン時に 65 歳以上および 75 歳以上）における安全性 254
5.1.2. 性別 254
5.1.3. 人種および民族 255
5.1.3.1. 人種 255
5.1.3.2. 民族 258
5.1.4. 日本人被験者の長期安全性 260
5.1.4.1. 24 週投与 260
5.1.4.2. 48 週投与 261
5.1.5. ベースライン時の疾患重症度 267
5.1.6. BMI 268
5.1.7. ベースライン時の体重 269
5.1.8. ベースライン時の eGFR 269
5.2. 外因性要因 270
5.2.1. 外用剤併用 270
5.2.1.1. 単剤投与部分集団 271
5.2.1.2. 外用剤併用投与部分集団 274
5.2.2. 全身療法の使用歴 277
5.2.3. 地理的地域 277
5.3. 薬物相互作用 281
5.4. 妊娠および授乳時の使用 282
5.4.1. 妊娠 282
5.4.2. 授乳 283
5.4.3. 女性および男性の生殖能 283
5.5. 過量投与 283
5.6. 薬物乱用 283
5.7. 離脱症状および反跳現象 283
5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 283
6. 市販後データ 284
7. 付録 285
8. 参考文献 312

LIST OF TABLES

Table 1. Phase 2 and 3 Abrocitinib Clinical Studies in Atopic Dermatitis 16
Table 2. Phase 1 Abrocitinib Clinical Studies 18
Table 3. Key Analyses for Events of Special Interest 33
Table 4. Overview of Exposure Duration in the Abrocitinib Studies Supporting the Summary of Clinical Safety 37
Table 5. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Study Treatment Exposure - Primary Safety Pool 38
Table 6. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Discontinuations from Study - Primary Safety Pool 38
Table 7. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Study Treatment Exposure - Short Term Studies 40
Table 8. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Discontinuations from Study - Short Term Studies 41
Table 9. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Study Treatment Exposure - All Exposure Pool 42
Table 10. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Demographic Characteristics and Baseline Disease Characteristics - Primary Safety Pool 45
Table 11. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Demographic Characteristics and Baseline Disease Characteristics - Short Term Studies 46
Table 12. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Demographic Characteristics and Baseline Disease Characteristics - All Exposure Pool 49
Table 13. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Short Term Studies 52
Table 14. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >= 2% of Subjects in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies 54
Table 15. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Short Term Studies - Japanese 56
Table 16. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >= 2% of Subjects in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies - Japanese 57
Table 17. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Severe Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies 61

Table 18. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - All Exposure Pool 64

Table 19. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >= 2% of Subjects in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - All Exposure Pool 65

Table 20. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - All Exposure Pool - Japanese 68

Table 21. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >= 2% of Subjects in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - All Exposure Pool - Japanese 69

Table 22. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Herpes Simplex (CMQ) by System Organ Class and Preferred Term - Short Term Studies 76

Table 23. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Herpes Simplex (CMQ) by System Organ Class and Preferred Term - Short Term Studies - Japanese 77

Table 24. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies 81

Table 25. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Serious Adverse Events Occurring in >= 2 Subjects in All Abrocitinib Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - All Exposure Pool 85

Table 26. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies 91

Table 27. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >= 2 Subjects in All Abrocitinib Treatment Group Resulting in Permanent Discontinuation from Study by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - All Exposure Pool 96

Table 28. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Serious Infections by System Organ Class and Preferred Term - Short Term Studies 102

Table 29. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Infections - All Exposure Pool 103

Table 30. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Serious Infections by System Organ Class and Preferred Term - All Exposure Pool 105

Table 31. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Infections by Confirmed Absolute Lymphocyte Count Prior to the Event - All Exposure Pool 107

Table 32. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Infections by Confirmed Absolute Neutrophil Count Prior to the Event - All Exposure Pool 110

Table 33. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of All Treatment-Emergent Herpes Zoster Infections (CMQ) by System Organ Class and Preferred Term - Short Term Studies 118

Table 34. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for All Treatment-Emergent Herpes Zoster Infections (CMQ) - All Exposure Pool 119

Table 35. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of All Treatment-Emergent Herpes Zoster Infections (CMQ) by System Organ Class and Preferred Term - All Exposure Pool 120

Table 36. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of All Treatment-Emergent Herpes Zoster Infections (CMQ) by System Organ Class and Preferred Term - All Exposure Pool - Japanese 122

Table 37. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for All Treatment-Emergent Herpes Zoster Infections (CMQ) by Confirmed Absolute Lymphocyte Count Prior to the Event - All Exposure Pool 123

Table 38. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for All Treatment-Emergent Herpes Zoster Infections (CMQ) by Confirmed Absolute Neutrophil Count Prior to the Event - All Exposure Pool 125

Table 39. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Hazard Ratios (95% CI) for Risk Factors Shown Statistically Significant Effects on Time to All Treatment-Emergent Herpes Zoster Infections (CMQ) - All Exposure Pool 127

Table 40. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for All Treatment-Emergent Eczema Herpeticum - Short Term Studies 133

Table 41. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for All Treatment-Emergent Eczema Herpeticum - Short Term Studies - Japanese 134

Table 42. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for All Treatment-Emergent Eczema Herpeticum - All Exposure Pool 135

Table 43. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for All Treatment-Emergent Eczema Herpeticum - All Exposure Pool - Japanese 136

Table 44. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for All Treatment-Emergent Eczema Herpeticum by Confirmed Absolute Lymphocyte Count Prior to the Event - All Exposure Pool 137

Table 45. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Bacterial Skin Infections Requiring Treatment by System Organ Class and Preferred Term - Short Term Studies 141

Table 46. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Bacterial Skin Infections Requiring Treatment by System Organ Class and Preferred Term - Short Term Studies - Japanese 143

Table 47. Hematologic Retest, Monitoring, and Discontinuation Criteria 145

Table 48. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Platelets - Short Term Studies 149

Table 49. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Platelets - All Exposure Pool 150

Table 50. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Meeting Retest and Discontinuation Criteria for Lymphocytes - All Exposure Pool 155

Table 51. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Neutrophils - Short Term Studies 159

Table 52. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Neutrophils - All Exposure Pool 160

Table 53. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Hemoglobin - Short Term Studies 165

Table 54. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Hemoglobin - All Exposure Pool 166

Table 55. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Hemoglobin - Short Term Studies - Japanese 167

Table 56. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Hemoglobin - All Exposure Pool - Japanese 168

Table 57. Laboratory Values for Subject B7451029/12959005 171

Table 58. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Malignancy by System Organ Class, High Level Group Term and Preferred Term - All Exposure Pool 173

Table 59. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Malignancies (excluding Non-Melanoma Skin Cancer) - All Exposure Pool 174

Table 60. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent and Adjudicated Non-Melanoma Skin Cancer - All Exposure Pool 177

Table 61. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Adjudicated Major Adverse Cardiovascular Events, Non-Major Adverse Cardiovascular Events and Adjudicated Non-Fatal Venous Thromboembolism Events (CMQ) - All Exposure Pool 182

Table 62. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Shift Table of Subjects in LDL Cholesterol Categories by Visit - Short Term Studies 190

Table 63. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Hypersensitivity (CMQ) Requiring Treatment by System Organ Class and Preferred Term - Short Term Studies 196

Table 64. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Hypersensitivity (CMQ) Requiring Treatment by System Organ Class and Preferred Term - All Exposure Pool 198

Table 65. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Summary of Standard Deviation Score (SDS) for Height Measurement and Its Change from Baseline Overtime for Adolescent Subjects - All Exposure Pool 201

Table 66. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Fractures (CMQ) among Subjects of Baseline Age < 18 (years) - All Exposure Pool 204

Table 67. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Gastrointestinal Perforation (CMQ) by System Organ Class and Preferred Term - All Exposure Pool 205

Table 68. Summary of Follow-up Time, Number of Events, and Incidence Rates (per 10,000 Person-years) of Deep Vein Thrombosis among Patients with Atopic Dermatitis and Age- and Sex-Matched Controls from the General Population 209

Table 69. Summary of Follow-up Time, Number of Events, and Incidence Rates (per 10,000 Person-years) of Pulmonary Embolism among Patients with Atopic Dermatitis and Age- and Sex-Matched Controls from the General Population 209

Table 70. PF-04965842 Protocol B7451029 Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Analysis Set 213

Table 71. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Expected Number of Subjects and Actual Number of Subjects (%) with Laboratory Values by Study Visit and Selected Study Period (Jan. 8 - Apr. 22, 2020) - All Exposure Pool 217

Table 72. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Expected Number of Subjects and Actual Number of Subjects (%) with Vital Signs by Study Visit and Selected Study Period (Jan. 8 - Apr. 22, 2020) - All Exposure Pool 219

Table 73. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Laboratory Test Data: Median Changes from Baseline to Last Observation - Short Term Studies 224

Table 74. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Number (%) of Subjects with Selected Creatine Kinase (U/L) Range - Short Term Studies 230

Table 75. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Number (%) of Subjects with Liver Function Test Values as Multiples of the Upper Limit of Normal - Short Term Studies 232

Table 76. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Number (%) of Subjects with Liver Function Test Values as Multiples of the Upper Limit of Normal - All Exposure Pool 233

Table 77. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Categorization of Post-Baseline Vital Signs Data - Short Term Studies 239

Table 78. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Categorization of Post-Baseline QTcF - Short Term Studies 241

Table 79. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Baseline Age (< 18, 18-< 65, >= 65, >= 75 years) - All Exposure Pool 244

Table 80. Demographic Characteristics - Safety Analysis Set 248

Table 81. PF-04965842 Protocol B7451036 Disease Characteristics at Baseline - Safety Analysis Set 249

Table 82. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Race - All Exposure Pool 256

Table 83. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Ethnicity - All Exposure Pool 259

Table 84. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Background Therapy - Short Term Studies 272

Table 85. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Geographic Region - All Exposure Pool 278

Table 86. The Pharmacokinetics Results of Abrocitinib and Its Active Moiety Across the Various Extrinsic and Intrinsic Factors 281

LIST OF FIGURES

Figure 1. Schematic for the Primary Pool 24
Figure 2. Schematic for the All Exposure Pool 26
Figure 3. Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for Treatment-Emergent Serious Infections – All Exposure Pool 112
Figure 4. Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for All Treatment-Emergent Herpes Zoster Infections (CMQ) - All Exposure Pool 129
Figure 5. Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for All Treatment-Emergent Eczema Herpeticum - All Exposure Pool 139
Figure 6. Box Plot of Platelet (10^3/mm^3) Data by Visit – Short Term Studies 146
Figure 7. Box Plot of Platelet (10^3/mm^3) Data by Visit - All Exposure Pool 147
Figure 8. Mean (90% CIs) Platelet Counts (Observed Case) 148
Figure 9. Box Plot of Lymphocyte Count (10^3/mm^3) by Visit – Short Term Studies 153
Figure 10. Box Plot of Lymphocyte Count (10^3/mm^3) by Visit – All Exposure Pool 154
Figure 11. Box Plot of Neutrophil Count (10^3/mm^3) by Visit – Short Term Studies 157
Figure 12. Box Plot of Neutrophil Count (10^3/mm^3) by Visit – All Exposure Pool 158
Figure 13. Box Plot of Hemoglobin (g/dL) Data by Visit – Short Term Studies 162
Figure 14. Box Plot of Hemoglobin (g/dL) Data by Visit – All Exposure Pool 163
Figure 15. Box Plot of Reticulocytes (10^3/mm^3) Data by Visit– Short Term Studies 164
Figure 16. Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for Treatment-Emergent and Adjudicated Non-Melanoma Skin Cancer - All Exposure Pool 179
Figure 17. Mean (+/-SE) Percent Change from Baseline in LDL-c by Visit – Short Term Studies 188
Figure 18. Mean (+/-SE) Percent Change from Baseline in LDL-c by Visit – All Exposure Pool 189
Figure 19. Mean (+/-SE) Percent Change from Baseline in LDL/HDL-c Ratio by Visit – Short Term Studies 192
Figure 20. Mean (+/-SE) Percent Change from Baseline in LDL/HDL-c Ratio by Visit – All Exposure Pool 193
Figure 21. Mean (+/-SE) Percent Change from Baseline in HDL-c by Visit – Short Term Studies 194
Figure 22. Mean (+/-SE) Percent Change from Baseline in HDL-c by Visit – All Exposure Pool 195
Figure 23. Line Plot of Median (Q1, Q3) Creatine Kinase (U/L) Data by Visit – Short Term Studies 229
Figure 24. Design Schematic of Study B7451005 289
Figure 25. Design Schematic of Study B7451006 290
Figure 26. Design Schematic of Study B7451012 291

Figure 27. Design Schematic of Study B7451013 292
Figure 28. Design Schematic of Study B7451029 294
Figure 29. Design Schematic of Study B7451036 296

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
AEP	all exposure pool：全曝露併合
ALC	absolute lymphocyte count：リンパ球絶対数
ALT	alanine transaminase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count：好中球絶対数
AST	aspartate transaminase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
AUC	area under the plasma concentration-time curve：濃度‐時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	twice daily：1 日 2 回
BMI	body mass index：肥満指数
%BSA	percentage body surface area：AD に罹患した面積の体表面積に対する割合
CI	confidence interval：信頼区間
CK	creatine kinase：クレアチンキナーゼ
C_{max}	maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
CMQ	Customized MedDRA Query：MedDRA カスタム検索式
COPD	chronic obstructive pulmonary disease：慢性閉塞性肺疾患
COVID-19	new coronavirus infectious disease：新型コロナウイルス感染症
CT	computed tomography：コンピューター断層撮影
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
CV	cardiovascular：心血管
DILI	drug-induced liver injury：薬物性肝障害
EASI	Eczema Area and Severity Index
EBV	epstein-barr virus
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
EOS	end of study：治験終了
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GWAS	genome-wide association study
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol：高比重リポタンパクコレステロール
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
hsCRP	high sensitivity C-reactive protein：高感度 C-反応性タンパク
HSV	herpes simplex virus
HZ	herpes zoster
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
IGA	Investigator’s Global Assessment：医師による全般重症度評価
IL	interleukin：インターロイキン
IV	intravenous：静注
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
KPNC	Kaiser Permanente Northern California
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol：低比重リポタンパクコレステロール
MACE	major adverse cardiovascular event：主要な心血管事象
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging：核磁気共鳴画像法
NK	natural killer：ナチュラルキラー

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
PCR	polymerase chain reaction：ポリメラーゼ連鎖反応
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：独立行政法人　医薬品医療機器総合機構
PP-NRS	Peak Pruritus Numerical Rating Scale
PSA	prostate specific antigen：前立腺特異抗原
PSP	primary safety pool：主要安全性併合
Q1	first quartile：第 1 四分位数
Q3	third quartile：第 3 四分位数
QD	once daily：1 日 1 回
QT	time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave in the electrocardiogram：心電図上の QRS 群の開始から T 波の終了までの時間
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
SDS	standard deviation score：標準偏差スコア
ST	segment
STS	Short Term Studies：更新主要併合データ
SMQ	Standardized MedDRA Queries：MedDRA 標準検索式
STAT	signal transducer and activator of transcription：シグナル伝達兼転写活性化因子
THIN	The Health Improvement Network
TOC	table of contents：目次
TSLP	thymic stromal lymphopoietin
TYK2	tyrosine-protein kinase 2：チロシンキナーゼ 2
VTE	venous thromboembolic event：静脈血栓塞栓症

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

本概要に示したアブロシチニブの安全性プロファイルは，以下に示す開発プログラムの臨床データに基づく。安全性データは，アブロシチニブの薬理および非臨床毒性データに基づき解釈している。

アブロシチニブの薬理

アブロシチニブは経口投与可能な低分子であり，ATP 結合部位を遮断することにより JAK1 を選択的に阻害する。アブロシチニブは in vitro で他の JAK と比較して JAK1 に対して高い選択性を有しており，JAK2 に対する選択性は 28 倍，JAK3 に対する選択性は 340 倍超，TYK2 に対する選択性は 43 倍である。また，広範なヒトキナーゼに対する選択性プロファイルも良好である。

JAK-STAT シグナル伝達経路は，炎症シグナルおよび増殖シグナルに応答した 1 型および 2 型サイトカイン受容体の共通の伝達経路である。非臨床データおよび GWAS 試験から，AD のような炎症状態では JAK/STAT 経路が重要であることが示されている。例えば，IL-2，IL-4，IL-6，IL-13 などの JAK1 を介してシグナルを伝達するサイトカインは，T リンパ球の様々なヘルパーT 細胞サブセットへの分化および活性化など，獲得および自然免疫応答の調節に関連する[1,2]。IL-31 や TSLP などの JAK1 依存性サイトカインも AD の発症機序に関与することが示されている[3,4]。

アブロシチニブの非臨床毒性試験

ラットおよびサルを用いた単回および最長 6 ヵ月間および 9 ヵ月間の反復投与毒性試験において，アブロシチニブを評価した。反復投与慢性毒性試験の投与開始時のラットは約 6～7 週齢（ヒトの約 12 歳に相当）であり，サルは約 2～4 歳（ヒトの約 8 歳に相当）と同様であったことから，青少年および成人の AD 患者（12 歳以上）に対するアブロシチニブを使用することの妥当性が裏付けられていると考えられる。

- トランスジェニックヘミ接合体 rasH2 マウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験において，雄で 60 mg/kg/日，雌で 75 mg/kg/日までの用量（臨床用量 200 mg QD 投与時の非結合型 AUC の最大 0.9 倍の曝露量）で投与したとき，アブロシチニブ投与に関連した腫瘍発生は認められなかった。

- ラットを用いた 104 週間のがん原性試験において，30 mg/kg/日を投与した雌で胸腺上皮過形成の発現頻度の上昇が認められた。10 mg/kg/日以上を投与した雌では良性胸腺腫の発現頻度の上昇が認められた［臨床用量（200 mg QD）投与時の非結合型 AUC の 2.8 倍以上］」。

非臨床試験成績の詳細については，M2.4 を参照のこと。

1.1.1. AD 患者を対象とした開発計画における臨床試験

AD 患者を対象としたアブロシチニブの臨床開発として世界的に第 1 相試験 16 試験，第 2 相試験 1 試験および第 3 相試験 6 試験を実施した（Table 1，Table 2）。

AD 患者を対象とした第 2 相および第 3 相試験

臨床的安全性の概要に含まれる AD 患者を対象としたアブロシチニブの第 2 相および第 3 相試験の概要を Table 1 に示した（試験の詳細な情報については Appendix 1 を参照）。

AD 患者を対象としたアブロシチニブの臨床開発では，直近で受けた外用剤または全身治療で十分な効果が得られなかったか，外用剤治療が推奨されなかった中等症から重症の AD 患者を対象として，治験を実施した。Table 1 に示したように，治験には青少年被験者（12 歳から 18 歳未満）または成人被験者（18 歳以上）を組み入れた。併合解析については 1.1.3.1 項に記した。

Table 1. Phase 2 and 3 Abrocitinib Clinical Studies in Atopic Dermatitis

Study	Description	Control	Treatment/Duration	Number of Subjects
Phase 3 Short-term Monotherapy Studies				
B7451012	Phase 3 randomized, monotherapy study in adults and adolescents	Placebo	Abrocitinib 100 mg QD Abrocitinib 200 mg QD Placebo Treatment duration = 12 weeks	Screened: 553 Randomized: 387 (randomized 2:2:1) 100 mg: 156 200 mg: 154 Placebo: 77
B7451013	Phase 3 randomized, monotherapy study in adults and adolescents	Placebo	Abrocitinib: 100 mg Abrocitinib: 200 mg QD Placebo Treatment duration = 12 weeks	Screened: 554 N = 391 (randomized 2:2:1) 100 mg: 158 200 mg: 155 Placebo: 78
Phase 3 Short-term Combination Therapy Study				
B7451029	Phase 3 randomized combination study including a comparator and on background topical therapy in adult subjects	Placebo and dupilumab	Abrocitinib 100 mg QD Abrocitinib 200 mg QD Dupilumab: 300 mg SC every other week (loading dose of 600 mg at baseline) Matching placebo Total treatment duration = 20 weeks, including 16 weeks of randomized, placebo-controlled phase	N = 837 (randomized 2:2:2:1) 200 mg: 226 100 mg: 238 Dupilumab: 242 Placebo: 131
B7451036	Phase 3 randomized, combination therapy study with background topical	Placebo	Abrocitinib 100 mg QD Abrocitinib 200 mg QD	N = 287 (randomized 1:1:1) 100 mg: 95 200 mg: 96

Table 1. Phase 2 and 3 Abrocitinib Clinical Studies in Atopic Dermatitis

Study	Description	Control	Treatment/Duration	Number of Subjects
	therapy in adolescents only		Placebo Treatment duration = 12 weeks	Placebo: 96
Phase 3 Dosing Regimen Study				
B7451014 (ongoing)	Phase 3 randomized withdrawal and retreatment study in adults and adolescents	Open-label run-in	200 mg QD for 12 weeks open label Responders, based on IGA and EASI-75, 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	Open label N = ~1370 N = ~600 (randomized 1:1:1) 100 mg ~200 200 mg ~200 Placebo ~200
Phase 3 Long-term Extension Study				
B7451015 (ongoing)	Phase 3 long-term extension study in adults and adolescents	Not Applicable	Subjects previously allocated 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 = ~3000
Phase 2 Studies				
B7451006	Phase 2b dose-ranging proof-of-concept randomized	Placebo	Abrocitinib 10 mg QD Abrocitinib 30 mg QD	N = 269 (randomized 1:1:1:1:1) 56 placebo QD

Table 1. Phase 2 and 3 Abrocitinib Clinical Studies in Atopic Dermatitis

Study	Description	Control	Treatment/Duration	Number of Subjects
	monotherapy study in adult subjects		Abrocitinib 100 mg QD Abrocitinib 200 mg QD Placebo 12 weeks treatment, 4 weeks follow-up	49 10 mg QD 51 30 mg QD 56 100 mg QD 55 200 mg QD

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; QD = once daily; SC = subcutaneous; Tdap = tetanus, diphtheria, and pertussis

B7451029 試験で得られたアブロシチニブおよびデュピルマブの安全性評価に関連するデータは個々の試験結果として 2.1.7 項に示した。

乾癬患者を対象とした第 2 相試験（B7451005 試験）

乾癬患者を対象としたアブロシチニブの治験を実施した。開発製品の優先順位の変更による事業上の理由で，本試験は早期に中止した。本試験で得られた安全性データを 1.1.5 項に簡潔に記載し，試験の叙述を Appendix 2.1 に記載した。また，本試験のデータは，適宜関連する安全性項目に記載した。

第 1 相試験

AD に対する開発プログラムでは第 1 相試験 16 試験が完了している。これらの試験の情報を Table 2 に示した。第 1 相併合安全性データの要約および個々の試験の結果の要約表を，Appendix 3 に示した。

Table 2. Phase 1 Abrocitinib Clinical Studies

Study Number	Study Title	Dose	Duration
B7451001	A Phase 1, within cohort, randomized, double blind, third-party open, placebo-controlled, single- and multiple dose escalation, parallel group study to evaluate the safety, tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of abrocitinib in healthy western and Japanese subjects	Single- (3, 10, 30, 100, 200, 400, or 800 mg of abrocitinib) and multiple-dose (30 mg QD, 100 mg QD, 200 mg QD, 400 mg QD, 100 mg BID, or 200 mg BID of abrocitinib) escalation	Single ascending dose: 1-day dosing, 7-day follow-up Multiple ascending dose: 10-day dosing, 18-day follow-up

Table 2. Phase 1 Abrocitinib Clinical Studies

Study Number	Study Title	Dose	Duration
B7451004	A Phase 1, open label, single-dose 3-way crossover study to evaluate the bioavailability of a solid dose formulation of abrocitinib relative to a suspension formulation under fasting conditions and the effect of food on the bioavailability of the solid dosage formulation of abrocitinib in healthy subjects	Single dose (400 mg) of abrocitinib	3 single doses with a 3-day washout between doses
B7451008	A Phase 1, open-label, non-randomized, 2-period, fixed sequence study to investigate the absorption, metabolism and excretion of [^{14}C-abrocitinib] and to assess the absolute bioavailability and fraction absorbed of abrocitinib in healthy male subjects using a ^{14}C-microtracer approach	Unlabeled abrocitinib Clinical Dose (Oral): single dose (200 mg) ^{14}C-abrocitinib microtracer (IV and Oral): single dose (80 µg) for both oral (Period A) and IV (Period B) administration	19 days (excluding screening, washout and the follow-up phone call)
B7451016	A Phase 1, randomized, open-label, 2-way crossover study to estimate the effect of multiple dose abrocitinib on the pharmacokinetics of single-dose oral contraceptive steroids in healthy female subjects	Multiple dose (200 mg QD) of abrocitinib; single dose (30 µg of EE and 150 µg of LN) of oral contraceptive steroids	Treatment A (oral contraceptive steroids): 1 day Treatment B (abrocitinib + oral contraceptive steroids): 9 days
B7451017	A Phase 1, open-label, randomized, fixed-sequence, parallel-cohort study to estimate the effect of fluvoxamine or fluconazole, on the pharmacokinetics, safety and tolerability of a single dose of abrocitinib in healthy subjects	Period 1: single dose of 100 mg abrocitinib Period 2: • Cohort 1: repeat-dose fluvoxamine (immediate release tablet 50 mg), single dose of 100 mg abrocitinib • Cohort 2: repeat-dose fluconazole (single dose of 400 mg on Day 1 and 200 mg on Days 2-7), single dose of 100 mg abrocitinib	Period 1: 1 day Period 2: • Cohort 1: 9 days • Cohort 2: 7 days
B7451019	A Phase 1, open-label, fixed-sequence study to estimate the effect of repeat-dose rifampin on the pharmacokinetics of abrocitinib in healthy subjects	Period 1: single dose (200 mg) of abrocitinib Period 2: repeat-dose (600 mg QD) rifampin on Days 1-7, single dose of 600 mg rifampin and 200 mg abrocitinib on Day 8	Period 1: 1 day Period 2: 8 days

Table 2. Phase 1 Abrocitinib Clinical Studies

Study Number	Study Title	Dose	Duration
B7451020	A Phase 1, non-randomized, open-label, single-dose study to compare the pharmacokinetics, safety and tolerability of abrocitinib in adult subjects with mild and moderate hepatic impairment relative to subjects with normal hepatic function	Single dose (200 mg) of abrocitinib	1 day
B7451021	A Phase 1, non-randomized, open-label, single-dose study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of abrocitinib in subjects with moderate and severe renal impairment and in healthy subjects with normal renal function	Single dose (200 mg) of abrocitinib	1 day
B7451022	A Phase 1, randomized, 2-way crossover, multiple dose, open label study of the effect of abrocitinib on midazolam pharmacokinetics in healthy volunteers	Multiple dose (200 mg QD) of abrocitinib Single dose or multiple dose (2 mg) of midazolam	Treatment A (midazolam): 1 day Treatment B (abrocitinib): 7 days + (midazolam): Day 2 and Day 7
B7451026	A Phase 1, randomized, 2-way crossover, single dose, open label study to estimate the effect of abrocitinib on dabigatran pharmacokinetics in healthy participants	Single dose (200 mg) of abrocitinib and a single dose (75 mg) of dabigatran etexilate mesylate	Treatment A (dabigatran + abrocitinib): 1 day Treatment B (dabigatran): 1 day
B7451027	A Phase 1, randomized, placebo- and positive-controlled (moxifloxacin) crossover study to determine the effect of single-dose abrocitinib on QTc interval in healthy volunteers	Single dose (600 mg) of abrocitinib Single dose (400 mg) of moxifloxacin	1 day
B7451028	A Phase 1, Open-Label, Single-Arm, Single Dose and Multiple Doses Study to Assess Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of abrocitinib in Chinese Healthy Participants	Single dose (200 mg) of abrocitinib; Multiple dose (200 mg QD) of abrocitinib	Single dose: Day 1 Multiple dose: Day 3-8

Table 2. Phase 1 Abrocitinib Clinical Studies

Study Number	Study Title	Dose	Duration
B7451032	A Phase 1, open label, single-dose, crossover study to evaluate the bioequivalence of a commercial tablet formulation of abrocitinib relative to the Phase 3 tablet formulation under fasting conditions and the effect of food on the relative bioavailability of the commercial tablet formulation in healthy participants	Single dose (200 mg) of abrocitinib	1 day
B7451033	A Phase 1, randomized, 2-way crossover, multiple-dose, open-label study to estimate the effect of abrocitinib on rosuvastatin pharmacokinetics in healthy participants	Multiple dose (200 mg QD) of abrocitinib Single dose (10 mg) of rosuvastatin	Treatment A (rosuvastatin): 1 day Treatment B (rosuvastatin + abrocitinib): abrocitinib for 3 days with single dose of rosuvastatin on Day 1
B7451034	A Phase 1, randomized, 2-way crossover, open label study to estimate the effect of abrocitinib on MATE1/2K activity, using metformin as a probe, in healthy participants	Multiple dose (200 mg QD) of abrocitinib Single dose (500 mg) of metformin	Treatment A (metformin): 1 day Treatment B (metformin + abrocitinib): abrocitinib for 2 days with single dose of metformin on Day 1
B7451043	A Phase 1, open-label, fixed-sequence study to assess single dose and multiple dose pharmacokinetics of abrocitinib and its metabolites, and the effect of repeat-dose probenecid on the single dose pharmacokinetics of abrocitinib and its metabolites in healthy participants	Single dose (200 mg) of abrocitinib Multiple dose (200 mg QD) of abrocitinib Probenecid 1000 mg QD	Period 1: 1 day Period 2: 4 days Period 3: 3 days

Abbreviations: BID = twice daily; EE = ethinyl estradiol; IV = intravenous; LN = levonorgestrel; MATE = multidrug and toxic compound extrusion transporter; QD = once daily; QTc = corrected Q-T interval

1.1.2. 第 3 相試験のための用量選択の安全性に関する考察

2 つの第 2 相試験，すなわち乾癬患者を対象とした試験（B7451005 試験）および AD 患者を対象とした試験（B7451006 試験）の安全性に関する考察の結果，特に以下に概略を示した用量依存的な血液学的検査値の変化を用量選択プロセスの重要な指標として，第 3 相試験の用量を選択した。

- B7451005 試験では，中等症から重症の乾癬患者を対象に，200 mg QD，200 mg BID および 400 mg QD の用量を検討した。血液学的検査値異常の大部分は 200 mg BID 群で認められた。すべての実薬群で血小板数減少が認められた。100000/mm^3 を下回る血小板数減少は 400 mg QD 群（12.5%）および 200 mg BID 群（64.3%）で認められ，大部分は 200 mg BID 群の被験者であった。200 mg QD 群では，10000/mm^3 を下回る血小板数減少は報告されなかった。網状赤血球の絶対数の減少もすべての用量群で認められ，200 mg

BID 群で最も大きく減少した。これらの安全性データに基づき，AD 患者を対象とした後期第 2 相試験（B7451006 試験）の最高用量を 200 mg QD に設定した。

- **B**7451006 試験の用量は，ラットおよびサルを用いた最長 9 ヵ月間の反復投与毒性試験の AUC から算出された広い安全域より支持された。B7451006 試験の用量範囲（10 mg QD から 200 mg QD まで）では，20 倍の範囲にわたって有効性の用量反応性を評価することが可能であり，用量反応曲線の下端を最小有効量と定めた。血小板数の平均値が用量依存的に減少し，第 4 週前後に最低値に達したが，100 mg と 200 mg の両用量群で血小板数の平均値および 90% CI は基準範囲内であった。第 4 週以降治験薬投与中に軽快し，治験終了までに血小板数の平均値はベースライン値に近い値まで回復した。200 mg のアブロシチニブを投与した 1 例では，治験実施計画書に規定した再検査を要する値（第 4 週に $36\times10^3/mm^3$）が認められ，この被験者に対し治験を中止した。この被験者では，好中球数およびリンパ球数の減少も認められたが，これらの血液学的検査値の減少と関連する有害事象は認められなかった。

上記の安全性に関する考察に加え，M2.7.3 の有効性データに基づき，100 mg および 200 mg QD の用量を選択して第 3 相試験を実施した。

1.1.3. 安全性の評価法

1.1.3.1. 併合解析

安全性の評価のために，申請時には主要安全性併合データ，全曝露安全性併合データおよび第 1 相安全性併合データの 3 つの併合データを事前に規定した。本文書では，主要安全性併合データを主要併合データ，全曝露安全性併合データを全曝露併合データと記載する。また，申請後に PMDA の要請により更に 2 つの併合データを追加した。

1.1.3.1.1. 主要併合データ

主要併合データには，B7451036 試験を除く，プラセボ対照で，同じアブロシチニブの用量，同様の投与期間（12～16 週間），同様の対象患者集団および安全性評価を行った試験を併合した（Figure 1）。試験デザイン，患者集団および評価が同様であることから，これらの試験の併合は妥当であると考えられる。本併合データには下記の被験者を含めた。

- AD 患者を対象とした後期第 2 相用量設定試験（B7451006 試験）に参加した被験者：併合データには，プラセボ群，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の成人被験者から得た 12 週間の安全性データを含めた。アブロシチニブ 10 mg QD および 30 mg QD の用量は第 3 相試験では使用しておらず，併合データには含めなかった。これらの用量の安全性データの要約を試験の叙述（Appendix 2.2）に示す。

- 2 つの単剤投与試験（B7451012 試験および B7451013 試験）に参加した被験者：併合データには，プラセボ群，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の青少年および成人被験者から得た 12 週間の安全性データを含めた。

- デュピルマブを実薬対照として用いた併用投与試験（B7451029 試験）に参加した被験者：併合データには，プラセボ群，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の成人被験者から得た 16 週間の安全性データを含めた。デュピルマブ群のデータは含めなかった。

アブロシチニブおよびデュピルマブに関連するデータを示すため，本試験の単独のデータを2.1.7 項に記載する。

下記の試験データは主要併合データに含めなかった。

- 第 3 相無作為化中止試験（B7451014 試験）の最初の 12 週間のデータは，プラセボ対照ではないため本併合データに含めなかった。
- 乾癬患者を対象とした第 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した。本試験は被験者数が少なく，対象とする患者集団が異なっており，AD プログラムよりも高い用量を使用したため，本併合データに含めなかった。
- B7451036 試験では青少年を対象とした外用剤併用時のアブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群をプラセボ群と比較した。B7451036 試験は併合解析のデータのカットオフ時に治験実施中であった。現在含まれている試験（B7451036 試験を除く）の併合データから，アブロシチニブを投与したときの短期安全性および長期安全性を評価したり，青少年と成人のデータを比較することは可能であるため，B7451036 試験の終了を待たずにカットオフした併合データを用いて安全性を評価した。そのため本併合データには B7451036 試験は含めなかった。B7451036 試験の安全性結果の詳細は 5.1.1.1 項に示した。

本併合データを用いて，主に以下の内容についてアブロシチニブの 100 mg QD および 200 mg QD の各用量とプラセボの安全性プロファイルを比較する。

a. 主な有害事象および治験薬と関連した有害事象を含む，実薬群とプラセボ群で比較的よく見られる有害事象の発現頻度，重篤度および重症度を比較する。

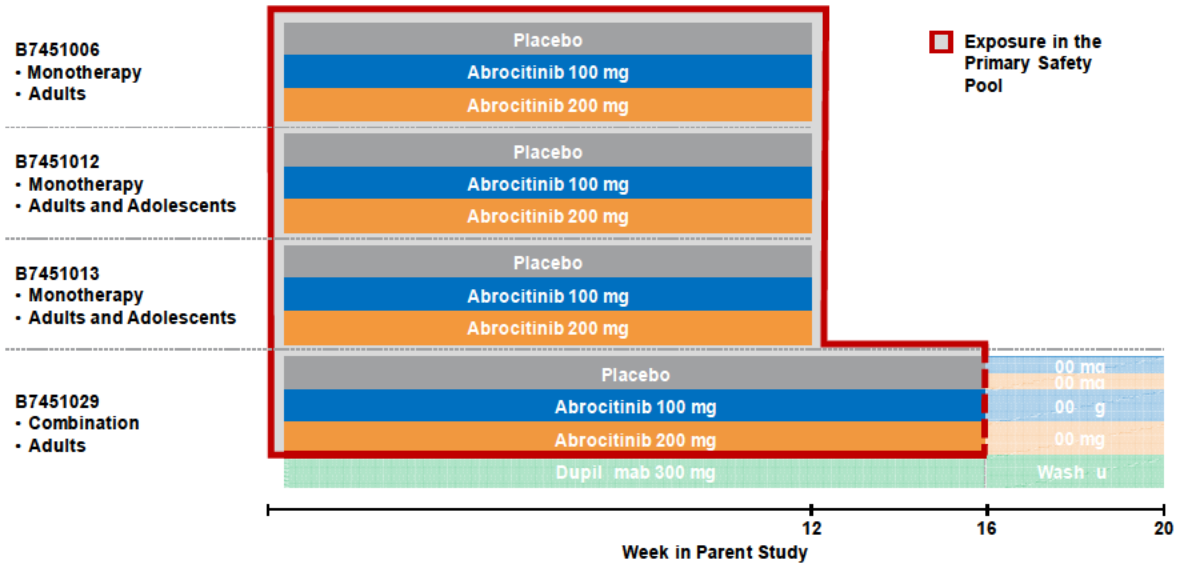
b. 短期間に実薬群とプラセボ群に認められた特に注目すべき有害事象（Table 3）の発現頻度を比較する。

c. 最初の 12～16 週間の投与期間中に，どの事象が用量依存性を示すか確認する（存在する場合）。

d. 比較的よく見られる有害事象の発現頻度を，単剤投与時と外用剤併用投与時，成人被験者と青少年被験者で比較する（1.1.3.4 項）。

e. 臨床検査値，臨床検査値異常，バイタルサインおよび心電図の推移を実薬群とプラセボ群で比較し，さらに部分集団別および用量別にこれらの特性を検討する。

Figure 1. Schematic for the Primary Pool



主要併合データ／更新主要併合データ（1.1.3.1.5 項）には限界があり，特に観察期間および規模は，悪性腫瘍および MACE のような潜伏期間が長い事象やまれな事象を評価するのに十分ではない。このような事象は，全曝露併合データ（1.1.3.1.2 項）で評価する。

1.1.3.1.2. 全曝露併合データ

全曝露併合データには，B7451036 試験を除く AD 患者を対象としたすべての後期第 2 相および第 3 相試験（長期継続投与試験である B7451015 試験を含む，Figure 2）の該当する投与群（100 mg QD 群および 200 mg QD 群）で 1 回以上アブロシチニブの投与を受けたすべての被験者が含まれる。実施中の試験に関しては，2020 年 4 月 22 日をデータカットオフ日とした。第 1 日は，すべての被験者でアブロシチニブ 100 mg QD または 200 mg QD に曝露した最初の日と定義した。本併合データには下記の被験者が含まれる。

- AD 患者を対象とした後期第 2 相用量設定試験（B7451006 試験）に参加した被験者：併合データには，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の成人被験者から得た 12 週間の安全性データを含めた。プラセボ，アブロシチニブ 10 mg QD および 30 mg QD の投与を受けた被験者は含めなかった。本試験の被験者は B7451015 試験には組み入れなかった。

- 2 つの単剤投与試験（B7451012 試験および B7451013 試験）に参加した被験者：併合データには，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の被験者から得た 12 週間の安全性データならびに B7451015 試験に移行した被験者のデータを含めた。B7451012 試験および B7451013 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者については，B7451015 試験でいずれかのアブロシチニブ用量群に無作為割り付けされた時点からのデータを含めた。

- デュピルマブを実薬対照として用いた併用投与試験（B7451029 試験）に参加した被験者：併合データには，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の成人被験者から得た

治験終了（第 20 週）までのすべての安全性データならびに B7451015 試験に移行した被験者のデータを含めた。B7451029 試験で最初にプラセボ群に割り付けられた被験者については，B7451029 試験の第 16 週にいずれかのアブロシチニブ用量群に無作為割り付けされた時点からのデータおよび B7451015 試験に移行した後のデータを含めた。B7451029 試験で最初にデュピルマブ群に割り付けられた被験者については，B7451015 試験でいずれかのアブロシチニブ用量群に無作為割り付けされた時点からのデータを含めた。

- B7451014 試験の無作為化期間前の，非盲検期間に参加した被験者： B7451014 試験の無作為化期間以降のデータは，盲検解除されていないため本併合データには含めなかった。なお，B7451014 試験の非盲検期間終了後，B7451015 試験に移行した被験者のデータは本併合データに含めた。

全曝露併合データに含まれない試験

- 乾癬患者を対象とした第 2 相試験（B7451005 試験）は，臨床開発戦略の変更により早期に中止したため，併合データに含めなかった。本試験は被験者数が少なく，対象とする患者集団が異なっており，AD プログラムよりも高い用量を使用した。

- B7451036 試験では青少年を対象とした外用剤併用時のアブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群をプラセボ群と比較した。B7451036 試験は併合解析のデータカットオフ時に治験実施中であった。現在含まれている試験（B7451026 試験を除く）の併合データからアブロシチニブを投与したときの短期安全性および長期安全性を評価したり，青少年と成人のデータを比較することは可能であるため，B7451036 試験の終了を待たずにカットオフした併合データを用いて安全性を評価した。そのため本併合データには B7451036 試験は含めなかった。B7451036 試験の安全性結果の詳細は 5.1.1.1 項に示した。

本併合データにより，アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の長期安全性データが得られ，頻度の低い有害事象の発現頻度をより正確に評価することが可能であった。B7451015 試験に移行した被験者は，第 3 相の先行試験と同一用量のアブロシチニブ投与を継続したため，アブロシチニブ 100 mg QD とアブロシチニブ 200 mg QD の長期的な比較が可能であった。

本併合データの主要な目的を下記に示した。

a. 悪性腫瘍および MACE などの潜伏期間が長い有害事象を含む特に注目すべき有害事象の発現率を用量別に長期にわたって確認する（1.1.3.4 項）。

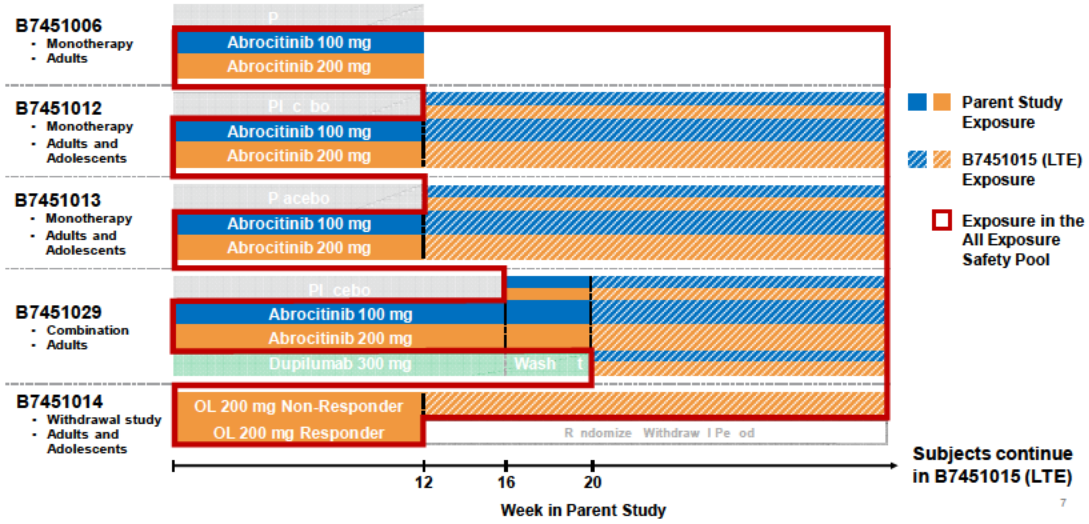
b. 臨床検査パラメータの経時変化を確認し，部分集団別および用量別に発現頻度，重症度およびその他の特性を比較する。

c. 重篤な感染症および悪性腫瘍などの特に注目すべき有害事象の発現について，リスク因子を明らかにする（1.1.3.4 項）。

d. 特に注目すべき有害事象および臨床検査パラメータの変化について，用量と関連した発現率の差を評価する（1.1.3.4 項）。

全曝露併合データの主な限界は，対照薬がないことである。データは外部のデータソースを用いてコンテキスト化する（1.1.3.5 項）。また，多くの被験者で曝露期間が短く，潜伏期間が長い有害事象の一部を適切に評価できない可能性がある。

Figure 2. Schematic for the All Exposure Pool



1.1.3.1.3. 第 1 相安全性併合データ

第 1 相試験の安全性併合データ：第 1 相試験 16 試験が完了している。そのうち，B7451028 試験を除く 15 試験を対象とした第 1 相試験の併合データについては，全試験の人口統計学的特性，被験者の内訳，曝露量および全般的な安全性データを，単回投与と反復投与で別々に要約し，投与群/用量群（プラセボ群ならびに治療用量および治療用量を超える用量の両方を含むアブロシチニブ用量群）別に要約する。全般的な安全性データには，有害事象，治験中止に至った有害事象，重篤な有害事象および臨床検査値異常が含まれる。

第 1 相安全性併合データに含まれない B7451028 試験の安全性情報は M2.7.6 および Appendix 3.2 に示した。

1.1.3.1.4. 盲検下の情報（カットオフ時に実施中の二重盲検試験）

主要併合データおよび全曝露併合データに含めない被験者（B7451036 試験の被験者，B7451014 試験で無作為割り付けされ二重盲検期に治験薬の投与を受けた被験者，B7451015 試験で先行試験の B7451036 試験または B7451014 試験で二重盲検期に治験薬投与を受けた被験者）で認められた死亡，致死的でない重篤な有害事象および治験中止に至った有害事象について，盲検下の情報を示す（B7451036 試験 Blinded Listings; B7451014 試験 Blinded Listings; B7451015 試験 Blinded Listings）。

なお，カットオフ後に治験を完了した B7451036 試験は盲検解除後の前述のデータを治験総括報告書に含めた。

1.1.3.1.5. 申請後に追加した併合データ

申請後，下記の併合データの情報を新たに記載した。

- 更新主要併合データ：申請時の主要併合データに青少年を対象とした B7451036 試験を含めた併合データ
- Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）：全曝露併合データに B7451036 試験のデータおよび B7451036 試験から B7451015 試験に移行した被験者のデータを含めた併合データ

この 2 つの併合データを追加したことから，2 項以降は更新主要併合データおよび全曝露併合データを中心に記載し，更に Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）の情報を適宜記載した。

なお，Full Cumulative Pool の日本人集団の結果（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日および 2020 年 12 月 18 日）は 5.1.4 項（日本人被験者の長期安全性）に記載した。

また，本資料でカットオフ日を明記せずに記載された併合データは，いずれも申請用カットオフ日（2020 年 4 月 22 日）を用いている。

1.1.3.2. 有害事象情報の収集

主要併合データおよび第 1 相安全性併合データで示された有害事象は，MedDRA version 22.1 を用いてコード化され，更新主要併合データ，全曝露併合データおよび Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）で示された有害事象は MedDRA version 23.0 を用いてコード化した。日本語訳には MedDRA version 23.0 を用いた。一部の試験で収集された有害事象のデータは古いバージョンの MedDRA を用いて報告されている。試験データの併合のため，治験責任医師による有害事象の報告用語は MedDRA version 22.1 または 23.0 を用いて再びコード化されており，そのため総括報告書中の有害事象名と本資料で異なっている場合がある。

重篤な有害事象は，ICH E2A ガイドライン「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」[5]に従って定義した。重篤な有害事象の報告期間は，被験者の同意を取得してから治験薬の最終投与後 28 日まで，あるいは治験薬との因果関係が疑われた場合は，治験薬の最終投与後に期限を定めず報告するものとした。本資料には，治験薬の初回投与後に報告された重篤な有害事象のみ示した。

注意すべき点として，重篤な有害事象および死亡の要約表および一覧は，速報に基づく重篤な有害事象の中央モニタリング安全性データベース（安全性データベース）の情報をもとに作成している。この安全性データベースは臨床プロジェクトデータベースとは独立したデータベースで，固定されておらずデータは逐次更新される。各データベースでデータの入力および保管方法が異なるため，各データベースから作成した重篤な有害事象の一覧にデータの不一致が生じる場合がある。不一致がある場合は，該当する項に記載した。

有害事象の重症度は，治験責任医師が軽度，中等度または重度と判断し記録した。ある投与群の同一被験者に同一の事象（同じ基本語）が複数回発現した場合は，有害事象の集計表ではその有害事象を最も高い重症度で 1 回のみ記載し，各有害事象について被験者を 1 回のみカウントした。有害事象の重症度の評価で欠測データがある場合は，欠測データを重度として補完した。重篤な有害事象以外の有害事象については，被験者の治験参加時から最終来院時までの情報を治験責任医師が記録した。

1.1.3.3. 判定プロセス

一貫した臨床基準に基づく客観的評価が得られるように，第 3 相試験では判定委員会を設置した。判定委員会はファイザー社から独立した外部機関であり，治療の割り付け情報については盲検化されていた。判定委員会は日和見感染，悪性腫瘍（中央検査機関の病理学者による生検試料の審査を含む），心血管事象および肝事象の可能性がある有害事象の評価を行った。

日和見感染

判定委員会の審査対象とみなされるすべての感染症は日和見感染の判定委員会規定に記されており，すべての重篤な感染症のほか，ウイルス，細菌，真菌，マイコバクテリアおよび寄生虫などの日和見感染を示唆する事象名のすべての有害事象がこの範疇に含まれた。

帯状疱疹に関しては，病変が複数の皮膚分節に分布する疑いがある症例を判定の対象とした。これらの症例のうち，播種性（6 皮膚分節超）と判定されたもの，あるいは多神経分節性（隣接しない皮膚分節に分布するかまたは 3 つ以上の隣接する皮膚分節に分布する）と判定されたものを，日和見感染として分類した。ヘルペス性状湿疹は，特に注目すべき感染症として分類した。1 つの皮膚分節または隣接する 2 つの皮膚分節のみに分布する帯状疱疹は，日和見感染の要約から除外した。帯状疱疹（重篤および非重篤）の詳細な例数および考察については別々に示した。

悪性腫瘍

診療記録および病理組織学的検査の記録を用いて，悪性腫瘍の可能性があるすべての事象を判定した。さらに，利用可能なすべての生検試料について，中央検査機関の病理学者から成る病理組織学審査委員会が生検試料を再審査し，悪性腫瘍の可能性について確認した。皮膚以外の悪性腫瘍に関しては，同一臓器に異なる形態の悪性腫瘍が認められたが，それらが同一の疾患経過に属する場合，それらを単一の悪性腫瘍の事象として分類した。皮膚の悪性腫瘍に関しては，生検データまたは原資料から得られた各疾患経過を，独立した悪性腫瘍の事象と判断した。

心血管事象

判定の対象となる心血管事象には，死亡（心血管事象または非心血管事象として分類）および致死的ではない心血管事象（心筋梗塞，冠動脈血行再建，うっ血性心不全，脳血管イベント，末梢血管疾患，肺塞栓症および深部静脈血栓症を含む静脈血栓塞栓症，不安定狭心症による入院）を含めた。一貫性のある客観的な判断ができるように，一般に受け入れられている心血管転帰の定義および事前に規定したアルゴリズムを用いて事象を評価した。

MACE，MACE 以外のその他の心血管事象（静脈血栓塞栓症を除く）および静脈血栓塞栓症（すなわち肺塞栓症および深部静脈血栓症）の 3 つのカテゴリーでデータを表示した（2.1.5.4 項）。

肝事象

判定の対象となる肝事象には，Hy's Law の事象，基準値上限の 5 倍以上の ALT または AST，治験実施計画書に規定された肝機能検査値に関する中止基準に該当するすべての事象，MedDRA 器官別大分類の肝胆道系障害に属する重篤な有害事象，MedDRA SMQ の肝感染に属する重篤および非重篤な有害事象，MedDRA SMQ の感染性胆道系障害に属する重篤および非重篤な有害事象，MedDRA 基本語の薬物性肝障害に属する有害事象，さらに，ALT もしくは AST が基準値上限の 3 倍以上か，ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上または黄疸が報告された被験者の死亡を含めた。判定のための審査では，下記の評価を含めた。

- 事象が治験薬によって引き起こされた DILI を示している可能性
- 他に考えられる肝障害の原因
- 障害の様式
- Hy's Law の分類
- 肝障害の重症度
- 回復
- 肝不全

判定委員会の構成および規定

各判定委員会は関連分野の専門家で構成されており，事象の定義の詳細および委員会の目的を説明するために規定を定めた。

承認申請に含めた判定データの範囲：AD 患者を対象とした第 2 相試験（B7451006 試験）では，事象の判定プロセスに従った評価を実施しなかったが，発現率の包括的な解析を可能にするため，肺塞栓症 1 例を判定委員会で判定された静脈血栓塞栓症に含めた。B7451012，B7451013 および B7451029 試験ならびに B7451014 試験の非盲検部分に関しては，判定したすべてのデータを解析に含めた。B7451015 試験では，データカットオフ日（2020 年 4 月 22 日）までに報告されたすべての事象を判定の対象とした。2020 年 6 月 8 日までに完了したすべての判定結果を要約表に含めた。なお，併合データに含まれていない B7451036 試験の判定結果は総括報告書に含まれる。

1.1.3.4. 安全性パラメータの解析方法

解析対象集団

併合データに含まれる試験で 1 回以上治験薬の投与を受けた全被験者を対象とした安全性解析対象集団を用いて解析した。実際に投与を受けた治験薬に従って被験者を分類した。各解析では，被験者が実際に投与を受けた治験薬に対応する各投与群の分母に，各被験者を 1 回だけカウントした。ベースライン時からの変化に関するすべての解析（シフトテーブルなど）では，投与後の測定値がある被験者のみを解析に含めた。

統計解析

連続データは，被験者数，平均値，標準偏差，中央値，Q1，Q3，最小値および最大値を適宜使用して要約した。

カテゴリーデータ（有害事象の発現頻度など）は，総被験者数（N），各反応カテゴリーの被験者数（n），各反応カテゴリーの被験者の割合ならびに発現率および 95%信頼区間を用いて要約した。来院別に要約したデータ（臨床検査データなど）については，ベースライン時および特定の来院時に評価がある被験者数を分母とした。ベースライン時からベースライン後の値の推移を示すシフトテーブルも適宜使用した。

発現率（100 人年あたりのイベントが発現した被験者数として表示）は，リスク期間中にイベントが発現した被験者数を，リスク期間中の被験者の曝露期間の総和で除算したものと定義した。曝露期間については，全曝露日数を 365.25 で除算することにより，単位を「年」に統一した。次に，算出した比率に 100 を乗じることで，100 人年あたりにイベントが発現した被験者数を単位とする発現率を算出した。また，イベント数がポアソン分布に従うと仮定した下で，正確法により 95% CI を算出した。

最終投与までの期間は，被験者の初回投与から投与期の最終投与までの期間（日数）と定義した：最終投与日 − 初回投与日 + 1。

リスク期間は，アブロシチニブの注目すべきイベントについて，「最終投与までの期間 + 28 日」と「死亡までの期間」のいずれか短い方と定義した。これは，注目すべきイベントは規定の期間内（初回投与から最終投与まで + 28 日）に発現した場合に収集されるという（合理的な）仮定に基づいている。収集期間が最終投与後も非常に長く続く場合，イベント収集の信頼性は低下する。総リスク期間は，すべての投与を通じたリスク期間の合計とした。

イベント発現までの期間は，イベントが発現した被験者について，被験者への（治験薬の）初回投与からリスク期間中の最初のイベント発現までの期間（日数：最初のイベント発現日 – 被験者への初回投与日 + 1）と定義した。算出に際しては，被験者のリスク期間に含まれる日数のみを考慮する。イベントが発現しなかった被験者については，イベント発現までの期間はリスク期間の終了時点で打ち切りとした。

曝露時間は，「イベント発現までの期間」と「総リスク期間」のうち，いずれか短い方と定義した。リスク期間中にイベントが発現しなかった場合，曝露時間は総リスク期間とした。

また，アブロシチニブへの曝露期間が長いほどイベントの発現率が高くなるかどうかを評価するため，投与 12 週ごとに当該イベントの発現率を算出した。例えば，全曝露併合データにおいて，2 つの時区間［第 0〜12 週（第 1〜84 日）および第 12 週以降〜24 週（第 85〜168 日）］を

想定する。仮にある被験者が第 50 日に最初のイベントを発現し，そのリスク期間が 300 日間であった場合，当該イベントは時間間隔 1 に属し，時間間隔 1 の曝露期間は 50 日となる。当該被験者の曝露は，その後の時間間隔ではカウントしない。別の例として，仮にある被験者が第 100 日に最初のイベントを発現し，そのリスク期間が 300 日間であった場合，当該イベントは時間間隔 2 に属し，時間間隔 2 の曝露期間は 16 日（すなわち，100 日 - 84 日）となる。時間間隔 1 に属するイベントはなく，曝露期間は 84 日となる。

2 つの安全性併合データにおける投与群間の比較（先行試験により調整）では，ハザード比およびその 95% CI を用いた。投与群および先行試験を共変量とする Cox 回帰モデルを用いてハザード比を推定した。このモデルにより，各試験における投与群間の共通ハザード比を推定し，先行試験により調整した下で 2 つの投与群間での比較を行った。

Kaplan-Meier 法を用いて，注目すべき有害事象が最初に発現するまでの期間を要約した。また，「イベント発現率の変化」に対する記述的な解析を裏付けるため，累積ハザード関数（Kaplan-Meier 推定値の負の対数として推定）を図示した。累積ハザード関数がほぼ線形であったことから，危険率（発現率）が経過時間に対して一定であると仮定することの適切性がある程度確認された。

特定の注目すべき有害事象については，Cox 回帰モデルを用いて，イベント発現までの期間に関連するリスク因子を特定した。潜在的リスク因子には，部分集団解析に用いる以下に記載した因子およびイベント発現前に確定（2 回連続確認）したリンパ球絶対数（$1.0\times 10^3/mm^3$ 以上，$1.0 \times 10^3/mm^3$ 未満）の時間依存性共変量を含めた。まず，固定効果として試験治療および先行試験を含む基本となるモデルに各潜在的リスク因子を追加した。統計的に有意（$p< 0.05$，両側）であった因子については，試験治療との交互作用も検討した。データが利用可能であれば，固定効果として試験治療，先行試験およびすべての潜在的リスク因子（地理的地域との相関が高い人種を除く）を含め，必要に応じて交互作用も含めたフルモデルを当てはめた。各固定効果について，対比較ごとのハザード比およびその 95% CI を算出した。95% CI が 1 を含まない固定効果は，注目すべき有害事象発現までの期間に関連するリスク因子とみなした。

欠測データ

安全性解析では欠測データの補完は行わなかった。ただし，一部のデータ表示で「最終来院」と要約したものは，当該の被験者での欠測データではないベースライン後の最後の観察を示す。

部分集団解析

特定の部分集団で特定の安全性事象が発現するリスクが高いか否かを確認するため，内因性および外因性要因別に安全性評価項目を評価した。

内因性要因	
ベースライン時の年齢	18歳未満，18～65歳，65歳超
性別	女性，男性
人種	白人，黒人，アジア人，その他
民族性	ヒスパニック系，非ヒスパニック系
ベースライン時の体重	100 kg以下，100 kg超
ベースライン時のBMI	25 kg/m^{2}未満，25～30 kg/m^{2}未満，30 kg/m^{2}以上
ベースライン時の疾患重症度	IGA = 3（中等症），IGA = 4（重症）
ベースライン時のeGFR	90 mL/min未満，90 mL/min以上
外因性要因	
第3相試験での外用剤の併用の有無	単剤投与，外用剤併用
全身治療薬の使用歴	あり/なし（シクロスポリン，デュピルマブ，全身性ステロイド，その他）
地理的地域	米国/カナダ/オーストラリア，東欧/ロシア，西欧，アジア，南米

Abbreviations: BMI = body mass index, eGFR = estimated glomerular filtration rate, IGA = investigator's global assessment

日本人集団に対する解析

本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 相試験（B7451013，B7451029，B7451036 試験）の個々の試験データおよび併合データにて，日本人の安全性解析対象集団を対象に部分集団解析を実施した。

特に注目すべき項目に関する解析の要約

アブロシチニブで特に注目すべき項目については，2.1.5 項で検討した。これらの項目は，アブロシチニブの非臨床および臨床での使用経験ならびに他の JAK 阻害薬の使用経験に基づき検討した。有害事象データに加え，臨床検査値および疫学データ（1.1.3.5 項）を適宜含めた。これらの項目および主要な解析の概略を Table 3 に示した。臨床検査値および関連する有害事象（クレアチニンキナーゼ，クレアチニン，肝臓に関する臨床検査値）は，3 項に含めた。

Table 3. Key Analyses for Events of Special Interest

Special Safety Topic	Definition	Descriptive Statistics, IR		Time to Event Analyses		IR for Events by ALC/ANC Category		Subgroup Analyses	
		STS	AEP	STS	AEP	STS	AEP	STS	AEP
Infections									
Serious Infection	SAEs in the Infections and Infestation SOC	**X**	**X***	**X**	**X**		**X**	**X**	**X**
Herpes Zoster, All	Custom MedDRA Query[1]	**X**	**X***	**X**	**X**		**X**	**X**	**X**
Opportunistic Infection (OI)	Adjudicated events		**X***		**X**				
Eczema Herpeticum	Preferred Terms for eczema herpeticum and Kaposi's varicelliform eruption	**X**	**X**	**X**	**X**		**X**	**X**	**X**
Bacterial Skin Infection (Requiring antibiotic therapy)	Custom MedDRA Query and clinical review[2]	**X**		**X**				**X**	
Malignancy									
Malignancy (excluding NMSC)	Adjudicated events and events in clinical database		**X***		**X**				
NMSC	Adjudicated events		**X***		**X**				
Cardiovascular									
Cardiovascular Events excluding VTE	Adjudicated MACE and non-MACE		**X***		**X**				
VTE Events	Adjudicated events		**X***		**X**				
Hypersensitivity	Custom MedDRA Query, events requiring treatment[3]	**X**	**X**	**X**	**X**				
Growth in Adolescents	Custom MedDRA Query for Fracture and Growth Disorders[4]		**X***		**X**				

Table 3. Key Analyses for Events of Special Interest

	Change over time analyses		Laboratory thresholds of interest		Subgroup Analyses	
	STS	AEP	STS	AEP	STS	AEP
Hematologic Changes						
Change in Platelet Counts	X	X	X	X*	X	X*
Change in Hemoglobin	X	X	X	X*	X	X*
Change in Lymphocytes	X	X	X	X*	X	X*
Change in Neutrophils	X	X	X	X*	X	X*
Other Laboratory Data						
Lipids	X	X	X	X	X	X

Abbreviations: AEP = All Exposure Pool; ALC = absolute lymphocyte count; ANC = absolute neutrophil count; IR = incidence rate; MACE = major adverse cardiovascular event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NMSC = non-melanoma skin cancer; STS = Short Term Studies; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class; VTE = venous thromboembolic event.
*=including Full Cumulative Pool

[1] See Appendix 5.1.

[2] See Appendix 5.2.

[3] See Appendix 5.3.

[4] See Appendix 5.4 and Appendix 5.5.

1.1.3.5. コンテキストに基づいたリスク評価

AD を適応とするアブロシチニブ開発プログラムの無作為化臨床試験では対照群（プラセボまたは実薬）を設けたが，対照群の被験者数および試験の投与期間が十分でないことから，発現頻度の低い有害事象または潜伏期間が長い有害事象を投与群間で比較して正確に評価することは困難である。B7451015 試験ではより多くの曝露データが得られたが，この試験ではアブロシチニブに曝露しない対照群を設けなかったため，投与群間で直接比較してリスクを評価するには限界がある。こうした状況では間接比較のための方法の利用が考えられるが，ベースライン時の人口統計学的特性，疾患経過および治療歴が異なる可能性がある集団間で比較する場合には，そうした潜在的な差異を考慮しなくてはならない。比較するデータセットが類似している場合，間接比較は有用といえる。

こうした間接比較では複数のデータソース（観察研究やデュピルマブの無作為化臨床試験の公表データなど）から得られたデータを用いることができ，これらのデータソースにはそれぞれ長所と短所がある。観察研究のデータソースでは，患者の特性，追跡調査期間，データ収集法および報告の基準が異なる場合があり，AD 患者を対象とした比較対照臨床試験のデータでは患

者の疾患特性は同様であるものの，アブロシチニブ開発プログラムの場合と同様に同時対照の実施期間が限られている。今回の承認申請のため，また，単一のデータソースの限界に対処するため，様々な補完的アプローチを採用し，アブロシチニブ臨床開発プログラムとの比較可能性の定義および最適化に重点を置いた方法を用いて，複数のデータソースからのデータを定義し，解析を実施した。これらのデータソースを用いて，アブロシチニブ臨床開発プログラムで注目すべき特定されたリスクおよび潜在的リスクの発現率を，中等症から重症の AD 患者コホートのリスクの発現率と比較することによって評価する。この記述的（または間接）比較のアプローチは，リスクのコンテキスト化による方法と広く呼ばれている。

第一のアプローチとして，観察研究の文献レビューを行い，査読文献に報告されている，AD 患者での注目すべきイベントの発現率を特定した。観察研究の文献レビューの限界は，臨床試験プログラムに組み入れた被験者集団の場合と異なり，一般に年齢分布，AD の疾患特性（治療歴，罹病期間，重症度を含む），合併症などが異なる集団にわたってイベント発現率が報告される点である。さらに，評価項目の測定／評価および暦時間（すなわち試験実施の年）と患者の追跡調査期間の両方の時間について，観察研究と臨床試験のデータソースの間で合わせることが困難な場合がある。文献レビューの結果は，安全性評価項目に関する項全体にわたって，記述的に要約した。

第二のアプローチでは，同質性を最大限利用し，同様なデザインの試験を選択できるように検索基準を設定し，臨床試験の公開データソースの調査を行った。このような解析では，公表文献中の注目すべき事象の定義および報告基準が信頼でき，それらの事象が評価可能である場合のみ，結果に情報価値がある（イベント数および曝露人年，人口統計学的特性がアブロシチニブ開発プログラムと同様の被験者集団での無作為化比較試験および長期継続投与のデータ）。しかし，この調査に含めた集団はアブロシチニブ開発プログラムと極めて類似していたとしても，被験者数およびイベント数が少なく，追跡調査期間が短いという限界も克服されない可能性がある。

そのため，上記の限界に対処するため第三のアプローチとして，リスクのコンテキスト化という新たな方法を用いた。この方法では，外部のリアルワールドデータベースで認められた有害事象の発現率を用いる。同様の実施計画書に従い，外部の 2 つのデータベースを用いて，中等症から重症の AD 患者にアブロシチニブを投与した際に注目すべき安全性に関するイベントの発現率を評価した。解析に用いた外部の 2 つの臨床診療データベースは，米国の Kaiser Permanente Northern California（KPNC）（M5.3.5.3 B7451044 試験総括報告書）および英国の The Health Improvement Network（THIN）（M5.3.5.3 B7451045 試験総括報告書）であった。これらの高品質なデータベースを用いた調査では，臨床試験プログラムよりも患者数が多いという利点があるため，ベースライン時の人口統計学的特性，AD の疾患特性および合併症による層別化が可能であり，その結果，これらの要因による潜在的な交絡の影響を調整することができる。このアプローチの潜在的限界には，事象の評価・判定が行われていないこと，また疾患重症度の判断に治療を用いていることにある。さらに，一般診療データベースとしての THIN のデータは，まれな安全性評価項目を過小評価している可能性がある。

デンマークの国内データベースを利用したもう一つの報告では，AD 被験者と非 AD 被験者における静脈血栓塞栓症の自然発生率が比較検討されている。これらの研究を 2.1.6 項に簡潔に要約する。

1.1.4. COVID-19 のパンデミックへの対応

COVID-19 のパンデミックの影響を評価するために，臨床検査データおよびバイタルサインを収集する来院が予定どおりに実施されたかどうかを評価する解析を実施した（2.1.8 項）。2020 年 3 月 1 日に試験運営が中断される可能性が明らかになったことから，当該時点を解析における転換点とみなした。

1.1.5. 試験の安全性に関する叙述

完了したすべてのアブロシチニブの第 2 相および第 3 相試験の安全性に関する叙述を，Appendix 2 に示した。日本人が参加した第 3 相試験（B7451013，B7451029，B7451036 試験）については，日本人集団の結果も記載した。申請時に実施中の試験（B7451014 および B7451015 試験）の安全性に関する叙述は記載していない。

第 1 相安全性併合データの要約および個々の試験の結果を含む表を Appendix 3 に示した。

1.2. 全般的な曝露状況

全般的な曝露状況の要約：全曝露併合データでは，アブロシチニブの投与を受けた AD 患者 2856 例の曝露は 1614 人年であった（Table 4）。これらの被験者のうち，885 例が 100 mg QD，1971 例が 200 mg QD の投与を受けた。曝露期間が 24 週間を超えた被験者は 1248 例，36 週間を超えた被験者は 995 例，48 週間を超えた被験者は 606 例であった（12 ヵ月時に来院した被験者は 670 例）。

更新主要併合データには計 1825 例［青少年被験者 408 例（22.4%）］が含まれ，703 例がアブロシチニブ 100 mg QD，684 例が 200 mg QD，438 例がプラセボの投与を受けた。投与期間の中央値は 86.0 日であった。更新主要併合データの被験者のうち，945 例（51.8%）は単剤投与試験（B7451006 試験，B7451012 試験および B7451013 試験）で，880 例（48.2%）は外用剤併用投与試験（B7451036 試験および B7451029 試験）で無作為に割り付けられた被験者であった。

全曝露併合データには，2856 例（青少年被験者が 12.7%）が含まれ，885 例がアブロシチニブ 100 mg QD，1971 例が 200 mg QD の投与を受けた。曝露期間の中央値は，100 mg QD 群で 244.0 日，200 mg QD 群で 88.0 日であった。B7451014 試験のデータは 12 週間の非盲検期間の 200 mg QD の投与を受けた被験者のみが含まれていたため，2 用量群間の中央値が異なっていた。

1.2.1. 曝露期間

1.2.1.1. 曝露期間：試験概要別

- 全曝露併合データに含まれた第 2 相試験および第 3 相試験では，2856 例がアブロシチニブの投与を受け，その曝露量は 1614 人年であった（Table 4）。これらの被験者のうち，885 例が 100 mg QD，1971 例が 200 mg QD の投与を受けた。曝露期間が 24 週間を超えた被験者は 1248 例，48 週間を超えた被験者は 606 例であった。

- 第 1 相安全性併合データには，単回投与 268 例，反復投与 122 例が含まれる。一部の被験者は単回投与期と反復投与期の両方に参加した（Appendix 3.1）。第 1 相安全性併合データに含まれていない B7451028 試験には 12 例（単回投与期および反復投与期）が参加した。

- さらに，併合データに含まれなかった乾癬患者を対象とした B7451005 試験では 45 例，青少年を対象とした B7451036 試験では，191 例がアブロシチニブの投与を受けた（M2.7.6）。

- なお，B7451014 試験では，12 週間の非盲検投与期間に多数の成人および青少年が含まれる。

Table 4. Overview of Exposure Duration in the Abrocitinib Studies Supporting the Summary of Clinical Safety

Phase	Study	Abrocitinib 100 mg QD n/PY	Abrocitinib 200 mg QD n/PY	All Abrocitinib n/PY
Phase 2	B7451006	56/ 10.9	55/ 12.0	111/ 23.0
Phase 3	B7451012 + B7451015	195/ 198.4	174/ 193.4	369/ 391.8
	B7451013 + B7451015	206/ 174.4	155/ 133.2	361/ 307.6
	B7451014 + B7451015	NA	1233/ 448.8	1233/ 448.8
	B7451029 + B7451015	428/ 237.1	354/ 205.4	782/ 442.5
Total	**All Exposure Pool**	**885/ 620.8**	**1971/ 992.9**	**2856/ 1614**

Abbreviations: NA = not applicable; PY = patient years; QD = once daily.
Source: M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.4.1.2

1.2.1.2. 曝露期間：主要併合データ

1.2.1.2.1. 申請時主要併合データ

- 投与期間の中央値は，すべての投与群で同様であった（Table 5）。

- しかし，アブロシチニブ群ではプラセボ群よりも曝露期間の平均値がやや長く，10 週以上の投与を完了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。

- 第 12 週（B7451006，B7451012 および B7451013 試験）または第 16 週（B7451029 試験）までの評価を完了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。

- すべての投与群で主な治験中止理由は，有害事象および被験者の同意撤回であった。これらの中止理由の割合は，プラセボ群でアブロシチニブ群よりも高かった（Table 6）。

Table 5. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Study Treatment Exposure - Primary Safety Pool

	Placebo (N=342)	Abrocitinib 100mg QD (N=608)	Abrocitinib 200mg QD (N=590)	All Abrocitinib (N=1198)
Duration of Treatment (Days) [1]				
n	342	608	590	1198
Median (Q1, Q3)	85.0 (83.0, 112.0)	86.0 (84.0, 112.0)	86.0 (85.0, 112.0)	86.0 (85.0, 112.0)
Mean (Std. Dev.)	83.1 (31.6)	89.2 (25.2)	90.9 (21.9)	90.1 (23.7)
Range	(1 - 132)	(1 - 128)	(1 - 149)	(1 - 149)
Category n (%)				
< 1 Week	4 (1.2)	8 (1.3)	5 (0.8)	13 (1.1)
>= 1 Week to < 4 Weeks	30 (8.8)	24 (3.9)	15 (2.5)	39 (3.3)
>= 4 Weeks to < 8 Weeks	32 (9.4)	21 (3.5)	16 (2.7)	37 (3.1)
>= 8 Weeks to < 10 Weeks	5 (1.5)	13 (2.1)	9 (1.5)	22 (1.8)
>= 10 Weeks to < 14 Weeks	151 (44.2)	320 (52.6)	336 (56.9)	656 (54.8)
>= 14 Weeks	120 (35.1)	222 (36.5)	209 (35.4)	431 (36.0)
Total	342	608	590	1198

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029

[1] 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: 03MAR2020 Output File: ./ad_scs/PSP/adex_s002 Date of Generation: 03MAR2020 (20:31)

Table PSP.14.4.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 6. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Discontinuations from Study - Primary Safety Pool

Number (%) of Subjects	Placebo (N=342) n (%)	Abrocitinib 100 mg QD (N=608) n (%)	Abrocitinib 200 mg QD (N=590) n (%)	All Abrocitinib (N=1198) n (%)

Table 6. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Discontinuations from Study - Primary Safety Pool

Number (%) of Subjects	Placebo (N=342) n (%)	Abrocitinib 100 mg QD (N=608) n (%)	Abrocitinib 200 mg QD (N=590) n (%)	All Abrocitinib (N=1198) n (%)
Discontinued	84 (24.6)	82 (13.5)	66 (11.2)	148 (12.4)
Adverse Event	29 (8.5)	31 (5.1)	30 (5.1)	61 (5.1)
Death	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Lack of Efficacy	15 (4.4)	8 (1.3)	4 (0.7)	12 (1.0)
Lost to Follow-Up	5 (1.5)	5 (0.8)	3 (0.5)	8 (0.7)
Pregnancy	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Protocol Deviation	9 (2.6)	6 (1.0)	7 (1.2)	13 (1.1)
Withdrawal By Subject or Parent/Guardian	24 (7.0)	23 (3.8)	12 (2.0)	35 (2.9)
Medication Error Without Associated Adverse Event	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
No Longer Meets Eligibility Criteria	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
Other	1 (0.3)	6 (1.0)	7 (1.2)	13 (1.1)
Completed the Study	141 (41.2)	309 (50.8)	316 (53.6)	625 (52.2)
Completed Evaluations for the Primary Safety Pool [1]	261 (76.3)	533 (87.7)	536 (90.8)	1069 (89.2)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029

[1] B7451006, B7451012 and B7451013: Includes subjects with observations for lab test or vital signs at Week 12, or on study treatment at Week 12 and with AE onset or ending date within the Week 12 visit window (study days 72-99); B7451029: Includes subjects with observations for lab test or vital signs at Week 16, or on study treatment at Week 16 and with AE onset or ending date within the Week 16 visit window (study days 100-120).

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adds adsl Date of ADAM Dataset Creation: 08MAR2020 Output File: ./ad_scs/PSP_1/adds_s001 Date of Generation: 08MAR2020 (23:52)

Table PSP.14.1.1.1 is for Pfizer internal use.

1.2.1.2.2. 更新主要併合データ

- 投与期間の中央値は，すべての投与群で同様であった（Table 7）。
- しかし，アブロシチニブ群ではプラセボ群よりも曝露期間の平均値がやや長く，10 週以上の投与を完了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。

- 第 12 週（B7451006，B7451012，B7451013 および B7451036 試験）または第 16 週（B7451029 試験）までの評価を完了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。
- すべての投与群で主な治験中止理由は，有害事象および被験者の同意撤回であった。これらの中止理由の割合は，プラセボ群でアブロシチニブ群よりも高かった（Table 8）。

Table 7. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Study Treatment Exposure - Short Term Studies

	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Duration of Treatment (Days) [1]				
n	438	703	684	1387
Median (Q1, Q3)	85.0 (84.0, 110.0)	86.0 (84.0, 111.0)	86.0 (85.0, 111.0)	86.0 (85.0, 111.0)
Mean (Std. Dev.)	83.6 (28.1)	88.7 (23.7)	90.0 (21.0)	89.3 (22.4)
Range	(1 - 132)	(1 - 128)	(1 - 149)	(1 - 149)
Category n (%)				
< 1 Week	4 (0.9)	8 (1.1)	5 (0.7)	13 (0.9)
>= 1 Week to < 4 Weeks	30 (6.8)	24 (3.4)	17 (2.5)	41 (3.0)
>= 4 Weeks to < 8 Weeks	34 (7.8)	23 (3.3)	17 (2.5)	40 (2.9)
>= 8 Weeks to < 10 Weeks	6 (1.4)	13 (1.8)	9 (1.3)	22 (1.6)
>= 10 Weeks to < 14 Weeks	240 (54.8)	408 (58.0)	424 (62.0)	832 (60.0)
>= 14 Weeks	124 (28.3)	227 (32.3)	212 (31.0)	439 (31.7)
Total	438	703	684	1387

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036

[1] 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: 14APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adex_s002 Date of Generation: 15APR2021 (21:56)

Table STS.14.4.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 8. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Discontinuations from Study - Short Term Studies

Number (%) of Subjects	Placebo (N=438) n (%)	Abrocitinib 100 mg QD (N=703) n (%)	Abrocitinib 200 mg QD (N=684) n (%)	All Abrocitinib (N=1387) n (%)
Discontinued	90 (20.5)	85 (12.1)	69 (10.1)	154 (11.1)
Adverse Event	31 (7.1)	32 (4.6)	32 (4.7)	64 (4.6)
Death	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Lack of Efficacy	15 (3.4)	8 (1.1)	4 (0.6)	12 (0.9)
Lost to Follow-Up	7 (1.6)	6 (0.9)	3 (0.4)	9 (0.6)
Pregnancy	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Protocol Deviation	9 (2.1)	6 (0.9)	8 (1.2)	14 (1.0)
Withdrawal By Subject	25 (5.7)	24 (3.4)	12 (1.8)	36 (2.6)
Medication Error Without Associated Adverse Event	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
No Longer Meets Eligibility Criteria	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Other	2 (0.5)	6 (0.9)	7 (1.0)	13 (0.9)
Completed the Study	231 (52.7)	401 (57.0)	407 (59.5)	808 (58.3)
Completed Evaluations for the Short Term Studies[1]	354 (80.8)	624 (88.8)	627 (91.7)	1251 (90.2)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036

[1] B7451006, B7451012, B7451013 and B7451036: Includes subjects with observations for lab test or vital signs at Week 12, or on study treatment at Week 12 and with AE onset or ending date within the Week 12 visit window (study days 72-99); B7451029: Includes subjects with observations for lab test or vital signs at Week 16, or on study treatment at Week 16 and with AE onset or ending date within the Week 16 visit window (study days 100-120).

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adds adsl Date of ADAM Dataset Creation: 14APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adds_s001 Date of Generation: 26APR2021 (01:03)

Table STS.14.1.1.1 is for Pfizer internal use.

1.2.1.3. 曝露期間：全曝露併合データ

- 全曝露併合データには 2856 例が含まれており，曝露人年は 1614 人年であった。被験者数は，アブロシチニブ 200 mg QD 群（1971 例）の方が 100 mg QD 群（885 例）よりも多かった。また，曝露人年もアブロシチニブ 200 mg QD 群（992.9 人年）の方が 100 mg QD 群（620.8 人年）よりも多かった。

- アブロシチニブ 200 mg QD 群の被験者の多くは B7451014 試験の 12 週間の非盲検投与期で投与を受けた被験者であるため，投与期間の中央値は 100 mg QD 群の（244.0 日）の方が 200 mg QD 群（88.0 日）より長かった（Table 9）。このように投与期間の中央値が 200 mg QD 群の方が短くなった理由として，1）B7451014 試験で無作為割り付けされなかった被験者のみが B7451015 試験に移行し曝露期間が長くなったこと，2）全曝露併合データに含まれた試験のうち，B7451014 試験は，他の試験よりも遅れて実施されたため，全体として，全曝露併合データ内で長期の曝露期間に対する寄与は小さかったことの 2 つが挙げられる。

- 治験中止までの期間の分布は経時的に線形となり，2 群間に差は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Figure AEP.14.1.1.3）。

- 全曝露併合データに含めた被験者のうち，995 例が 36 週間以上，606 例が 48 週間以上の投与を受けた。12 ヵ月時の解析のための来院を実施した被験者は 670 例であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.7.1）。

Table 9. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Study Treatment Exposure - All Exposure Pool

	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Duration of Treatment (Days) [1]			
n	885	1971	2856
Median (Q1, Q3)	244.0 (127.0, 373.0)	88.0 (85.0, 276.0)	133.0 (85.0, 309.0)
Mean (Std. Dev.)	256.2 (162.6)	184.0 (153.7)	206.4 (160.0)
Range	(1 - 756)	(1 - 741)	(1 - 756)
Category n (%)			
< 4 Weeks	36 (4.1)	50 (2.5)	86 (3.0)
>= 4 Week to < 12 Weeks	64 (7.2)	236 (12.0)	300 (10.5)
>= 12 Weeks to < 24 Weeks	232 (26.2)	990 (50.2)	1222 (42.8)
>= 24 Weeks to < 36 Weeks	139 (15.7)	114 (5.8)	253 (8.9)
>= 36 Weeks to < 48 Weeks	149 (16.8)	240 (12.2)	389 (13.6)
>= 48 Weeks to < 60 Weeks	112 (12.7)	140 (7.1)	252 (8.8)
>= 60 Weeks to < 72 Weeks	73 (8.2)	83 (4.2)	156 (5.5)
>= 72 Weeks to < 84 Weeks	44 (5.0)	71 (3.6)	115 (4.0)
>= 84 Weeks to < 96 Weeks	27 (3.1)	34 (1.7)	61 (2.1)

Table 9. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Study Treatment Exposure - All Exposure Pool

	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
>= 96 Weeks	9 (1.0)	13 (0.7)	22 (0.8)
Total	885	1971	2856
Cumulative Exposure n (%)			
>= 24 Weeks	553 (62.5)	695 (35.3)	1248 (43.7)
>= 36 Weeks	414 (46.8)	581 (29.5)	995 (34.8)
>= 48 Weeks	265 (29.9)	341 (17.3)	606 (21.2)
>= 72 Weeks	80 (9.0)	118 (6.0)	198 (6.9)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029

[1] Number of days from first to and including last day of each abrocitinib treatment (Last Dosing Date - First Dosing Date + 1).

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adex Date of ADAM Dataset Creation: 01JUN2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adex_s002 Date of Generation: 01JUN2020 (04:39)

Table AEP.14.4.1.1 is for Pfizer internal use.

1.2.1.4. 曝露期間：Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）

- Full Cumulative Pool には 3128 例が含まれており，曝露人年は 2088.8 人年であった。被験者数は，全曝露併合データと同様にアブロシチニブ 200 mg QD 群（2105 例）の方が 100 mg QD 群（1023 例）よりも多かった。また，曝露人年もアブロシチニブ 200 mg QD 群（1238.9 人年）の方が 100 mg QD 群（849.9 人年）よりも多かった。

- 1255 例が 36 週間以上，994 例が 48 週間以上，346 例が 72 週間以上の投与を受けた（M5.3.5.3 Safety Update Table 4）。

補助的な表：M5.3.5.3 SCS Table STS.14.1.1.2; Table AEP.14.4.1.2; Table AEP.14.1.1.1; Table AEP.14.1.1.2; Figure AEP.14.1.1.3

1.2.1.5. 曝露期間：部分集団

更新主要併合データでは，曝露期間は大部分の部分集団で同様であった。外用剤の併用の有無別の部分集団でのみ，曝露期間に意味のある差が認められた。単剤投与を受けた部分集団の曝露期間は単剤投与試験（B7451006，B7451012 および B7451013 試験）のプラセボ対照期間が 12

週間であることに起因しており，外用剤との併用投与を受けた部分集団の曝露期間は B7451029 試験のプラセボ対照期間が 16 週間であることに起因していた。そのため，単剤投与を受けた部分集団の曝露期間の中央値（85.0 日）は，外用剤との併用投与を受けた部分集団（112.0 日）よりも短かった（5.2.1 項）。

全曝露併合データでは，アブロシチニブの投与を受けた青少年被験者は 364 例（230.3 人年），高齢（65 歳以上）被験者は 145 例（79.4 人年）であった。男性被験者（908.6 人年）は女性被験者（705.0 人年）よりも多かった。曝露量は，黒人/アフリカ系アメリカ人（97.0 人）およびその他（41.4 人年）と比較して，白人（1125 人年）およびアジア人（350.3 人年）の部分集団で多かった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.3）。

部分集団の曝露状況を内因性要因の項（5.1 項，ベースライン時の年齢，性別，人種，民族，ベースライン時の体重，BMI，ベースライン時の疾患重症度およびベースライン時の eGFR）および外因性要因の項（5.2 項，外用剤の併用，全身治療薬の治療歴および地理的地域）に記載する。

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

1.3.1. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性：主要併合データ

1.3.1.1. 申請時主要併合データ

- すべての投与群に無作為割り付けされた被験者の年齢の中央値は，スクリーニング時点で 33.0 歳，124 例（8.1%）は青少年であり，94 例（6.1%）は 65 歳以上であった。
- すべての投与群で被験者の過半数は男性であった。
- 被験者の過半数は白人であったが，アジア人および黒人またはアフリカ系アメリカ人の割合も高かった。
- 被験者の約 2/3 は IGA に基づき AD が中等症であり，EASI の中央値は 25.6 であった。
- 全身治療薬の使用歴がある被験者は全体の 1/3 を上回り，45 例（2.9%）にデュピルマブの治療歴があった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.1.2.1）。
- 被験者の 61.4%は単剤投与試験で無作為割り付けされた。
- 人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性は，すべての投与群で同様であった。

Table 10. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Demographic Characteristics and Baseline Disease Characteristics - Primary Safety Pool

	Placebo (N=342)	Abrocitinib 100mg QD (N=608)	Abrocitinib 200mg QD (N=590)	Total (N=1540)
Age (Years) Median (Q1, Q3)	33.0 (24.0, 46.0)	34.0 (24.0, 47.0)	32.0 (23.0, 46.0)	33.0 (24.0, 46.0)
< 18 n (%)	25 (7.3)	51 (8.4)	48 (8.1)	124 (8.1)
18-< 65 n (%)	300 (87.7)	521 (85.7)	501 (84.9)	1322 (85.8)
>= 65 n (%)	17 (5.0)	36 (5.9)	41 (6.9)	94 (6.1)
Female n (%)	148 (43.3)	273 (44.9)	289 (49.0)	710 (46.1)
Race				
White n (%)	229 (67.0)	436 (71.7)	393 (66.6)	1058 (68.7)
Black or African American n (%)	28 (8.2)	37 (6.1)	39 (6.6)	104 (6.8)
Asian n (%)	70 (20.5)	128 (21.1)	138 (23.4)	336 (21.8)
Other n (%)	15 (4.4)	7 (1.2)	20 (3.4)	42 (2.7)
Hispanic or Latino n (%)	27 (7.9)	49 (8.1)	48 (8.1)	124 (8.1)
Weight (kg), Median (Q1, Q3)	74.0 (62.8, 84.2)	73.5 (63.0, 87.0)	73.2 (62.3, 85.5)	73.5 (63.0, 85.8)
Body Mass Index (kg/m^2), Median (Q1, Q3)	24.7 (22.1, 28.7)	25.7 (22.5, 29.4)	25.4 (22.5, 29.2)	25.3 (22.4, 29.2)
Investigator Global Assessment (IGA)				
%Moderate/ Severe	64.6/ 35.4	62.8/ 37.2	62.5/ 37.5	63.1/ 36.9
Background Therapy n (%)				
Monotherapy	211 (61.7)	370 (60.9)	364 (61.7)	945 (61.4)
Combination	131 (38.3)	238 (39.1)	226 (38.3)	595 (38.6)
Prior Systemic Therapy n (%)	144 (42.1)	271 (44.6)	261 (44.2)	676 (43.9)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029

BMI: Body Mass Index = weight (kg) / [height (cm)*0.01]^2.

Background Therapy based on the treatment in the parent study.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Date of ADAM Dataset Creation: 03MAR2020 Output File: ./ad_scs/PSP/adsl_s001_imm Date of Generation: 03MAR2020 (21:50)

Table PSP.14.1.2.2.1 is for Pfizer internal use.

日本人集団

日本人は 99 例（プラセボ群に 18 例，アブロシチニブ 100 mg QD 群に 34 例，アブロシチニブ 200 mg 群に 47 例）が安全性解析対象集団に含まれた。すべての投与群に無作為割り付けされた被験者の年齢の中央値は，スクリーニング時点で 36.0 歳，2 例（2.0%）は青少年であり，2 例（2.0%）は 65 歳以上であった。

詳細は M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table PSP.14.1.2.1.j に示した。

1.3.1.2. 更新主要併合データ

- すべての投与群に無作為割り付けされた被験者の年齢の中央値は，スクリーニング時点で 29.0 歳，408 例（22.4%）は青少年であり，94 例（5.2%）は 65 歳以上であった（Table 11）。
- すべての投与群で被験者の過半数は男性であった。
- 被験者の過半数は白人であったが，アジア人および黒人またはアフリカ系アメリカ人の割合も高かった。
- 被験者の約 2/3 は IGA に基づき AD が中等症であり，EASI の中央値は 25.6 であった。
- 全身治療薬の使用歴がある被験者は全体の 1/3 を上回り，48 例（2.6%）にデュピルマブの治療歴があった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.1.2.1）。
- 被験者の 51.8%は単剤投与試験で無作為割り付けされた。
- 人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性は，すべての投与群で同様であった。

Table 11. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Demographic Characteristics and Baseline Disease Characteristics - Short Term Studies

	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	Total (N=1825)
Age (Years) Median (Q1, Q3)	27.5 (17.0, 42.0)	31.0 (20.0, 44.0)	28.5 (19.0, 44.0)	29.0 (19.0, 44.0)
< 18 n (%)	120 (27.4)	146 (20.8)	142 (20.8)	408 (22.4)
18-< 65 n (%)	301 (68.7)	521 (74.1)	501 (73.2)	1323 (72.5)
>= 65 n (%)	17 (3.9)	36 (5.1)	41 (6.0)	94 (5.2)
Female n (%)	200 (45.7)	323 (45.9)	327 (47.8)	850 (46.6)
Race				
White n (%)	285 (65.1)	488 (69.4)	445 (65.1)	1218 (66.7)

Table 11. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Demographic Characteristics and Baseline Disease Characteristics - Short Term Studies

	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	Total (N=1825)
Black or African American n (%)	31 (7.1)	46 (6.5)	44 (6.4)	121 (6.6)
Asian n (%)	102 (23.3)	159 (22.6)	169 (24.7)	430 (23.6)
Other n (%)	20 (4.6)	10 (1.4)	26 (3.8)	56 (3.1)
Hispanic or Latino n (%)	52 (11.9)	75 (10.7)	73 (10.7)	200 (11.0)
Weight (kg), Median (Q1, Q3)	70.0 (58.6, 81.5)	72.0 (61.0, 85.2)	71.0 (60.0, 84.0)	71.3 (60.0, 83.7)
Body Mass Index (kg/m^2), Median (Q1, Q3)	23.6 (21.2, 27.7)	25.1 (22.0, 28.9)	24.9 (22.0, 28.9)	24.7 (21.8, 28.7)
Investigator Global Assessment (IGA)				
%Moderate/ Severe	63.5/ 36.5	62.4/ 37.6	62.9/ 37.1	62.8/ 37.2
Background Therapy n (%)				
Monotherapy	211 (48.2)	370 (52.6)	364 (53.2)	945 (51.8)
Combination	227 (51.8)	333 (47.4)	320 (46.8)	880 (48.2)
Prior Systemic Therapy n (%)	168 (38.4)	298 (42.4)	283 (41.4)	749 (41.0)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
BMI: Body Mass Index = weight (kg) / [height (cm)*0.01]^2.
Background Therapy based on the treatment in the parent study.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Date of ADAM Dataset Creation: 12APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adsl_s001_imm Date of Generation: 15APR2021 (21:56)
Table STS.14.1.2.2.1 is for Pfizer internal use.

日本人集団

日本人は 125 例（プラセボ群に 26 例，アブロシチニブ 100 mg QD 群に 43 例，アブロシチニブ 200 mg 群に 56 例）が安全性解析対象集団に含まれた。

- すべての投与群に無作為割り付けされた被験者の年齢の中央値は，スクリーニング時点で 32.0 歳，28 例（22.4%）は青少年であり，2 例（1.6%）は 65 歳以上であった。
- すべての投与群で被験者の過半数は男性（64.0%：プラセボ群 69.2%，アブロシチニブ 100 mg QD 群 60.5%，アブロシチニブ 200 mg QD 群 64.3%）であった。

- IGA に基づき AD が中等症の被験者は 70.4%（プラセボ群 69.2%，アブロシチニブ 100 mg QD 群 67.4%，アブロシチニブ 200 mg QD 群 73.2%）であり，EASI の中央値は 26.2（プラセボ群 25.8，アブロシチニブ 100 mg QD 群 26.2，アブロシチニブ 200 mg QD 群 26.9）であった。

- 全身治療薬の使用歴がある被験者は 37.6%（プラセボ群 38.5%，アブロシチニブ 100 mg QD 群 41.9%，アブロシチニブ 200 mg QD 群 33.9%）で，そのうちデュピルマブを使用したことがある被験者はアブロシチニブ 100 mg QD 群の 1 例であった。

- 被験者の 35.2%（プラセボ群 26.9%，アブロシチニブ 100 mg QD 群 34.9%，アブロシチニブ 200 mg QD 群 39.3%）は単剤投与試験で無作為割り付けされた。

- これら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，すべての投与群で概して同様であった。

詳細は M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table STS.14.1.2.1.j に示した。

1.3.2. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性：全曝露併合データ

- 被験者の年齢の中央値は，アブロシチニブの投与を受けたすべての被験者で 31.0 歳であり，364 例（12.7%）が青少年，145 例（5.1%）が 65 歳以上であった。65 歳以上の被験者のうち，25 例が 75 歳以上であった。

- 被験者の過半数は男性であった。

- 被験者の過半数は白人であったが，アジア人および黒人またはアフリカ系アメリカ人も多かった。

- 被験者の約 2/3 が IGA の評価に基づき中等症であった。EASI の中央値は 26.9 であった。

- 約半数の被験者が AD に対して全身治療薬の治療歴があった。

- 人口統計学的特性およびベースラインの特性は，以下を除き，投与群間で概して同様であった。

    - 青少年被験者の割合は 200 mg QD 群［300 例（15.2%）］の方が 100 mg QD 群［64 例（7.2%）］よりも高かった。

    - ヒスパニック/ラテン系被験者の割合は 200 mg QD 群［316 例（16.0%）］の方が 100 mg QD 群［78 例（8.8%）］よりも高かった。

Table 12. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Demographic Characteristics and Baseline Disease Characteristics - All Exposure Pool

	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	Total (N=2856)
Age (Years) Median (Q1, Q3)	33.0 (24.0, 47.0)	29.0 (21.0, 43.0)	31.0 (22.0, 44.0)
< 18 n (%)	64 (7.2)	300 (15.2)	364 (12.7)
18-< 65 n (%)	770 (87.0)	1577 (80.0)	2347 (82.2)
>= 65 n (%)	51 (5.8)	94 (4.8)	145 (5.1)
Female n (%)	396 (44.7)	907 (46.0)	1303 (45.6)
Race			
White n (%)	637 (72.0)	1426 (72.3)	2063 (72.2)
Black or African American n (%)	49 (5.5)	121 (6.1)	170 (6.0)
Asian n (%)	187 (21.1)	366 (18.6)	553 (19.4)
Other n (%)	12 (1.4)	58 (2.9)	70 (2.5)
Hispanic or Latino n (%)	78 (8.8)	316 (16.0)	394 (13.8)
Weight (kg), Median (Q1, Q3)	73.6 (63.0, 87.0)	72.0 (60.3, 85.0)	72.6 (61.0, 85.5)
Body Mass Index (kg/m^2), Median (Q1, Q3)	25.4 (22.4, 29.3)	24.9 (21.8, 28.9)	25.0 (22.0, 29.0)
Baseline eGFR (mL/min) n (%)			
< 60	11 (1.2)	31 (1.6)	42 (1.5)
60-< 90	234 (26.4)	522 (26.5)	756 (26.5)
>= 90	640 (72.3)	1413 (71.7)	2053 (71.9)
Investigator Global Assessment (IGA)			
%Moderate/ Severe	63.7/ 36.3	60.3/ 39.7	61.4/ 38.6
Prior Systemic Therapy n (%)	391 (44.2)	1063 (53.9)	1454 (50.9)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029

BMI: Body Mass Index = weight (kg) / [height (cm)*0.01]^2.

eGFR = Estimated glomerular filtration rate, calculated using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation for adults and creatinine-based 'Bedside Schwartz' equation for adolescents.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Date of ADAM Dataset Creation: 24MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adsl_s001_imm Date of Generation: 02JUN2020 (06:43)

Table AEP.14.1.2.2.1 is for Pfizer internal use.

日本人集団

日本人は 112 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群に 51 例，アブロシチニブ 200 mg QD 群に 61 例）が安全性解析対象集団に含まれた。

- 被験者の年齢の中央値は 37.0 歳で，2 例（1.8%）は青少年であり，3 例（2.7%）は 65 歳を上回っていた。
- 被験者の過半数は男性（66.1%：アブロシチニブ 100 mg QD 群 60.8%，アブロシチニブ 200 mg QD 群 70.5%）であった。
- IGA の評価に基づき AD が中等症の被験者は 63.4%（アブロシチニブ 100 mg QD 群 60.8%，アブロシチニブ 200 mg QD 群 65.6%）であり，EASI の中央値は 28.1（アブロシチニブ 100 mg QD 群 27.5，アブロシチニブ 200 mg QD 群 29.4）であった。
- 全身治療薬の使用歴がある被験者は全体で 43.8%（アブロシチニブ 100 mg QD 群 51.0%，アブロシチニブ 200 mg QD 群 37.7%）で，そのうちデュピルマブを使用したことがある被験者は 1 例（0.7%）でアブロシチニブ 100 mg QD 群であった。
- これら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，投与群間では概して同様であった。

詳細は M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table AEP.14.1.2.1.j に示した。

1.3.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性：Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）

- 人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性は，青少年の割合以外は全曝露併合データと同様であった。
- 青少年を対象とした B7451036 試験の被験者を含めたことから，全曝露併合データ（1.3.2 項）に比べて，年齢の中央値は低下し（中央値：29.0 歳），青少年の割合（20.3%）は増えた（M5.3.5.3 Safety Update Table 6）。

1.3.4. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性：部分集団

部分集団の人口統計学的特性およびその他の特性は，内因性要因の項（5.1 項，ベースライン時の年齢，性別，人種，民族，ベースライン時の体重，BMI，ベースライン時の疾患重症度，ベースライン時の eGFR）および外因性要因の項（5.2 項，外用剤の併用，全身治療薬の使用歴，地理的地域）に記載した。

補助的な表：M 5.3.5.3 SCS Table STS.14.1.2.1; Table STS.16.2.4.1.1; Table AEP.14.1.2.1; Table AEP.16.2.4.1.1

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

本項には以下の内容を記載した。

- 主な有害事象（2.1.1 項）
- 死亡の叙述による要約（2.1.2 項）
- その他の重篤な有害事象の要約（2.1.3 項）
- 治験中止に至った有害事象の要約（2.1.4.1 項）
- 感染症，血液学的変化，悪性腫瘍，心血管の安全性，過敏症，青少年の骨および成長ならびに消化管穿孔などの注目すべき有害事象（2.1.5 項）

本資料では，すべての試験治療下の有害事象に重点を置く。特に記載のない限り，因果関係の評価にかかわらず，すべての有害事象を記載する。治験薬と関連がある有害事象についての結果は，M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.1.2，Table STS.14.3.1.1.4.2，Table AEP.14.3.1.1.1.2 および Table AEP.14.3.1.1.4.2 に記載した。

なお，日本人集団の長期安全性情報（Full Cumulative Pool）は 5.1.4 項に示した。

2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

主な有害事象の要約：

- 更新主要併合データでは，有害事象全体の発現頻度はアブロシチニブ群でプラセボ群よりも高かった。しかし，重度の有害事象，重篤な有害事象および治験/投与中止に至った有害事象を報告した被験者の割合は，アブロシチニブ群とプラセボ群で同様であった。
- 有害事象を報告した被験者で，ほとんどの有害事象は軽度または中等度であった。アブロシチニブ群の少数の被験者（5%未満）が重度の有害事象を発現した。
- 主な有害事象（いずれかの投与群で発現頻度 2%以上）のうち，アブロシチニブ群でプラセボ群よりも発現頻度が高く，用量依存性を示した主な事象は，悪心，頭痛，ざ瘡，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，嘔吐，浮動性めまい，単純ヘルペスおよび上腹部痛であった。
- 主な有害事象は悪心であり，アブロシチニブ群の 10.6%に認められた。これらの事象のほとんどは投与開始後 1 週間以内に発現した。第 1 相試験のデータから，食後に服用することで食事の存在下で溶解したアブロシチニブの胃内濃度が低下することによって，悪心などの消化管有害事象が軽減される可能性が示唆された。
- 悪心の発現頻度が女性被験者でより高かったことを除き，いずれかの部分集団で高頻度に発現する有害事象はなく，安全性プロファイルに部分集団間で意味のある差がないことが示唆された。

2.1.1.1. 主な有害事象：更新主要併合データ

有害事象の発現頻度はアブロシチニブ群でプラセボ群よりも高かった（Table 13）。重篤な有害事象，重度の有害事象および治験/投与中止に至った有害事象の発現頻度は，アブロシチニブ群とプラセボ群で同様であった。また，有害事象として報告された AD を解析から除外した場合

でも，重篤な有害事象，重度の有害事象および治験/投与中止に至った有害事象の発現頻度はすべての投与群で同様であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.1.3）。詳細については以降の項に記す。

- 治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は，アブロシチニブ 100 mg QD 群とプラセボ群で同様であり，アブロシチニブ 200 mg QD 群では他の群よりも高かった。因果関係を問わない有害事象のうち各群で 27.5%～42.8%の事象は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.1.2）。

Table 13. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Short Term Studies

Number (%) of Subjects	Placebo n (%)	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	All Abrocitinib n (%)
Subjects evaluable for adverse events	438	703	684	1387
Number of adverse events	459	950	1053	2003
Subjects with adverse events	238 (54.3)	425 (60.5)	462 (67.5)	887 (64.0)
Subjects with serious adverse events	13 (3.0)	19 (2.7)	12 (1.8)	31 (2.2)
Subjects with severe adverse events	22 (5.0)	29 (4.1)	21 (3.1)	50 (3.6)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	33 (7.5)	34 (4.8)	34 (5.0)	68 (4.9)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	3 (0.7)	6 (0.9)	1 (0.1)	7 (0.5)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	18 (4.1)	32 (4.6)	31 (4.5)	63 (4.5)

Table 13. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Short Term Studies

Number (%) of Subjects	Placebo n (%)	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	All Abrocitinib n (%)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Includes data up to 28 days after last dose of study.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
Two subjects (B7451029 1346 13469002, B7451029 1247 12479010) had an AE that started before Week 16 and discontinued due to that AE after Week 16. Those AEs were also included in this table.
[1] Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
[2] Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 15APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adae_s010 Date of Generation: 16APR2021 (01:49)
Table STS.14.3.1.1.1.1.1 is for Pfizer internal use.

アブロシチニブ群で主に認められ，発現頻度がプラセボ群よりも高かった器官別大分類の有害事象は，感染症および寄生虫症，胃腸障害，神経系障害および臨床検査であった。皮膚および皮下組織障害の発現頻度は，プラセボ群の方が高かった（M5.3.5.3 Table STS. 14.3.1.1.2.1）。発現頻度がいずれかの投与群で 2%以上の基本語の有害事象のうち，発現頻度がアブロシチニブ群でプラセボ群よりも高く，用量依存性を示した主な事象は，悪心，頭痛，ざ瘡，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，嘔吐，浮動性めまい，単純ヘルペスおよび上腹部痛であった（Table 14）。これらの事象の詳細については以降に記す。

発現頻度が 2%以上の治験薬と関連がある有害事象のうち，悪心が最も多く報告された（M5.3.5.3 Table STS.14.3.1.1.4.2）。治験薬と関連がある有害事象の大部分は軽度または中等度であった（M5.3.5.3 Table STS. 14.3.1.1.1.2）。

Table 14. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >= 2% of Subjects in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	231 (52.7)	410 (58.3)	453 (66.2)	863 (62.2)
Blood And Lymphatic System Disorders	4 (0.9)	12 (1.7)	17 (2.5)	29 (2.1)
Eye Disorders	9 (2.1)	24 (3.4)	17 (2.5)	41 (3.0)
Gastrointestinal Disorders	35 (8.0)	95 (13.5)	157 (23.0)	252 (18.2)
Abdominal pain upper	0	4 (0.6)	15 (2.2)	19 (1.4)
Diarrhoea	10 (2.3)	12 (1.7)	17 (2.5)	29 (2.1)
Nausea	8 (1.8)	44 (6.3)	103 (15.1)	147 (10.6)
Vomiting	3 (0.7)	13 (1.8)	24 (3.5)	37 (2.7)
General Disorders And Administration Site Conditions	18 (4.1)	38 (5.4)	32 (4.7)	70 (5.0)
Infections And Infestations	120 (27.4)	248 (35.3)	238 (34.8)	486 (35.0)
Herpes simplex	3 (0.7)	10 (1.4)	18 (2.6)	28 (2.0)
Nasopharyngitis	36 (8.2)	83 (11.8)	59 (8.6)	142 (10.2)
Upper respiratory tract infection	29 (6.6)	49 (7.0)	40 (5.8)	89 (6.4)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	15 (3.4)	17 (2.4)	17 (2.5)	34 (2.5)
Investigations	17 (3.9)	41 (5.8)	59 (8.6)	100 (7.2)
Blood creatine phosphokinase increased	5 (1.1)	18 (2.6)	21 (3.1)	39 (2.8)
Metabolism And Nutrition Disorders	5 (1.1)	11 (1.6)	16 (2.3)	27 (1.9)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	15 (3.4)	24 (3.4)	29 (4.2)	53 (3.8)
Nervous System Disorders	30 (6.8)	67 (9.5)	81 (11.8)	148 (10.7)
Dizziness	4 (0.9)	11 (1.6)	23 (3.4)	34 (2.5)
Headache	19 (4.3)	41 (5.8)	54 (7.9)	95 (6.8)
Psychiatric Disorders	12 (2.7)	15 (2.1)	11 (1.6)	26 (1.9)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	24 (5.5)	39 (5.5)	35 (5.1)	74 (5.3)

Table 14. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >= 2% of Subjects in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	66 (15.1)	106 (15.1)	98 (14.3)	204 (14.7)
Acne	1 (0.2)	13 (1.8)	33 (4.8)	46 (3.3)
Dermatitis atopic	40 (9.1)	47 (6.7)	25 (3.7)	72 (5.2)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 15APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adae_s039 Date of Generation: 16APR2021 (01:52)
Table STS.14.3.1.1.4.1.1 is for Pfizer internal use.

日本人集団

有害事象の発現頻度はアブロシチニブ群でプラセボ群よりも高かった（Table 15）。重篤な有害事象，重度の有害事象はいずれの群でも認められず，治験中止に至った有害事象を報告した被験者はアブロシチニブ 200 mg QD 群の 4 例，プラセボ群の 1 例であった（2.1.4.2 項）。また，有害事象として報告された AD を解析から除外した場合でも，重篤な有害事象，重度の有害事象および治験中止に至った有害事象の発現頻度はすべての群で同様であった（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table STS.14.3.1.1.1.3.j）。

Table 15. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Short Term Studies - Japanese

Number (%) of Subjects	Placebo n (%)	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	All Abrocitinib n (%)
Subjects evaluable for adverse events	26	43	56	99
Number of adverse events	14	57	80	137
Subjects with adverse events	10 (38.5)	28 (65.1)	38 (67.9)	66 (66.7)
Subjects with serious adverse events	0	0	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	1 (3.8)	0	4 (7.1)	4 (4.0)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	0	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	2 (4.7)	2 (3.6)	4 (4.0)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036. Japanese were enrolled only in studies B7451013, B7451029 and B7451036.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
[1] Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
[2] Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 16APR2021 Output File: ./rd_japan/STS/adae_s010 Date of Generation: 06MAY2021 (15:13)
Table STS.14.3.1.1.1.1.1.j is for Pfizer internal use.

- 治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は，アブロシチニブ 200 mg QD 群（28.6%）はプラセボ群（3.8%），アブロシチニブ 100 mg QD 群（16.3%）より高かった。（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table STS.14.3.1.1.1.2.j）。

アブロシチニブ群で 4 例以上に認められ，発現頻度がプラセボ群よりも高かった器官別大分類の有害事象は，感染症および寄生虫症，胃腸障害，皮膚および皮下組織障害，神経系障害，一般・全身障害および投与部位の状態，眼障害，臨床検査および「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であった。（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table STS. 14.3.1.1.2.1.j）。発現頻度が 2%以上の基本

語の有害事象のうち，アブロシチニブ群で 2 例以上に発現し，かつ発現頻度がアブロシチニブ群でプラセボ群よりも高く，用量依存性を示した事象は，悪心，ざ瘡，単純ヘルペスおよび胃腸炎であった（Table 16）。

発現頻度がいずれかの投与群で 2%以上の治験薬と関連がある有害事象のうち，悪心が最も多く報告された（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table STS.14.3.1.1.4.2.j）。治験薬と関連がある有害事象の重症度はすべて軽度または中等度であった（M5.3.5.3 Table STS. 14.3.1.1.1.2.j）。

Table 16. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >= 2% of Subjects in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies - Japanese

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=26)	Abrocitinib 100mg QD (N=43)	Abrocitinib 200mg QD (N=56)	All Abrocitinib (N=99)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	10 (38.5)	28 (65.1)	37 (66.1)	65 (65.7)
Cardiac Disorders	0	0	2 (3.6)	2 (2.0)
Palpitations	0	0	2 (3.6)	2 (2.0)
Eye Disorders	0	2 (4.7)	2 (3.6)	4 (4.0)
Dry eye	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Eye discharge	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Swelling of eyelid	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Gastrointestinal Disorders	0	8 (18.6)	13 (23.2)	21 (21.2)
Abdominal pain	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Abdominal pain upper	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Gastric ulcer	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Nausea	0	5 (11.6)	11 (19.6)	16 (16.2)
Vomiting	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
General Disorders And Administration Site Conditions	0	5 (11.6)	1 (1.8)	6 (6.1)
Chest pain	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Malaise	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)

Table 16. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >= 2% of Subjects in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies - Japanese

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=26)	Abrocitinib 100mg QD (N=43)	Abrocitinib 200mg QD (N=56)	All Abrocitinib (N=99)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Pyrexia	0	3 (7.0)	0	3 (3.0)
Infections And Infestations	6 (23.1)	19 (44.2)	16 (28.6)	35 (35.4)
Cellulitis	1 (3.8)	0	1 (1.8)	1 (1.0)
Folliculitis	0	3 (7.0)	2 (3.6)	5 (5.1)
Gastroenteritis	0	1 (2.3)	2 (3.6)	3 (3.0)
Herpes simplex	0	3 (7.0)	5 (8.9)	8 (8.1)
Herpes zoster	0	0	2 (3.6)	2 (2.0)
Hordeolum	0	2 (4.7)	0	2 (2.0)
Influenza	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Kaposi's varicelliform eruption	0	2 (4.7)	0	2 (2.0)
Nasopharyngitis	2 (7.7)	6 (14.0)	5 (8.9)	11 (11.1)
Pharyngitis	1 (3.8)	2 (4.7)	0	2 (2.0)
Sinusitis	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Tinea pedis	1 (3.8)	0	0	0
Tinea versicolour	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Tonsillitis	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Wound abscess	1 (3.8)	0	0	0
Injury, Poisoning And Procedural Complications	1 (3.8)	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Limb injury	1 (3.8)	0	0	0
Tooth fracture	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Investigations	0	1 (2.3)	3 (5.4)	4 (4.0)
Liver function test abnormal	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	3 (11.5)	1 (2.3)	2 (3.6)	3 (3.0)
Arthralgia	0	0	2 (3.6)	2 (2.0)

Table 16. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >= 2% of Subjects in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies - Japanese

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=26)	Abrocitinib 100mg QD (N=43)	Abrocitinib 200mg QD (N=56)	All Abrocitinib (N=99)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Back pain	1 (3.8)	0	0	0
Costochondritis	1 (3.8)	0	0	0
Musculoskeletal pain	2 (7.7)	0	0	0
Synovitis	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Nervous System Disorders	1 (3.8)	1 (2.3)	8 (14.3)	9 (9.1)
Headache	1 (3.8)	0	6 (10.7)	6 (6.1)
Somnolence	0	1 (2.3)	1 (1.8)	2 (2.0)
Psychiatric Disorders	1 (3.8)	0	1 (1.8)	1 (1.0)
Insomnia	1 (3.8)	0	0	0
Reproductive System And Breast Disorders	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Menstruation delayed	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	0	3 (7.0)	1 (1.8)	4 (4.0)
Asthma	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Cough	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Rhinitis allergic	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Vocal cord inflammation	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	1 (3.8)	7 (16.3)	13 (23.2)	20 (20.2)
Acne	0	3 (7.0)	10 (17.9)	13 (13.1)
Alopecia areata	1 (3.8)	0	0	0
Dermatitis atopic	0	1 (2.3)	1 (1.8)	2 (2.0)
Dermatitis contact	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Milia	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Onycholysis	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Urticaria	0	1 (2.3)	1 (1.8)	2 (2.0)

Table 16. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >= 2% of Subjects in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies - Japanese

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=26)	Abrocitinib 100mg QD (N=43)	Abrocitinib 200mg QD (N=56)	All Abrocitinib (N=99)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036. Japanese were enrolled only in studies B7451013, B7451029 and B7451036.
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 16APR2021 Output File: ./rd_japan/STS/adae_s039 Date of Generation: 06MAY2021 (15:13)
Table STS.14.3.1.1.4.1.1.j is for Pfizer internal use.

2.1.1.1.1. 有害事象の重症度：更新主要併合データ

アブロシチニブ群で認められた事象の大部分（95%超）は軽度または中等度であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.3）。重度の事象を報告した被験者の割合は，アブロシチニブ群とプラセボ群で同様であった（Table 17）。有害事象として報告された AD を解析から除外した場合でも，重度の有害事象が発現した被験者の割合はアブロシチニブの各用量群とプラセボ群で同様であった［プラセボ群 10 例（2.3%），アブロシチニブ 100 mg QD 群 21 例（3.0%），200 mg QD 群 18 例（2.6%），M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.1.3］。アブロシチニブ群の複数例に発現し，プラセボ群よりも発現頻度が高かった重度の事象は，喘息，悪心，湿疹，腹痛，嘔吐および肺炎であった。

Table 17. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Severe Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	22 (5.0)	29 (4.1)	21 (3.1)	50 (3.6)
Blood And Lymphatic System Disorders	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Pancytopenia	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Eye Disorders	0	2 (0.3)	0	2 (0.1)
Eye swelling	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Retinal detachment	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Gastrointestinal Disorders	0	2 (0.3)	3 (0.4)	5 (0.4)
Abdominal pain	0	2 (0.3)	0	2 (0.1)
Gastrooesophageal reflux disease	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Nausea	0	0	3 (0.4)	3 (0.2)
Vomiting	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
General Disorders And Administration Site Conditions	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Sudden death	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Immune System Disorders	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Anaphylactic reaction	1 (0.2)	0	0	0
Anaphylactic shock	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Hypersensitivity	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Infections And Infestations	5 (1.1)	6 (0.9)	3 (0.4)	9 (0.6)
Appendicitis	1 (0.2)	0	0	0
Cellulitis	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Eczema herpeticum	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Eczema infected	2 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Herpes zoster	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Lower respiratory tract infection	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Table 17. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Severe Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Mastitis	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Osteomyelitis bacterial	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Pneumonia	0	2 (0.3)	0	2 (0.1)
Staphylococcal infection	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Staphylococcal skin infection	1 (0.2)	0	0	0
Injury, Poisoning And Procedural Complications	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Ankle fracture	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Femoral neck fracture	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Ligament sprain	1 (0.2)	0	0	0
Investigations	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.3)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.2)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.2)	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.2)	0	0	0
Hepatic enzyme increased	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Natural killer cell count decreased	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Muscle spasms	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Nervous System Disorders	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Dizziness	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Headache	1 (0.2)	0	0	0
Seizure	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Pregnancy, Puerperium And Perinatal Conditions	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Pregnancy	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	1 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.6)	7 (0.5)

Table 17. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Severe Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Asthma	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)
Cough	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Interstitial lung disease	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Pulmonary embolism	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	13 (3.0)	11 (1.6)	5 (0.7)	16 (1.2)
Dermatitis atopic	12 (2.7)	9 (1.3)	3 (0.4)	12 (0.9)
Dermatitis exfoliative	1 (0.2)	0	0	0
Eczema	0	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.2)
Pruritus	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Social Circumstances	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Pregnancy of partner	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 15APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adae_s039_se Date of Generation: 16APR2021 (01:54)
Table STS.14.3.1.1.5.1 is for Pfizer internal use.

2.1.1.2. 主な有害事象：全曝露併合データおよび Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）

全曝露併合データで，有害事象を報告した被験者の割合はアブロシチニブの 2 群間で同様であった（Table 18）。100 mg QD 群では，重篤な有害事象，重度の有害事象および治験/投与中止

に至った有害事象を発現した被験者がわずかに多かった。有害事象として報告された AD を解析から除外しても，この差は変わらなかった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.1.1.3）。

- 因果関係を問わないすべての有害事象のうち 37.8%は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。治験薬と関連がある有害事象が認められた被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群の方が高かった。（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.1.1.2）。

Table 18. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - All Exposure Pool

Number (%) of Subjects	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	All Abrocitinib n (%)
Subjects evaluable for adverse events	885	1971	2856
Number of adverse events	1968	4315	6283
Subjects with adverse events	627 (70.8)	1420 (72.0)	2047 (71.7)
Subjects with serious adverse events	48 (5.4)	74 (3.8)	122 (4.3)
Subjects with severe adverse events	69 (7.8)	102 (5.2)	171 (6.0)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	77 (8.7)	155 (7.9)	232 (8.1)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	11 (1.2)	14 (0.7)	25 (0.9)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	83 (9.4)	206 (10.5)	289 (10.1)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Includes data up to 28 days after last dose of study.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
[1] Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
[2] Subjects who had an AE record that indicated that action taken with abrocitinib treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_s010 Date of Generation: 29MAY2020 (14:45)
Table AEP.14.3.1.1.1.1.1 is for Pfizer internal use.

全曝露併合データで，アブロシチニブ群で発現頻度が高かった器官別大分類は，感染症および寄生虫症，胃腸障害，皮膚および皮下組織障害，神経系障害ならびに臨床検査であった（Table 19）。主な基本語別の有害事象は更新主要併合データと同様であった。これらの有害事象の詳細は 2.1.1.3 項に記載する。

- 被験者の 2%以上に発現した治験薬と関連のある有害事象のうち，主な事象は悪心，頭痛および上咽頭炎であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.1.4.2）。治験薬と関連のある有害事象の大部分は軽度または中等度であった。

Table 19. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >= 2% of Subjects in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - All Exposure Pool

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	622 (70.3)	1408 (71.4)	2030 (71.1)
Blood And Lymphatic System Disorders	25 (2.8)	80 (4.1)	105 (3.7)
Cardiac Disorders	25 (2.8)	50 (2.5)	75 (2.6)
Eye Disorders	43 (4.9)	59 (3.0)	102 (3.6)
Gastrointestinal Disorders	136 (15.4)	524 (26.6)	660 (23.1)
Abdominal pain upper	9 (1.0)	51 (2.6)	60 (2.1)
Diarrhoea	25 (2.8)	61 (3.1)	86 (3.0)
Nausea	47 (5.3)	307 (15.6)	354 (12.4)
Vomiting	19 (2.1)	72 (3.7)	91 (3.2)
General Disorders And Administration Site Conditions	62 (7.0)	125 (6.3)	187 (6.5)
Infections And Infestations	416 (47.0)	823 (41.8)	1239 (43.4)
Conjunctivitis	19 (2.1)	26 (1.3)	45 (1.6)
Folliculitis	14 (1.6)	52 (2.6)	66 (2.3)
Herpes simplex	23 (2.6)	54 (2.7)	77 (2.7)
Herpes zoster	12 (1.4)	40 (2.0)	52 (1.8)
Influenza	20 (2.3)	46 (2.3)	66 (2.3)

Table 19. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >= 2% of Subjects in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - All Exposure Pool

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Nasopharyngitis	144 (16.3)	203 (10.3)	347 (12.1)
Oral herpes	27 (3.1)	52 (2.6)	79 (2.8)
Pharyngitis	19 (2.1)	30 (1.5)	49 (1.7)
Upper respiratory tract infection	77 (8.7)	156 (7.9)	233 (8.2)
Urinary tract infection	31 (3.5)	48 (2.4)	79 (2.8)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	46 (5.2)	80 (4.1)	126 (4.4)
Investigations	82 (9.3)	262 (13.3)	344 (12.0)
Blood creatine phosphokinase increased	33 (3.7)	74 (3.8)	107 (3.7)
Metabolism And Nutrition Disorders	21 (2.4)	58 (2.9)	79 (2.8)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	51 (5.8)	98 (5.0)	149 (5.2)
Nervous System Disorders	92 (10.4)	273 (13.9)	365 (12.8)
Dizziness	18 (2.0)	56 (2.8)	74 (2.6)
Headache	48 (5.4)	185 (9.4)	233 (8.2)
Psychiatric Disorders	31 (3.5)	40 (2.0)	71 (2.5)
Renal And Urinary Disorders	17 (1.9)	40 (2.0)	57 (2.0)
Reproductive System And Breast Disorders	21 (2.4)	33 (1.7)	54 (1.9)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	82 (9.3)	156 (7.9)	238 (8.3)
Asthma	22 (2.5)	21 (1.1)	43 (1.5)
Cough	21 (2.4)	33 (1.7)	54 (1.9)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	221 (25.0)	420 (21.3)	641 (22.4)
Acne	24 (2.7)	124 (6.3)	148 (5.2)
Dermatitis atopic	123 (13.9)	164 (8.3)	287 (10.0)
Vascular Disorders	26 (2.9)	45 (2.3)	71 (2.5)
Hypertension	19 (2.1)	31 (1.6)	50 (1.8)

Table 19. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >= 2% of Subjects in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - All Exposure Pool

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_s039 Date of Generation: 29MAY2020 (19:14)
Table AEP.14.3.1.1.4.1.1 is for Pfizer internal use.

Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）は，全曝露併合データと比較して有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象および治験/投与中止に至った有害事象の発現頻度に大きな違いはなかった（M5.3.5.3 Safety Update Table 7）。

アブロシチニブ群で有害事象の発現頻度が高い器官別大分類は，感染症および寄生虫症，皮膚および皮下組織障害，胃腸障害，臨床検査および神経系障害であった（M5.3.5.3 SCS Table FCP. 14.3.1.1.2.1）。発現頻度が 2%以上の基本語の有害事象のうち，アブロシチニブ両用量群で 259 例（8.3%）以上に発現した事象は，悪心（394 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 61 例，200 mg QD 群 333 例），上咽頭炎（384 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 161 例，200 mg QD 群 223 例），アトピー性皮膚炎（339 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 150 例，200 mg QD 群 189 例），上気道感染（263 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 90 例，200 mg QD 群 173 例）および頭痛（259 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 62 例，200 mg QD 群 197 例）であった（M5.3.5.3 SCS Table FCP. 14.3.1.1.4.1.1）。

全曝露併合データの日本人集団

有害事象の発現頻度はアブロシチニブ両用量群で同様であった（Table 20）。重度の有害事象はいずれの群でも認められず，重篤な有害事象はアブロシチニブ 100 mg QD 群に 2 例，治験中止に至った有害事象を報告した被験者はアブロシチニブ 100 mg QD 群で 2 例，200 mg QD 群で 5

例であった。また，有害事象として報告された AD を解析から除外した場合でも，同様の結果であった（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table AEP.14.3.1.1.1.3.j）。

Table 20. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - All Exposure Pool - Japanese

Number (%) of Subjects	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	All Abrocitinib n (%)
Subjects evaluable for adverse events	51	61	112
Number of adverse events	91	125	216
Subjects with adverse events	40 (78.4)	49 (80.3)	89 (79.5)
Subjects with serious adverse events	2 (3.9)	0	2 (1.8)
Subjects with severe adverse events	0	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	2 (3.9)	5 (8.2)	7 (6.3)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	2 (3.9)	3 (4.9)	5 (4.5)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029. Japanese were enrolled only in studies B7451013, B7451015 and B7451029.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
[1] Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
[2] Subjects who had an AE record that indicated that action taken with abrocitinib treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 29JUN2020 Output File: ./nda6/AEP_j/adae_s010 Date of Generation: 15JUL2020 (08:35)
Table AEP.14.3.1.1.1.1.1.j is for Pfizer internal use.

- 治験薬と関連がある有害事象の発現頻度はアブロシチニブ 200 mg QD 群（27.9%）が 100 mg QD 群（17.6%）より高かった。全体で因果関係を問わない有害事象のうち 23.6%が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table AEP.14.3.1.1.1.2.j）

アブロシチニブ群で有害事象の発現頻度が高い器官別大分類は，感染症および寄生虫症，皮膚および皮下組織障害，胃腸障害，臨床検査，眼障害，神経系障害であった。発現頻度が 2%以上の基本語の有害事象のうち，アブロシチニブ両用量群で 8 例（7.1%）以上に発現した事象は，上咽頭炎（24 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 10 例，200 mg QD 群 14 例），ざ瘡（14 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 4 例，200 mg QD 群 10 例），悪心（10 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 2 例，200 mg QD 群 8 例），単純ヘルペス（10 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 5 例，200 mg QD 群 5 例）およびアトピー性皮膚炎（8 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 3 例，200 mg QD 群 5 例）であった（Table 21）。

- 発現頻度が 2%以上の治験薬と関連がある有害事象のうち，上咽頭炎，悪心，ざ瘡および単純ヘルペスが最も多く報告された（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table AEP.14.3.1.1.4.2.j）。治験薬と関連がある有害事象の重症度はすべて軽度または中等度であった。

Table 21. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >= 2% of Subjects in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - All Exposure Pool - Japanese

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=51)	Abrocitinib 200mg QD (N=61)	All Abrocitinib (N=112)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	40 (78.4)	47 (77.0)	87 (77.7)
Eye Disorders	4 (7.8)	5 (8.2)	9 (8.0)
Gastrointestinal Disorders	6 (11.8)	11 (18.0)	17 (15.2)
Dental caries	1 (2.0)	2 (3.3)	3 (2.7)
Nausea	2 (3.9)	8 (13.1)	10 (8.9)
General Disorders And Administration Site Conditions	6 (11.8)	1 (1.6)	7 (6.3)
Malaise	2 (3.9)	0	2 (1.8)
Pyrexia	2 (3.9)	0	2 (1.8)
Infections And Infestations	29 (56.9)	28 (45.9)	57 (50.9)
Acute sinusitis	2 (3.9)	0	2 (1.8)
Cellulitis	1 (2.0)	2 (3.3)	3 (2.7)
Conjunctivitis	0	2 (3.3)	2 (1.8)

Table 21. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >= 2% of Subjects in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - All Exposure Pool - Japanese

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=51)	Abrocitinib 200mg QD (N=61)	All Abrocitinib (N=112)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Folliculitis	2 (3.9)	3 (4.9)	5 (4.5)
Gastroenteritis	0	3 (4.9)	3 (2.7)
Herpes simplex	5 (9.8)	5 (8.2)	10 (8.9)
Herpes zoster	1 (2.0)	3 (4.9)	4 (3.6)
Kaposi's varicelliform eruption	2 (3.9)	0	2 (1.8)
Nasopharyngitis	10 (19.6)	14 (23.0)	24 (21.4)
Oral herpes	2 (3.9)	3 (4.9)	5 (4.5)
Otitis externa	0	2 (3.3)	2 (1.8)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	4 (7.8)	3 (4.9)	7 (6.3)
Limb injury	0	2 (3.3)	2 (1.8)
Investigations	3 (5.9)	7 (11.5)	10 (8.9)
Alanine aminotransferase increased	0	2 (3.3)	2 (1.8)
Blood creatine phosphokinase increased	0	2 (3.3)	2 (1.8)
Liver function test increased	2 (3.9)	1 (1.6)	3 (2.7)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	4 (7.8)	3 (4.9)	7 (6.3)
Arthralgia	0	2 (3.3)	2 (1.8)
Tenosynovitis	2 (3.9)	0	2 (1.8)
Nervous System Disorders	3 (5.9)	6 (9.8)	9 (8.0)
Headache	2 (3.9)	5 (8.2)	7 (6.3)
Reproductive System And Breast Disorders	3 (5.9)	1 (1.6)	4 (3.6)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	2 (3.9)	3 (4.9)	5 (4.5)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	11 (21.6)	17 (27.9)	28 (25.0)
Acne	4 (7.8)	10 (16.4)	14 (12.5)
Dermatitis atopic	3 (5.9)	5 (8.2)	8 (7.1)

Table 21. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >= 2% of Subjects in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - All Exposure Pool - Japanese

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=51)	Abrocitinib 200mg QD (N=61)	All Abrocitinib (N=112)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Vascular Disorders	0	2 (3.3)	2 (1.8)
Hypertension	0	2 (3.3)	2 (1.8)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029. Japanese were enrolled only in studies B7451013, B7451015 and B7451029.
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 29JUN2020 Output File: ./nda6/AEP_j/adae_s039 Date of Generation: 15JUL2020 (08:50)
Table AEP.14.3.1.1.4.1.1.j is for Pfizer internal use.

Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）の日本人集団の結果は 5.1.4.1.2 参照。

2.1.1.2.1. 有害事象の重症度：全曝露併合データ

全曝露併合データでは，アブロシチニブ群の有害事象の大部分（94.0%）は軽度または中等度であった。重度の有害事象が発現した被験者の割合は，アブロシチニブ 100 mg QD 群（7.8%）の方が 200 mg QD 群（5.2%）よりも高かった（Table 18）。AD の事象を除外すると，アブロシチニブの各用量群間で，重度の有害事象が発現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：51 例（5.8%），アブロシチニブ 200 mg QD 群：85 例（4.3%），M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.1.1.3］。アブロシチニブが投与された被験者のうち 3 例以上に発現した重度の事象は，喘息，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，悪心，蜂巣炎，肺炎，嘔吐，そう痒症，ヘルペス性状湿疹，胃腸炎，帯状疱疹および妊娠であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.1.5.1）。重度の事象は経時的に線形に増加した。

2.1.1.2.2. 重度の有害事象：重度の有害事象のリスク因子

重度の有害事象を発現した被験者の割合は，部分集団間で同様であった。

部分集団の重度の有害事象を内因性要因の項（5.1 項，ベースライン時の年齢，性別，人種，民族，ベースライン時の体重，BMI，ベースライン時の疾患重症度およびベースライン時の eGFR）および外因性要因の項（5.2 項，外用剤の併用，全身治療薬の治療歴および地理的地域）に記載する。

2.1.1.3. アブロシチニブに特有の有害事象

発現頻度，用量依存性または作用機序に基づき，アブロシチニブと関連している可能性がある事象は，悪心，嘔吐，上腹部痛，頭痛，浮動性めまい，ざ瘡および単純ヘルペス（CMQ）であった。これらの事象を以下に記載する。一般に，治療反応およびプラセボとの関連は，更新主要併合データを用いて記載する。最初の事象の発現および消失までの期間ならびに重篤な有害事象については，全曝露併合データを用いて記述する。血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象にも用量依存性が認められ，この事象は臨床検査の項に記載した（3.1 項）。

悪心/嘔吐/上腹部痛：

- 更新主要併合データで悪心/嘔吐/上腹部痛を報告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用量依存的に上昇した（Table 14）。これらの有害事象は作用機序に関連する可能性があるため，以下に記載する。
- 更新主要併合データでは，いずれの投与群でも重篤な有害事象（Table 24）は認められなかった。
- 更新主要併合データでは，アブロシチニブ群で悪心 3 例（0.2%）および嘔吐 2 例（0.1%）は重度であった（Table 17）。プラセボ群では重度の事象はなかった。
- 更新主要併合データでは，治験中止に至った有害事象は，アブロシチニブ群で悪心 5 例（0.4%），嘔吐 2 例（0.1%），上腹部痛 1 例（0.1%）であった（Table 26）。プラセボ群ではこれらの事象で治験中止に至った有害事象はなかった。
- 全曝露併合データでは，悪心の初回事象の 64.7%はアブロシチニブ投与開始後 1 週間以内に認められた（アブロシチニブ 100 mg QD 群：72.3%，200 mg QD 群：63.5%）（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.4.2）。嘔吐の事象が発現した被験者のうち，最初の嘔吐の発現時期が投与開始後 1 週間以内であった被験者は 18.7%であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.4.5）。上腹部痛が発現した被験者のうち，最初の上腹部痛の発現時期が投与開始後 1 週間以内であった被験者は 50%を上回っていた（100 mg QD 群：33.3%，200 mg QD 群：56.9%，M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.4.3）。
- 全曝露併合データの悪心が発現した被験者では，悪心が消失するまでの期間の中央値は 15 日（100 mg QD 群：8 日，200 mg QD 群：17 日，M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.4.2）であった。嘔吐が発現した被験者では，嘔吐が消失するまでの期間の中央値は 1 日であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.4.5）。上腹部痛が発現した被験者では，上腹部痛の消失までの期間の中央値は 11 日（100 mg QD 群：16 日，200 mg QD 群：11 日）であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.4.3）。

- 全曝露併合データの悪心の発現頻度は女性（18.1%）の方が男性（7.6%）よりも高かった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.1.4.1.2.4）。

- これらの有害事象の影響は，食後投与することによって軽減される可能性がある。食後および空腹時のアブロシチニブの曝露量を検討した第 1 相試験 2 試験（B7451004 試験および B7451032 試験）において，AUC_{inf}およびC_{max}は食後投与と空腹時投与で同様であったため，アブロシチニブは食事と関係なく投与可能である（M2.7.1）。これら 2 試験では，発現例数および発現件数は少なかったが，悪心は空腹時投与でのみ発現した（Appendix 3.1）。これらの試験では，全身曝露量（AUC およびC_{max}）が食後投与と空腹時投与で同様であったことから，食後に服用することで食事の存在下で溶解したアブロシチニブの胃内濃度が低下することによって，悪心などの消化管有害事象が軽減される可能性が示唆された。

日本人集団

更新主要併合データでは，悪心がアブロシチニブ 100 mg QD 群に 5 例（11.6%），アブロシチニブ 200 mg QD 群に 11 例（19.6%）発現した。嘔吐および上腹部痛はアブロシチニブ 100 mg QD 群にそれぞれ 1 例（2.3%）に発現した。プラセボ群では悪心，嘔吐および上腹部痛のいずれも発現しなかった（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table STS.14.3.1.1.3.j）。

全曝露併合データでは，悪心がアブロシチニブ 100 mg QD 群に 2 例（3.9%），アブロシチニブ 200 mg QD 群に 8 例（13.1%）発現した。上腹部痛はアブロシチニブ 100 mg QD 群に 1 例（2.0%）に発現した。嘔吐は発現しなかった（M 5.3.5.3 日本人集団 SCS Table AEP.14.3.1.1.3.j）

頭痛：

- 更新主要併合データで頭痛を報告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用量依存的に上昇した（Table 14）。

- 更新主要併合データでは，いずれの投与群でも重篤な頭痛は認められなかった（Table 24）。

- 更新主要併合データでは，プラセボ群で 1 例（0.2%）の重度の頭痛が認められたが，アブロシチニブ群では重度の頭痛は認められなかった（Table 17）。

- 更新主要併合データでは，アブロシチニブ群の 4 例（0.3%）で治験中止に至った頭痛が認められた（Table 26）。プラセボ群では治験中止に至った頭痛はなかった。

- 全曝露併合データで頭痛が発現した被験者のうち，最初の頭痛の発現時期が投与開始後 7 日以内であった被験者は 40%を上回っていた（アブロシチニブ 100 mg QD 群：39.6%，200 mg QD 群：47.6%，M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.4.1）。

- 全曝露併合データで消失までの期間の中央値は 4 日（100 mg QD 群：3.5 日，200 mg QD 群：5 日）であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.4.1）。被験者の 86.3%で消失が記録された。

日本人集団

更新主要併合データでは，頭痛がアブロシチニブ 200 mg QD 群に 6 例（10.7%），プラセボ群に 1 例（3.8%）発現した。アブロシチニブ 100 mg QD 群には発現しなかった（Table 16）。

全曝露併合データでは，頭痛がアブロシチニブ 100 mg QD 群に 2 例（3.9%）200 mg QD 群に 5 例（8.2%）発現した（Table 21）。

ざ瘡：

- 更新主要併合データで，ざ瘡を報告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用量依存的に上昇した（Table 14）。
- 更新主要併合データでは，いずれの投与群でも，重篤なざ瘡は認められなかった（Table 24）。
- 更新主要併合データでは，いずれの投与群でも重度のざ瘡は認められなかった（Table 17）。
- 更新主要併合データでは，プラセボ群およびアブロシチニブ群で治験中止に至ったざ瘡はなかった（Table 26）。
- 全曝露併合データでは，曝露期間の早期にざ瘡の集積は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.4.4）。
- 全曝露併合データでは，消失までの期間の中央値は 247 日（100 mg QD 群：251 日，200 mg QD 群：168 日）であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.4.4）。

日本人集団

更新主要併合データでは，ざ瘡がアブロシチニブ 100 mg QD 群に 3 例（7.0%），アブロシチニブ 200 mg QD 群に 10 例（17.9%）発現した。プラセボ群では発現しなかった（Table 16）。

全曝露併合データでは，ざ瘡がアブロシチニブ 100 mg QD 群に 4 例（7.8%），アブロシチニブ 200 mg QD 群に 10 例（16.4%）発現した（Table 21）。

浮動性めまい：

- 更新主要併合データで，浮動性めまいを報告した被験者の割合は，プラセボ群と比較してアブロシチニブ群で用量依存的に上昇した（Table 14）。
- 更新主要併合データでは，アブロシチニブ 100 mg QD 群の 1 例（0.1%）で重篤な浮動性めまいが認められた（Table 24）。プラセボ群では重篤な浮動性めまいは認められなかった。
- 更新主要併合データではアブロシチニブ 200 mg QD 群の 1 例（0.1%）で重度の浮動性めまいが認められた（Table 17）。
- 更新主要併合データではアブロシチニブ群の 2 例（0.1%）で浮動性めまいにより治験中止に至った（Table 26）。プラセボ群では治験中止に至った浮動性めまいはなかった。

- 全曝露併合データで浮動性めまいの事象が発現した被験者のうち，最初の浮動性めまいの発現時期が投与開始後 1 週間以内であった被験者は 40%を上回っていた（アブロシチニブ 100 mg QD 群：22.2%，アブロシチニブ 200 mg QD 群：55.4%）（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.4.6）。

- 全曝露併合データでは，消失までの期間の中央値は 11 日（100 mg QD 群：9 日，200 mg QD 群：15 日）であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.4.6）。被験者の約 80%で消失が記録された。

日本人集団

更新主要併合データおよび全曝露併合データで，浮動性めまいを発現した被験者は認められなかった（M 5.3.5.3 日本人集団 SCS Table STS. 14.3.1.1.3.j および Table AEP.14.3.1.1.3.j）。

単純ヘルペス（CMQ）：

- 更新主要併合データで，基本語の単純ヘルペスを報告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用量依存的に上昇した（Table 14）。個別対応 MedDRA 検索式（CMQ，Appendix 5.6）の単純ヘルペスを報告した被験者の割合も同様に，アブロシチニブ群でプラセボ群よりも用量依存的に上昇した（Table 22）。

- 更新主要併合データで，アブロシチニブ 100 mg QD 群の 1 例（0.1%）が重篤な口腔ヘルペスを報告した（Table 24）。

- 更新主要併合データで，基本語の単純ヘルペスによりプラセボ群 1 例（0.2%）およびアブロシチニブ 200 mg QD 群 1 例（0.1%），眼部単純ヘルペスによりアブロシチニブ 200 mg QD 群 1 例（0.1%）が治験中止に至った（Table 26）。

- 全曝露併合データで単純ヘルペス（CMQ）が発現した被験者のうち，最初の単純ヘルペスの発現時期が投与開始後 3 ヵ月以内であった被験者は約 50%であった（アブロシチニブ 100 mg QD 群：48.1%，アブロシチニブ 200 mg QD 群：57.8%）（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.7.2）。全曝露併合データで消失までの期間の中央値は 9 日（100 mg QD 群：10 日，200 mg QD 群：9 日）であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.7.2）。

- 更新主要併合データでは，眼部単純ヘルペスが報告された被験者の割合はいずれの投与群でも低かった（1%未満，Table 22）。これらの有害事象のうち，重篤または重度の事象は認められなかった（Table 17，Table 24）。アブロシチニブ 200 mg QD 群の 1 例は治験中止に至り，その後本事象は消失した（Table 26，M5.3.5.3 SCS Table STS.16.2.7.1.1）。その他の眼部単純ヘルペスはすべて消失し，治験薬に対する処置はなかった。プラセボ群では治験中止に至った事象はなかった。これらの眼部単純ヘルペスに対する報告用語から，感染が眼瞼または眼周囲の皮膚に発現していることが示唆された。

全曝露併合データでは，眼帯状疱疹およびヘルペス眼感染を報告した被験者は 1%未満であった。眼部単純ヘルペスが報告された被験者の割合は，アブロシチニブ 100 mg QD 群［5 例（0.6%）］と 200 mg QD 群［9 例（0.5%）］で同様であった。ヘルペス眼感染は，アブロシチニブ 100 mg QD 群の 1 例（0.1%）および 200 mg QD 群の 6 例（0.3%）で報告された。大部分の

これらの事象に対して，治験責任医師による有害事象の報告用語には眼周囲の皮膚が記載されていた。1 例［B7451015／11375001（先行試験 B7451014/10574001），アブロシシチニブ 200 mg QD 群］に重篤で重度の有害事象が発現した（2.1.5.1.1.3.4 項参照）。その他の事象は，2 例を除きすべて軽度または中等度であった。ほとんどの事象は消失または軽快し，ほとんどの被験者で治験薬の投与中止には至らなかった。

なお，AD 患者は単純ヘルペス感染のリスクが高く[6]，AD 患者はヘルペス性眼疾患のリスクが 2.6 倍高い[7]ことが報告されている。

Table 22. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Herpes Simplex (CMQ) by System Organ Class and Preferred Term - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	6 (1.4)	21 (3.0)	29 (4.2)	50 (3.6)
Infections And Infestations	6 (1.4)	21 (3.0)	29 (4.2)	50 (3.6)
Genital herpes	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Herpes dermatitis	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Herpes simplex	3 (0.7)	10 (1.4)	18 (2.6)	28 (2.0)
Ophthalmic herpes simplex	1 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.6)	5 (0.4)
Oral herpes	3 (0.7)	10 (1.4)	8 (1.2)	18 (1.3)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 15APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adae_s039_hs Date of Generation: 16APR2021 (01:59)
Table STS.14.3.1.2.5 is for Pfizer internal use.

日本人集団

更新主要併合データでは，単純ヘルペスはアブロシチニブ 100 mg QD 群に 3 例（7.0%），アブロシチニブ 200 mg QD 群に 5 例（8.9%）発現した。プラセボ群では発現しなかった（Table 16）。単純ヘルペス（CMQ）を報告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（Table 23）。

全曝露併合データでは，単純ヘルペスはアブロシチニブ 100 mg QD 群 5 例（9.8%），200 mg QD 群 5 例（8.2%）に発現した（Table 21）。単純ヘルペス（CMQ）を報告した被験者の割合は，アブロシチニブ 100 mg QD 群 8 例（15.7%），200 mg QD 群 6 例（9.8%）群でプラセボ群よりも高かった（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.7.1.j）。

Table 23. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Herpes Simplex (CMQ) by System Organ Class and Preferred Term - Short Term Studies - Japanese

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=26)	Abrocitinib 100mg QD (N=43)	Abrocitinib 200mg QD (N=56)	All Abrocitinib (N=99)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	0	3 (7.0)	5 (8.9)	8 (8.1)
Infections And Infestations	0	3 (7.0)	5 (8.9)	8 (8.1)
Herpes simplex	0	3 (7.0)	5 (8.9)	8 (8.1)
Ophthalmic herpes simplex	0	0	1 (1.8)	1 (1.0)
Oral herpes	0	0	1 (1.8)	1 (1.0)

Table 23. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Herpes Simplex (CMQ) by System Organ Class and Preferred Term - Short Term Studies - Japanese

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=26)	Abrocitinib 100mg QD (N=43)	Abrocitinib 200mg QD (N=56)	All Abrocitinib (N=99)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036. Japanese were enrolled only in studies B7451013, B7451029 and B7451036.
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 16APR2021 Output File: ./rd_japan/STS/adae_s039_hs Date of Generation: 06MAY2021 (15:13)
Table STS.14.3.1.2.5.j is for Pfizer internal use.

2.1.1.4. 主な有害事象：主な有害事象のリスク因子

更新主要併合データでは，有害事象全体の安全性プロファイル（すべての有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象，治験中止に至った有害事象など）は，すべての部分集団でおおむね同様であった。同様に，個々の基本語に関しても意味のある差はほとんど認められなかった。安全性プロファイルに認められた差は，悪心を報告した女性被験者の割合が高いことのみであった。全曝露併合データでは，悪心の発現頻度は女性（18.1%）の方が男性（7.6%）よりも高かった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.1.4.1.2.4）。

部分集団の主な有害事象を内因性要因の項（5.1 項，ベースライン時の年齢，性別，人種，民族，ベースライン時の体重，BMI，ベースライン時の疾患重症度およびベースライン時の eGFR）および外因性要因の項（5.2 項，外用剤の併用，全身治療薬の治療歴および地理的地域）に記載する。

2.1.2. 死亡

2020 年 4 月 22 日のデータカットオフ日現在，死亡は 3 例であった。このうち 2 例（1 例は投与期間中および 1 例は追跡調査期間中）に対して発現率の解析を実施した。残りの死亡 1 例（被験者 B7451014/11814006）は，治験中止から 8 ヵ月後に報告された。これらの各事象について以下に簡潔に説明する。

これら 3 例の死亡はいずれも，アブロシチニブの投与を受けた被験者で認められた。対照群では被験者数が大幅に少なく，死亡例は認められなかった。

アブロシチニブの治験中に発現したと判断された死亡 2 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群の突然死 1 例，アブロシチニブ 200 mg QD 群の COVID-19 感染による死亡 1 例）について発現率（死亡率）を評価した［0.12/100 人年（95% CI: 0.01, 0.43）］（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.2.1.2）。このアブロシチニブの臨床開発プログラムにおける死亡率は，人口統計学的特性が類似した集団の疫学データと同様であった［0.21/100 人年（95% CI: 0.17, 0.27）］（2.1.6.3.4 項）。

死亡例の簡潔な叙述

被験者 B7451013/10763001，アブロシチニブ 100 mg QD：73 歳のブルガリア出身の白人女性であり，治験薬投与中止 22 日後の第 107 日に，**突然死の重篤な有害事象**が認められた。被験者にはスクリーニング時に実施した胸部 X 線検査で認められた大動脈硬化および石灰化の既往歴があり，また未治療の高血圧の既往歴があった。被験者は併用薬を使用していなかった。剖検は実施されず，突然死の事象は心血管死と判定された。治験責任医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した。

被験者 B7451015/15805015（B7451029/12039025），アブロシチニブ 200 mg QD：英国出身の 69 歳黒人またはアフリカ系アメリカ人女性。先行試験から通算した実薬投与第 226 日に **COVID-19** 感染検査で陽性となり，被験者は入院した。被験者は第 249 日に死亡した（2020 年 4 月 18 日）。本報告期間中，本事象の臨床経過に関するその他の情報はない。治験責任医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した。

被験者 B7451014/11814006，アブロシチニブ 200 mg QD：スロバキア出身の 78 歳白人女性であり，第 43 日に**胃腺癌の重篤な有害事象**が発現し，医学的に重要と判断され，被験者は入院した。被験者は第 43 日に詳細不明の消化不良を発現した。同日（第 43 日），CT 検査で多発性肝転移を伴う癌腫症が認められた。治験責任医師は，本被験者の重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する処置として，治験薬投与を中止した。2020 年 5 月 2 日に追加の重篤な有害事象報告書を入手した。本被験者は胃腺癌のため治験中止（2019 年 8 月 14 日）から約 8 ヵ月後に死亡した（2020 年 3 月 9 日）。

補助的な表：M 5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.2.1; Table iAEP.14.3.2.1.2; Table AEP.14.3.2.1.1; Table AEP.14.3.2.1.2

2020 年 7 月 24 日のデータカットオフ日現在では，2020 年 4 月 22 日以降にさらに 1 例の死亡（心不全）が報告された（5.3.5.3 Safety Update 2.1.2 項）。以下に簡潔に説明する。

被験者 B7451015/15535003（B7451029/12789004），アブロシチニブ 200 mg QD：ポーランド出身の 42 歳白人男性。先行試験から通算した実薬投与第 334 日に**心不全**が認められた。被験者は第 318 日から発熱していたが，COVID-19 感染検査は陰性であった。治験薬は第 322 日に中止された。被験者は第 334 日に睡眠中に突然死した。治験責任医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した（M5.3.5.2.1　B7451015 試験　14.3.3 Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events-Safety Update）。

日本人集団

日本人で死亡例は認められなかった。

2.1.3. その他の重篤な有害事象

2.1.3.1. 本項の要約：重篤な有害事象

更新主要併合データでは，重篤な有害事象の発現頻度はプラセボ群とアブロシチニブ群で同様であった。ほとんどの重篤な有害事象はいずれかの投与群で 1 例報告された。全曝露併合データでは，予想以上に高い発現頻度で作用機序または試験対象疾患に基づいて発生する特定の事象の集積が認められることはなかった。主な重篤な有害事象は，器官別大分類の感染症および寄生虫症に分類される事象であった。

第 2 相以降のすべての試験で重篤な有害事象が発現した。カットオフ時に完了した試験および進行中の試験で叙述が作成された患者一覧表（Clinical Safety Narratives TOC）を M5.3.5.3 に含めた。各試験の重篤な有害事象の一覧表は治験が完了し総括報告書が完成している試験では，各試験の総括報告書の Table 14.3.2.2 に示した。なお，B7451029 試験では総括報告書で対象とした 16 週以降，治験終了時までに新たに入手した情報を本申請用に作成した B7451029 試験の資料 Narratives of Death, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events - EOS に示した。

申請時に総括報告書が完成していない B7451014 試験および治験が完了していない B7451015 試験について，これらの試験の非盲検の被験者の重篤な有害事象の一覧および叙述はそれぞれの試験の資料内の 14.3.3 Narratives of Death, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events に含めた。

さらに，2020 年 7 月 24 日のデータカットオフ日現在までに発現した重篤な有害事象の叙述は M 5.3.5.4.2 B7451014 試験 14.3.3 Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events-Safety Update および M5.3.5.2.1　B7451015 試験　14.3.3 Narratives of Deaths, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events-Safety Update に示した。

申請カットオフ時に盲検解除前であった試験の盲検下の重篤な有害事象の情報については 1.1.3.1.4 項および 2.2 項参照。

日本人集団

重篤な有害事象を発現した日本人は B7451029 試験に 1 例（感染性腸炎），B7451015 試験に 1 例（肛門膿瘍）認められた。いずれもアブロシチニブ 100 mg QD 群で因果関係なしと判断された。これらの叙述の要約を Appendix 4 に記載した。

なお，B7451029 試験に発現した本重篤な有害事象は本申請資料に収載した総括報告書のカットオフ以降の時点（当該症例の 16 週以降の時点）に発現したため，総括報告書には掲載していな

いが，本申請資料用に治験終了時の情報で叙述を作成し，B7451029 試験 14.3.3 Narratives of Death, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events - EOS に含めた（2.2 項）。

2.1.3.2. 重篤な有害事象：更新主要併合データ

重篤な有害事象の発現頻度は，アブロシチニブ群とプラセボ群で同様であった（Table 24）。

- 重篤な有害事象の発現頻度が最も高かった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であった（2.1.5.1.1.2 項）。ほとんどの重篤な有害事象（基本語）は，いずれかの投与群で 1 例に認められた。作用機序または試験対象疾患に基づいて予測された事象以外に集積された有害事象はなかった。

アブロシチニブ群の 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，肺炎（3 例，0.2%），喘息（3 例，0.2%），アトピー性皮膚炎（2 例，0.1%）であった。その他の重篤な有害事象はすべて 1 例のみの発現であった。喘息を発現した被験者のうち 1 例が治験中止に至ったが（Table 26），3 例すべての被験者が喘息の既往歴を有しており，治験責任医師により治験薬との関連はないと判断された（M5.3.5.3 SCS Table STS. 14.3.2.2.1）。

喘息を含む特定の重篤な有害事象に関する簡潔な叙述を 2.1.3.4 項に示す。

Table 24. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	13 (3.0)	19 (2.7)	12 (1.8)	31 (2.2)
Blood And Lymphatic System Disorders	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Pancytopenia	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Eye Disorders	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Retinal detachment	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Gastrointestinal Disorders	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Abdominal pain	1 (0.2)	0	0	0
Inflammatory bowel disease	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Pancreatitis acute	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)

Table 24. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
General Disorders And Administration Site Conditions	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Chills	1 (0.2)	0	0	0
Pyrexia	1 (0.2)	0	0	0
Sudden death	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Hepatobiliary Disorders	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Drug-induced liver injury	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Immune System Disorders	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Anaphylactic reaction	1 (0.2)	0	0	0
Anaphylactic shock	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Infections And Infestations	2 (0.5)	7 (1.0)	2 (0.3)	9 (0.6)
Appendicitis	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Diarrhoea infectious	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Eczema herpeticum	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Herpangina	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Oral herpes	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Osteomyelitis bacterial	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Peritonsillitis	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Pneumonia	0	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)
Staphylococcal infection	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Staphylococcal skin infection	1 (0.2)	0	0	0
Injury, Poisoning And Procedural Complications	0	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)
Ankle fracture	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Femoral neck fracture	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Muscle injury	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)

Table 24. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Tendon injury	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Investigations	1 (0.2)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.2)	0	0	0
Metabolism And Nutrition Disorders	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Dehydration	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Intervertebral disc protrusion	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Meniscal degeneration	1 (0.2)	0	0	0
Nervous System Disorders	0	2 (0.3)	0	2 (0.1)
Dizziness	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Seizure	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Psychiatric Disorders	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Anxiety	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Reproductive System And Breast Disorders	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Breast mass	1 (0.2)	0	0	0
Uterine haemorrhage	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.4)	5 (0.4)
Asthma	0	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.2)
Dyspnoea	1 (0.2)	0	0	0
Interstitial lung disease	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Pulmonary embolism	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	7 (1.6)	2 (0.3)	0	2 (0.1)
Angioedema	1 (0.2)	0	0	0
Dermatitis atopic	4 (0.9)	2 (0.3)	0	2 (0.1)
Dermatitis exfoliative	1 (0.2)	0	0	0

Table 24. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Night sweats	1 (0.2)	0	0	0

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 15APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adae_s039_sae Date of Generation: 16APR2021 (01:58)
Table STS.14.3.2.2.2.1 is for Pfizer internal use.

2.1.3.3. 重篤な有害事象：全曝露併合データおよび Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）

全曝露併合データで重篤な有害事象の発現頻度に用量依存性は認められなかった（Table 25）。

- 重篤な有害事象の発現頻度が最も高かった器官別大分類は，感染症および寄生虫症であった（2.1.5.1.1.3 項）。主な有害事象は，アトピー性皮膚炎，喘息，肺炎，ヘルペス性状湿疹および椎間板突出であった。
- 時間の経過に伴って発現頻度が上昇する重篤な有害事象はなかった。
- 特に注目すべき事象に関連する重篤な有害事象は，2.1.5 項の適切な項に記載する。重篤な感染症については 2.1.5.1.1.3 項に記載する。肺塞栓症を含む心血管事象は 2.1.5.4 項に記載する。
- 重篤な有害事象として喘息が 6 例，そのうち 1 例には重篤な喘息の他に重篤な有害事象として喘息発作重積が認められた。喘息は AD の患者でよくみられる合併症であり，被験者の 30%以上で合併症と報告された（M5.3.5.3 SCS table AEP.14.1.4）。

- 重篤な有害事象を発現した 6 例のうち，5 例は喘息の現病歴を有し，1 例は気管支痙攣の既往歴を有していた（M5.3.5.3 SCS Table AEP.16.2.4.2.3）。
- 更新主要併合データでの喘息の全事象の発現頻度は，プラセボ群（1.1%）と比較して，アブロシチニブ 100 mg QD 群（1.0%）および 200 mg QD 群（0.4%）で高くなかった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.3）。重篤な喘息の各事象の簡潔な叙述を 2.1.3.4 項に記載する。
- 喘息の重篤な有害事象はすべて回復し（1 例を除くすべてが後遺症なし），2 例が投与を中止し，1 例が投与を一時中止した。

喘息を含む特定の重篤な有害事象に関する簡潔な叙述を 2.1.3.4 項に示す。特に注目すべき事象に関連する重篤な有害事象は，2.1.5 項の適切な項に記載する。

Table 25. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Serious Adverse Events Occurring in >= 2 Subjects in All Abrocitinib Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - All Exposure Pool

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	47 (5.3)	71 (3.6)	118 (4.1)
Blood And Lymphatic System Disorders	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
Cardiac Disorders	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Myocardial infarction	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Eye Disorders	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
Retinal detachment	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Gastrointestinal Disorders	4 (0.5)	3 (0.2)	7 (0.2)
General Disorders And Administration Site Conditions	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Hepatobiliary Disorders	2 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)
Drug-induced liver injury	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Immune System Disorders	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.1)
Anaphylactic reaction	2 (0.2)	0	2 (0.1)

Table 25. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Serious Adverse Events Occurring in >= 2 Subjects in All Abrocitinib Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - All Exposure Pool

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Infections And Infestations	17 (1.9)	24 (1.2)	41 (1.4)
Appendicitis	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Cellulitis	0	3 (0.2)	3 (0.1)
Eczema herpeticum	4 (0.5)	0	4 (0.1)
Herpes simplex	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Herpes zoster	0	3 (0.2)	3 (0.1)
Osteomyelitis	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Pneumonia	2 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)
Skin infection	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	5 (0.6)	3 (0.2)	8 (0.3)
Ankle fracture	2 (0.2)	0	2 (0.1)
Ligament rupture	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Investigations	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Metabolism And Nutrition Disorders	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	3 (0.3)	5 (0.3)	8 (0.3)
Intervertebral disc protrusion	2 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)
Myositis	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	2 (0.2)	4 (0.2)	6 (0.2)
Ovarian neoplasm	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Prostate cancer	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Nervous System Disorders	3 (0.3)	2 (0.1)	5 (0.2)
Psychiatric Disorders	2 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)
Suicidal ideation	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Renal And Urinary Disorders	2 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)

Table 25. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Serious Adverse Events Occurring in >= 2 Subjects in All Abrocitinib Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - All Exposure Pool

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Reproductive System And Breast Disorders	0	3 (0.2)	3 (0.1)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	3 (0.3)	7 (0.4)	10 (0.4)
Asthma	2 (0.2)	4 (0.2)	6 (0.2)
Pulmonary embolism	0	3 (0.2)	3 (0.1)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	7 (0.8)	8 (0.4)	15 (0.5)
Dermatitis atopic	5 (0.6)	7 (0.4)	12 (0.4)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_s039_sae_cut Date of Generation: 29MAY2020 (16:36)
Table AEP.14.3.2.2.2.3 is for Pfizer internal use.

Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）においても，重篤な有害事象の発現頻度が最も高かった器官別大分類は，感染症および寄生虫症であった。アブロシチニブ群で 4 例以上に認められた重篤な有害事象は，アトピー性皮膚炎，喘息，肺炎，ヘルペス性状湿疹，帯状疱疹および椎間板突出であった（M5.3.5.3 Safety Update 2.1.3.1 項）。

2.1.3.4. 主な非致死的な重篤な有害事象の簡潔な叙述：全曝露併合データ

重篤な感染症の簡潔な叙述を 2.1.5.1.1.3.4 項に，死亡については 2.1.2 項に，筋炎については 3.1 項に，薬物性肝障害については 3.3 項に，アナフィラキシーショックについては 2.1.5.5 項に記載する。

アブロシチニブ 100 mg QD

被験者 B7451006/10561004，アブロシチニブ 100 mg QD：22 歳の白人男性であり，第 75 日に**喘息**（報告用語：喘息の急性増悪）の重篤な有害事象が認められ，持続期間は 10 日であった。治験責任医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した。被験者には胃食道逆流性疾患（2014 年～），うつ病（2013 年～），枯草熱（1997 年～）および喘息（1994 年～）の現病歴があった。第 75 日に喘息の急性増悪が認められ，被験者は入院した。症状は第 85 日に消失し，被験者は退院した。治験薬の投与を中止し，最終投与日は第 72 日であった。本事象のため，被験者は第 99 日に治験を中止した。

被験者 B7451012/10011026，アブロシチニブ 100 mg QD：41 歳の白人男性であり，第 16 日に**浮動性めまい**（報告用語：間欠性の浮動性めまい）が認められ，持続期間は 4 日であった。治験責任医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した。第 18 日，被験者は脱力，疲労，悪心および浮動性めまい増強のため救急治療室を受診し，評価のため一晩入院した。症状は第 19 日に消失し，被験者は退院した。被験者は第 37 日に間欠性の浮動性めまいのため治験を中止した。

被験者 B7451012/10341001，アブロシチニブ 100 mg QD：63 歳の白人男性であり，第 34 日に**急性膵炎**（報告用語：急性膵炎）が認められ，一晩入院した。被験者には多発性膵炎（2003～2015 年）の既往歴があった。被験者は，本事象発現前の数週間に週 12～35 本のビールを飲酒したことを認めた。入院中のリパーゼは 136 U/L（基準範囲：10～60 U/L）であった。治験薬投与は中止され，重篤な有害事象は第 63 日に消失した。治験責任医師は，本事象は治験薬と関連があると判断した。

被験者 B7451015/15225008（B7451029/11839009），アブロシチニブ 100 mg QD：34 歳のアジア人男性被験者（B7451029 試験ではデュピルマブ群）であり，B7451015 試験第 26 日に**膵炎**（報告用語：膵炎）が認められ，入院した。被験者には膵炎の既往歴があった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.16.2.4.2.2）。関連する検査は不明であった。治験薬に対する処置は用量変更なしであり，本事象の転帰は軽快であった。被験者の担当医は，アルコールが急性膵炎の原因であることを確認した。治験責任医師は，本事象は治験薬と関連がないかもしれないと判断した。

被験者 B7451012/10301002，アブロシチニブ 100 mg QD：17 歳の白人女性であり，第 64 日に**網膜剥離**（報告用語：両側網膜剥離）が認められた。被験者は眼科医の診察を受け，両側性白内障，両側性弱視および左眼の遠視と診断された。被験者は小児眼科医にも紹介され，両側網膜剥離と診断された。右眼に手術を施行した。治験薬投与を中止し，本事象の転帰は未回復であった。治験責任医師は，本事象は治験薬と関連がないかもしれないと判断した。

被験者 B7451015/15365002，アブロシチニブ 100 mg QD：43 歳の女性であり，第 87 日に**喘息**（報告用語：同時に認められた軽度のウイルス性疾患に続発する可能性が高い喘息の急性増悪）が認められた。第 88 日に本事象は消失した。本事象により治験薬の処置はなかった。治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと判断した。

アブロシチニブ 200 mg QD

被験者 B7451012/10291002，アブロシチニブ 200 mg QD：は 13 歳の白人男性であり，第 47 日に**喘息**（報告用語：急性喘息発作）が認められ，持続期間は 6 日であった。治験責任医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した。環境アレルギーおよび喘息（いずれも 2014 年～）の現病歴があった。被験者は第 47 日に重度の喘息発作を発現し，第 48 日に入院した。第 51 日および第 52 日に治験薬の投与を一時中止した。症状は第 52 日に消失し，被験者は退院した（退院日不明）。被験者は第 90 日に本治験の投与を完了し，長期継続投与試験に移行した。喘息の再発は認められなかった。

被験者 B7451012/11251004，アブロシチニブ 200 mg QD：39 歳のアジア人女性であり，第 40 日に**喘息**（報告用語：喘息発作）が認められ，持続期間は 1 日であった。治験責任医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した。被験者には喘息（1987 年～）の現病歴があった。第 40 日，被験者は一晩入院した。症状は第 40 日に消失し，被験者は第 86 日に本治験の投与を完了し，長期継続投与試験に移行した。喘息の再発は認められなかった。

被験者 B7451012/10321003，アブロシチニブ 200 mg QD：15 歳の黒人またはアフリカ系アメリカ人男性であり，喘息（2004 年～）の現病歴があり，**喘息**（報告用語：喘息増悪）が第 373 日および第 390 日に認められ，持続期間はそれぞれ 9 日および 2 日であった。いずれの事象に対しても，用量は変更しなかった。第 395 日に**喘息発作重積**（報告用語：喘息発作重積）が認められ，処置として治験薬投与を中止した。治験責任医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した。喘息発作重積は第 399 日に消失した。

被験者 B7451014/12234005，アブロシチニブ 200 mg QD：15 歳の白人男性であり，第 143 日に**喘息**（報告用語：喘息の再燃）が認められた。気管支痙攣の既往歴があった。治験薬に対する処置は用量変更なしであった。本事象は第 150 日に消失し，治験責任医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した。喘息の再発は認められなかった。

被験者 B7451014/11414003，アブロシチニブ 200 mg QD：19 歳の白人男性であり，第 85 日に**網膜剥離**［報告用語：網膜剥離（左眼）］を発現した。既往歴には両側の白内障があった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.16.2.4.2.2）。被験者は眼科手術を受けた。治験薬投与は一時中止され，本事象は第 87 日に消失した。治験責任医師は，本事象は治験薬と関連がないかもしれないと判断した。

2.1.3.5. 重篤な有害事象：重篤な有害事象のリスク因子

重篤な有害事象の発現例数は，いずれの部分集団も評価するには比較的少なかった。全体として，いずれの部分集団でも重篤な有害事象の集積はなく，安全性プロファイルに意味のある差がないことが示唆された。部分集団の重篤な有害事象を内因性要因の項（5.1 項，ベースライン時の年齢，性別，人種，民族，ベースライン時の体重，BMI，ベースライン時の疾患重症度およびベースライン時の eGFR）および外因性要因の項（5.2 項，外用剤の併用，全身治療薬の治療歴および地理的地域）に示す。

2.1.4. その他の重要な有害事象

2.1.4.1. 治験中止に至った有害事象の要約

更新主要併合データでは，治験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合はアブロシチニブ群とプラセボ群で同様であり，用量依存性は認められなかった。有害事象として報告された AD を解析から除外しても，用量依存性は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.1.3）。

- 治験中止に至った主な有害事象はアトピー性皮膚炎で，プラセボ群（4.3%）での頻度がアブロシチニブ群（1.0%）より高かった。治験中止に至ったその他の高頻度の有害事象のうち，アブロシチニブを投与された被験者でより多く発現した事象は，悪心（アブロシチニブ群 5 例，0.4%；プラセボ群 0 例）および頭痛（アブロシチニブ群 4 例，0.3%；プラセボ群 0 例）であった。

全曝露併合データにおいて，治験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は，アブロシチニブの各用量群で同様であり，用量依存性は認められなかった。

- 治験中止に至った主な器官別大分類の有害事象は皮膚および皮下組織障害，感染症および寄生虫症ならびに胃腸障害に分類される事象であり，アブロシチニブが投与された被験者で治験中止に至った主な有害事象はアトピー性皮膚炎（1.9%），悪心（0.5%）および頭痛（0.4%）であった。

- 各部分集団間で，治験中止に至った有害事象は概して同様であった。ただし，高齢被験者（65 歳以上）での発現頻度は他の年齢集団より高かった。

2.1.4.2. 治験中止に至った有害事象：更新主要併合データ

治験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は投与群間で同様であった（Table 26）。

- 治験中止の発現頻度が最も高かった器官別大分類は皮膚および皮下組織障害，感染症および寄生虫症ならびに胃腸障害であった。

- 複数の被験者に発現した治験中止に至った有害事象は腹痛，悪心，嘔吐，疲労，ヘルペス性状湿疹，単純ヘルペス，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，妊娠，浮動性めまい，頭痛，アトピー性皮膚炎，湿疹および蕁麻疹であった。湿疹の発現頻度はアブロシチニブ群とプラセボ群で同じであったが，アトピー性皮膚炎の発現頻度はプラセボ群の方が高かった。2 例に治験薬と関連のある非重篤な有害事象としてうつ病および希死念慮を有するうつ病が発現し，治験中止に至った（5.3.5.3 SCS Table STS.16.2.7.1.1）。

- 特定の事象の集積は認められなかった。

Table 26. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	33 (7.5)	34 (4.8)	34 (5.0)	68 (4.9)
Blood And Lymphatic System Disorders	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Lymphadenopathy	1 (0.2)	0	0	0
Pancytopenia	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Thrombocytopenia	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Cardiac Disorders	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Palpitations	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Eye Disorders	1 (0.2)	0	0	0
Eyelid oedema	1 (0.2)	0	0	0
Lacrimation increased	1 (0.2)	0	0	0
Gastrointestinal Disorders	1 (0.2)	5 (0.7)	6 (0.9)	11 (0.8)
Abdominal pain	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Abdominal pain upper	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Cheilitis	1 (0.2)	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Inflammatory bowel disease	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Lip swelling	1 (0.2)	0	0	0
Nausea	0	2 (0.3)	3 (0.4)	5 (0.4)
Pancreatitis acute	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Vomiting	0	0	2 (0.3)	2 (0.1)
General Disorders And Administration Site Conditions	0	2 (0.3)	3 (0.4)	5 (0.4)
Asthenia	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Chills	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Fatigue	0	0	2 (0.3)	2 (0.1)
Malaise	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Table 26. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Sudden death	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Immune System Disorders	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Hypersensitivity	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Infections And Infestations	6 (1.4)	5 (0.7)	7 (1.0)	12 (0.9)
Dermatitis infected	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Eczema herpeticum	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Eczema infected	1 (0.2)	0	0	0
Gastrointestinal infection	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Herpangina	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Herpes simplex	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Herpes zoster	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Lower respiratory tract infection	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Mastitis	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Ophthalmic herpes simplex	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Pneumonia	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Pyelonephritis	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Skin bacterial infection	1 (0.2)	0	0	0
Skin infection	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Staphylococcal skin infection	1 (0.2)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	1 (0.2)	0	0	0
Wound abscess	1 (0.2)	0	0	0
Injury, Poisoning And Procedural Complications	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Foot fracture	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Investigations	1 (0.2)	3 (0.4)	3 (0.4)	6 (0.4)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Table 26. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Bacterial test positive	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Blood bilirubin increased	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Electrocardiogram abnormal	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Lymphocyte count decreased	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Platelet count decreased	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Muscle spasms	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	1 (0.2)	0	0	0
Neoplasm	1 (0.2)	0	0	0
Nervous System Disorders	0	2 (0.3)	4 (0.6)	6 (0.4)
Dizziness	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Headache	0	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.3)
Pregnancy, Puerperium And Perinatal Conditions	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Pregnancy	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Psychiatric Disorders	0	0	3 (0.4)	3 (0.2)
Depression	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Depression suicidal	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Schizophrenia	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Reproductive System And Breast Disorders	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Uterine haemorrhage	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Asthma	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Pulmonary embolism	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Table 26. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	23 (5.3)	12 (1.7)	7 (1.0)	19 (1.4)
Dermatitis allergic	1 (0.2)	0	0	0
Dermatitis atopic	19 (4.3)	9 (1.3)	5 (0.7)	14 (1.0)
Eczema	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.2)
Ingrowing nail	1 (0.2)	0	0	0
Perioral dermatitis	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Urticaria	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Vascular Disorders	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Hypertension	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
Two subjects (B7451029 1346 13469002, B7451029 1247 12479010) had an AE that started before Week 16 and discontinued due to that AE after Week 16. Those AEs were also included in this table.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 15APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adae_s039_pdc Date of Generation: 16APR2021 (01:56)
Table STS.14.3.1.1.7.1 is for Pfizer internal use.

日本人集団

治験中止に至った有害事象が認められた被験者はアブロシチニブ 200 mg QD 群 4 例，プラセボ群 1 例（創部膿瘍）に認められた（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table STS 14.3.1.1.7.1.j）。実薬群に認められた 4 例の内訳は B7451013 試験の 1 例（頻脈，悪心，悪寒および頭痛），B7451029 試験の被験者 10109006（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加およびアスパラギン酸アミノ

トランスフェラーゼ増加），被験者 10109008（悪心），被験者 12289001（統合失調症）であった。アブロシチニブ 100 mg QD 群では治験中止に至った有害事象は認められなかった（B7451013 試験 日本人集団 Table 14.3.1.1.1.j，B7451029 試験 日本人集団 Table 14.3.1.1.1.j）。

2.1.4.2.1. 一時的な投与中止：更新主要併合データ

- 有害事象により投与を一時中止した被験者の割合は投与群間で同様であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.6）。
- 投与一時中止に至った発現頻度が最も高かった器官別大分類は，感染症および寄生虫症ならびに胃腸障害であった。
- 複数の被験者に発現した投与一時中止に至った有害事象は，アブロシチニブ群全体では血小板減少症，悪心，嘔吐，胃腸炎，単純ヘルペス，帯状疱疹，膿痂疹，上気道感染，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，浮動性めまい，頭痛，アトピー性皮膚炎および蕁麻疹，プラセボ群では下痢，胃腸炎およびアトピー性皮膚炎であった。

日本人集団

有害事象により投与一時中止に至った被験者はアブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群でそれぞれ 2 例認められた。内訳は B7451029 試験でアブロシチニブ 100 mg QD 群の被験者 ID 12289005（胸痛）およびアブロシチニブ 200 mg QD 群の被験者 ID 10109008（悪心），B7451036 試験でアブロシチニブ 100 mg QD 群の被験者 ID 11226002（肝機能検査異常）およびアブロシチニブ 200 mg QD 群の被験者 ID 10886002（蕁麻疹）であった（B7451029 試験　日本人集団　Table 14.3.1.1.3.j，B7451036 試験　日本人集団　Table 14.3.1.1.3.j）。

2.1.4.3. 治験中止に至った有害事象：全曝露併合データおよび Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）

全曝露併合データの治験中止に至った被験者の割合は投与群間で同様であった（Table 27）。

- アブロシチニブの作用機序および試験対象疾患に基づき事前に予測できなかった器官別大分類または基本語の事象の集積は認められなかった。治験中止の発現頻度が高かった器官別大分類は，皮膚および皮下組織障害，感染症および寄生虫症，胃腸障害ならびに臨床検査であった。
- 3 例以上に発現した治験中止に至った有害事象は，アトピー性皮膚炎，悪心，頭痛，湿疹，疲労，ヘルペス性状湿疹，浮動性めまい，単純ヘルペス，帯状疱疹，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，ヘモグロビン減少，血小板減少症，妊娠，汎血球減少症，腹痛，発熱，肺炎およびリンパ球数減少であった。
- 中止例の累積割合は経時的に線形であり，アブロシチニブ 200 mg QD 群では傾きがやや急であった。

Table 27. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >= 2 Subjects in All Abrocitinib Treatment Group Resulting in Permanent Discontinuation from Study by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - All Exposure Pool

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	76 (8.6)	153 (7.8)	229 (8.0)
Blood And Lymphatic System Disorders	1 (0.1)	12 (0.6)	13 (0.5)
Leukopenia	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Pancytopenia	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
Thrombocytopenia	0	4 (0.2)	4 (0.1)
Cardiac Disorders	0	6 (0.3)	6 (0.2)
Myocardial infarction	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Palpitations	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Gastrointestinal Disorders	9 (1.0)	18 (0.9)	27 (0.9)
Abdominal pain	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
Colitis	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Nausea	3 (0.3)	11 (0.6)	14 (0.5)
Vomiting	0	2 (0.1)	2 (0.1)
General Disorders And Administration Site Conditions	4 (0.5)	9 (0.5)	13 (0.5)
Asthenia	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Fatigue	1 (0.1)	4 (0.2)	5 (0.2)
Pyrexia	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
Hepatobiliary Disorders	0	3 (0.2)	3 (0.1)
Immune System Disorders	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Hypersensitivity	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Infections And Infestations	19 (2.1)	29 (1.5)	48 (1.7)
Cellulitis	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Eczema herpeticum	4 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.2)
Herpes simplex	1 (0.1)	3 (0.2)	4 (0.1)
Herpes zoster	0	4 (0.2)	4 (0.1)

Table 27. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >= 2 Subjects in All Abrocitinib Treatment Group Resulting in Permanent Discontinuation from Study by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - All Exposure Pool

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Ophthalmic herpes simplex	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Osteomyelitis	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Pneumonia	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
Skin infection	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	2 (0.2)	0	2 (0.1)
Investigations	4 (0.5)	21 (1.1)	25 (0.9)
Alanine aminotransferase increased	0	4 (0.2)	4 (0.1)
Aspartate aminotransferase increased	0	4 (0.2)	4 (0.1)
Blood creatine phosphokinase increased	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Blood lactate dehydrogenase increased	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Electrocardiogram QT prolonged	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Haemoglobin decreased	0	4 (0.2)	4 (0.1)
Lymphocyte count decreased	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
Platelet count decreased	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	2 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	2 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)
Nervous System Disorders	3 (0.3)	13 (0.7)	16 (0.6)
Dizziness	2 (0.2)	3 (0.2)	5 (0.2)
Headache	1 (0.1)	10 (0.5)	11 (0.4)
Pregnancy, Puerperium And Perinatal Conditions	2 (0.2)	3 (0.2)	5 (0.2)
Pregnancy	2 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)
Psychiatric Disorders	1 (0.1)	6 (0.3)	7 (0.2)
Depression	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Renal And Urinary Disorders	0	2 (0.1)	2 (0.1)

Table 27. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >= 2 Subjects in All Abrocitinib Treatment Group Resulting in Permanent Discontinuation from Study by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - All Exposure Pool

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Reproductive System And Breast Disorders	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	2 (0.2)	5 (0.3)	7 (0.2)
Dyspnoea	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	27 (3.1)	42 (2.1)	69 (2.4)
Dermatitis atopic	21 (2.4)	32 (1.6)	53 (1.9)
Eczema	5 (0.6)	2 (0.1)	7 (0.2)
Vascular Disorders	2 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)
Hypertension	2 (0.2)	0	2 (0.1)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_s039_pdc_cut Date of Generation: 29MAY2020 (13:38)
Table AEP.14.3.1.1.7.3 is for Pfizer internal use.

Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）の治験中止に至った有害事象の発現率は，12.68/100 人年（95% CI: 11.21, 14.29）であり，申請時の全曝露併合データ（14.06/100 人年［95% CI: 12.30, 15.98］）と同様であった。

- 治験中止に至った有害事象のうち発現頻度が高かった器官別大分類は，申請時の全曝露併合データと同じく皮膚および皮下組織障害，感染症および寄生虫症，胃腸障害ならびに臨床検査であった。

- アブロシチニブ群で 4 例以上に発現した治験中止に至った有害事象は，アトピー性皮膚炎，悪心，頭痛，帯状疱疹，ヘモグロビン減少，湿疹，疲労，ヘルペス性状湿疹，単純ヘルペス，眼部単純ヘルペス，浮動性めまい，妊娠，血小板減少症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった（M5.3.5.3 Safety Update 2.1.4.1 項）。

日本人集団

全曝露併合データでは，有害事象により治験中止に至った被験者はアブロシチニブ 100 mg QD 群 2 例，アブロシチニブ 200 mg QD 群に 5 例認められた（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table AEP.14.3.1.1.1.1.1.j）。アブロシチニブ 100 mg QD 群 2 例は B7451029 試験の被験者 10109004（感染性腸炎），B7451015 試験の被験者 14805001（肛門膿瘍）であった。アブロシチニブ 200 mg QD 群の 5 例の内訳は B7451013 試験の被験者 11913006（頻脈，悪心，悪寒および頭痛），B7451029 試験の被験者 10109006（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加），被験者 10109008（悪心），被験者 12289001（統合失調症）および B7451015 試験の被験者 14805004（先行試験 B7451013 試験の被験者 11903005，アトピー性皮膚炎）であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.2.2.1.1，B7451013 試験　日本人集団 Table 14.3.1.1.1.j，B7451029 試験　日本人集団　Table 14.3.1.1.1.j，B7451015 試験総括報告書 Table 16.2.7.1.1）。

2.1.4.3.1. 一時的な投与中止：全曝露併合データ

- 投与を一時的に中止した被験者の割合は投与群間で同様であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.1.6）。

- 投与一時中止の割合が最も高かった器官別大分類は，感染症および寄生虫症，臨床検査ならびに胃腸障害であった。

- 4 例以上に発現した治験薬の投与一時中止に至った有害事象は，上気道感染，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，帯状疱疹，悪心，嘔吐，アトピー性皮膚炎，胃腸炎，単純ヘルペス，上咽頭炎，ヘモグロビン減少，頭痛，下痢，膿痂疹，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，リンパ球減少症，血小板減少症，インフルエンザ，ウイルス性上気道感染，気管支炎，ヘルペス性状湿疹，咽頭炎，肺炎，尿路感染，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加および血小板数減少であった。

日本人集団

全曝露併合データでは，有害事象により投与一時中止に至った被験者はアブロシチニブ 100 mg QD 群に 2 例およびアブロシチニブ 200 mg QD 群で 3 例認められた（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table AEP.14.3.1.1.6.j）。 アブロシチニブ 100 mg QD 群の内訳は B7451029 試験の被験者 12289005（胸痛），B7451015 試験の被験者 14805002（肝機能検査上昇）であった（B7451015 試験総括報告書 Table 16.2.7.1.1）。

アブロシチニブ 200 mg QD 群の内訳は B7451029 試験の被験者 10109008（悪心），B7451015 試験の被験者 15385003（先行試験 B7451029 試験の被験者 13429003，上咽頭炎と月経障害）および B7451015 試験の被験者 15665003（先行試験 B7451029 試験の被験者 13649002，血中クレア

チンホスホキナーゼ増加）であった（B7451029 試験　日本人集団　Table 14.3.1.1.3.j，B7451015 試験総括報告書 Table 16.2.7.1.1）。

2.1.4.4. 治験中止に至った有害事象：試験中止のリスク因子

治験中止に至った有害事象の発現頻度は部分集団間で概して同様であった。ただし，高齢被験者（65 歳以上）に発現した頻度は他の年齢集団より高かった。

部分集団の治験中止に至った有害事象を内因性要因の項（5.1 項，ベースライン時の年齢，性別，人種，民族，ベースライン時の体重，BMI，ベースライン時の疾患重症度およびベースライン時の eGFR）および外因性要因の項（5.2 項，外用剤の併用，全身治療薬の治療歴および地理的地域）に記載する。

2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析

アブロシチニブの注目すべき安全性項目に関する要約を示す。注目すべき安全性項目は，アブロシチニブおよび他の JAK 阻害剤の非臨床および臨床データの評価に基づいて特定した。有害事象のデータに加えて，臨床検査データ，バイタルサイン，疫学データも評価を裏付けるために含める。本項の内容は，感染，血液学的変化，悪性腫瘍，心血管安全性（全体的な心血管事象，静脈血栓塞栓事象），過敏症，ならびに青少年の骨および成長への影響である。

2.1.5.1. 感染症

本項では，更新主要併合データおよび全曝露併合データの感染症データを要約する。感染症のカテゴリーは以下のとおりである。

- 重篤な感染症
- 日和見感染症
- すべての帯状疱疹
- ヘルペス性状湿疹
- 抗生物質を必要とする細菌性皮膚感染

これらの事象の定義および解析の概略を Table 3 に示す。

2.1.5.1.1. 重篤な感染症

重篤な感染症は，器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な有害事象と定義したが，これには抗菌薬の非経口投与を必要とする感染症，治療のため入院を必要とする感染症または重篤な有害事象としての報告が必要な他の基準に該当する感染症が含まれる。重篤な有害事象の基準に該当するすべての重篤な感染症は，治験実施計画書に従って治験中止とした。

2.1.5.1.1.1. 本項の要約：重篤な感染症

リウマチ性疾患または炎症性腸疾患の被験者では，他の JAK 阻害剤の投与中に重篤な感染症の発現率上昇が認められている[8]。これらの病態に対して処方される JAK 阻害剤は，年齢および性別を一致させた対照群よりも感染症の背景発現率が高いことが知られている。また，AD 患者では，皮膚および皮膚外の感染ならびにウイルスの再活性化の発現率も高い（2.1.6.1.2 項）[9]。注目すべき点として，JAK1 阻害薬は，IL-2 受容体のγ鎖を介してシグナルを伝達する 1 型および 2 型インターフェロンならびにサイトカインのシグナル伝達を遮断し，リンパ球の発生において重要である[10]。JAK1 阻害薬は IL-12 および IL-23 のシグナル伝達を維持することが期待される。これらのサイトカインは，マイコバクテリア感染，他の細胞内細菌による感染，および侵襲性真菌感染に対する予防に重要であると考えられている[11,12,13]。アブロシチニブが開発されている国では，IL-12 および IL-23 のシグナル伝達を維持することにより発現率が低下する可能性のある感染症の発現頻度は比較的低い。したがって，JAK1 選択的阻害薬は，免疫応答の増強に関与する重要なサイトカインのシグナル伝達を依然として阻害する。

- アブロシチニブ試験のデータからは，プラセボと比較して重篤な感染症の発現率に意味のある増加は示唆されず，用量依存性も認められなかった。
    - アブロシチニブのプラセボ対照試験において，重篤な感染症の発現率は，プラセボ群（2 例，1.81/100 人年［95% CI: 0.22, 6.55］）およびアブロシチニブ 100 mg QD 群（6 例，3.32/100 人年［95% CI: 1.22, 7.22］）に比べてアブロシチニブ 200 mg QD 群（2 例，1.12/100 人年［95% CI: 0.14, 4.04］）で数値的には低かった。
- 全曝露併合データの重篤な感染の発現率についても同様に，アブロシチニブ 100 mg QD 群と 200 mg QD 群の間で，用量依存性を示すエビデンスは認められなかった［2.65/100 人年（95% CI: 1.55, 4.25）および 2.33/100 人年（95% CI:　1.49, 3.47）］。
    - これらの発現率は，AD 成人患者を対象とした重篤な感染の発現率（2.14/100 人年［95%CI：2.10, 2.18］）ならびに AD 患者を対象とした無作為化対照試験のプラセボ群における重篤および重度の感染の発現率（3.978/100 人年）と比較的類似していた[9,14]。しかし，上記の発現率は，プラセボ群およびアブロシチニブ群のいずれにおいても，対応するコホート研究よりも高かった（2.1.6 項）。
        - COVID-19 感染が報告された 69 歳黒人女性において，感染症による死亡が 1 例報告された。
        - アブロシチニブの投与を受けたすべての被験者において，主な重篤な感染症は肺炎および帯状疱疹であった。
        - 治験実施計画書に従い，重篤な感染症が発現した被験者は治験薬の投与を中止することとした。重篤な感染症の約 90%は解析期間中に回復した。
        - 重篤な感染症の意味のあるリスク因子は特定されなかった。

2.1.5.1.1.2. 重篤な感染症：更新主要併合データ

重篤な感染症が認められた被験者の割合は低く，アブロシチニブ群とプラセボ群で同様であった（Table 28）。

- アブロシチニブ群の 2 例以上に発現した有害事象は肺炎のみであった［アブロシチニブ 100 mg QD 群 2 例（0.3%），アブロシチニブ 200 mg QD 群 1 例（0.1%）］。このうちアブロシチニブ 200 mg QD 群の 1 例は，追跡調査期間中にシクロスポリンの投与を受けた後に発現した（被験者 10561002，B7451006 試験総括報告書 Table 49）。本件は主な重篤な感染症の簡潔な叙述 2.1.5.1.1.3.4 項に記載する。
- 発現率に用量依存性は認められなかった（プラセボ群：1.81/100 人年）。アブロシチニブ 100 mg QD 群：3.32/100 人年，アブロシチニブ 200 mg QD 群：1.12/100 人年）（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.2.1.1.1.1）。なお，本発現率の解析では，リスク期間の定義から，アブロシチニブ 100 mg QD 群の 7 例中 6 例の事象を解析対象に含めた（Table 28）。

Table 28. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Serious Infections by System Organ Class and Preferred Term - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	2 (0.5)	7 (1.0)	2 (0.3)	9 (0.6)
Infections And Infestations	2 (0.5)	7 (1.0)	2 (0.3)	9 (0.6)
Appendicitis	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Diarrhoea infectious	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Eczema herpeticum	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Herpangina	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Oral herpes	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Osteomyelitis bacterial	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Peritonsillitis	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Pneumonia	0	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)
Staphylococcal infection	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)

Table 28. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Serious Infections by System Organ Class and Preferred Term - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Staphylococcal skin infection	1 (0.2)	0	0	0

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 15APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adae_s039_sin Date of Generation: 21APR2021 (04:46)
Table STS.14.3.1.2.1.1.2.1 is for Pfizer internal use.

日本人集団

更新主要併合データでは日本人に重篤な感染症は発現しなかった（M 5.3.5.3 日本人集団 SCS Table iSTS.14.3.1.2.1.1.1.1.j）。

2.1.5.1.1.3. 重篤な感染症：全曝露併合データ

2.1.5.1.1.3.1. 重篤な感染症の発現率，種類，転帰：全曝露併合データ

重篤な感染症が認められた被験者の割合に用量依存性は認められなかった（Table 29）。

Table 29. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Infections - All Exposure Pool

	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	All Abrocitinib

Table 29. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Infections - All Exposure Pool

	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	All Abrocitinib
N	885	1971	2856
Number of Subjects with Event, n (%)	17 (1.9)	24 (1.2)	41 (1.4)
Total Drug Exposure (PY)	640.91	1028.81	1669.71
Incidence Rates (95% CI)	2.65 (1.55, 4.25)	2.33 (1.49, 3.47)	2.46 (1.76, 3.33)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Includes data up to the end of risk period (the smallest of [last dose date + 28 days], [death date] and [data cut date (B7451014 & B7451015 only)]).
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for subjects with events, and up to the end of risk period for subjects without events.
n: Number of subjects with the event. Incidence Rates: Number of subjects with events per 100 patient-years.
Confidence intervals (CI) were calculated for incidence rates based on the assumption that the actual count of cases arises from a Poisson distribution.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_imm_sinf Date of Generation: 29MAY2020 (11:10)
Table iAEP.14.3.1.2.1.1.2.1 is for Pfizer internal use.

重篤な感染症が報告された被験者の割合は各投与群で低く（2%未満），用量依存性は認められなかった。主な事象は肺炎（肺炎，細菌性肺炎，肺炎球菌性肺炎），単純ヘルペス（単純ヘルペス，眼部単純ヘルペス，口腔ヘルペス）および帯状疱疹（帯状疱疹および眼帯状疱疹）であった（Table 30）。治験実施計画書に従い，ほとんどの重篤な感染症は治験薬の投与中止を必要とした。これらの重篤な感染症のうち，ほぼすべてが消失していた［アブロシチニブ 100 mg QD 群 20 件中 18 件（90.0%），200 mg QD 群 28 件中 24 件（85.7%）］（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.1.1）。COVID-19 感染による死亡例が 1 例認められた。この被験者の簡潔な叙述を 2.1.2 項に示す。

Table 30. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Serious Infections by System Organ Class and Preferred Term - All Exposure Pool

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	17 (1.9)	24 (1.2)	41 (1.4)
Infections And Infestations	17 (1.9)	24 (1.2)	41 (1.4)
Anal abscess	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Appendicitis	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Arthritis bacterial	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Bursitis infective	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
COVID-19	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Cellulitis	0	3 (0.2)	3 (0.1)
Corneal abscess	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Diarrhoea infectious	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Eczema herpeticum	4 (0.5)	0	4 (0.1)
Enteritis infectious	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Groin infection	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Hepatitis E	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Herpangina	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Herpes simplex	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Herpes zoster	0	3 (0.2)	3 (0.1)
Impetigo	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Keratitis bacterial	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Muscle abscess	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Ophthalmic herpes simplex	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Ophthalmic herpes zoster	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Oral herpes	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Osteomyelitis	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Osteomyelitis bacterial	1 (0.1)	0	1 (<0.1)

Table 30. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Serious Infections by System Organ Class and Preferred Term - All Exposure Pool

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Periodontitis	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Peritonsillitis	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Pharyngitis	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Pilonidal cyst	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Pneumonia	2 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)
Pneumonia bacterial	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Pneumonia pneumococcal	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Skin candida	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Skin infection	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Staphylococcal infection	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Staphylococcal sepsis	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_s039_sin Date of Generation: 29MAY2020 (21:09)
Table AEP.14.3.1.2.1.1.3.1 is for Pfizer internal use.

日本人集団

全曝露併合データでは日本人に重篤な感染症がアブロシチニブ 100 mg QD 群に 2 例発現した（肛門膿瘍 1 例，感染性腸炎 1 例）（M 5.3.5.3 日本人集団 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.1.3.1.j）。いずれも治験責任医師は治験薬と関連なしと判断した。これらの叙述の要約を Appendix 4 に記載した。

2.1.5.1.1.3.2. 重篤な感染症のリスク因子：全曝露併合データ

本項では，重篤な感染症の発現について，リンパ球絶対数および好中球絶対数よる部分集団解析，内因性および外因性要因による部分集団別のリスクの要約，ならびに多変量解析を記載した。

イベントが発現する前に確定されたリンパ球絶対数および好中球絶対数による重篤な感染症の部分集団解析

JAK 阻害に関連する免疫調節は，リンパ球および好中球の産生および機能に影響を及ぼす可能性がある。以下の解析では，リンパ球絶対数および好中球絶対数と重篤な感染症の潜在的な関連性を評価した。

リンパ球絶対数

リンパ球絶対数の少ない被験者ほど重篤な感染症の発現率が高い傾向は認められなかった（Table 31）。すべてのアブロシチニブ群において，発現率はリンパ球絶対数が $1.0\times10^3/mm^3$ 超が 2 回連続で確認された被験者で最も高かったが，事象が少なく，また，リンパ球絶対数が $1.0\times10^3/mm^3$ 未満が 2 回連続で確認された被験者が少なかったため，95% CI は比較的広かった。

Table 31. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Infections by Confirmed Absolute Lymphocyte Count Prior to the Event - All Exposure Pool

Category		Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Confirmed ALC ≥ 2.0 $10^3/mm^3$	N	857	1926	2783
	Number of Subjects with Event, n (%)	3 (0.4)	7 (0.4)	10 (0.4)
	Total Drug Exposure (PY)	177.02	364.17	541.19
	Incidence Rates (95% CI)	1.69 (0.35, 4.95)	1.92 (0.77, 3.96)	1.85 (0.89, 3.40)
Confirmed ALC 1.5 -< 2.0 $10^3/mm^3$	N	661	1336	1997
	Number of Subjects with Event, n (%)	7 (1.1)	9 (0.7)	16 (0.8)
	Total Drug Exposure (PY)	209.89	298.60	508.50

Table 31. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Infections by Confirmed Absolute Lymphocyte Count Prior to the Event - All Exposure Pool

Category		Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
	Incidence Rates (95% CI)	3.34 (1.34, 6.87)	3.01 (1.38, 5.72)	3.15 (1.80, 5.11)
Confirmed ALC 1.0 -< 1.5 $10^3/mm^3$	N	363	716	1079
	Number of Subjects with Event, n (%)	6 (1.7)	6 (0.8)	12 (1.1)
	Total Drug Exposure (PY)	207.31	283.56	490.87
	Incidence Rates (95% CI)	2.89 (1.06, 6.30)	2.12 (0.78, 4.61)	2.44 (1.26, 4.27)
Confirmed ALC 0.5 -< 1.0 $10^3/mm^3$	N	69	154	223
	Number of Subjects with Event, n (%)	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.9)
	Total Drug Exposure (PY)	43.45	76.50	119.95
	Incidence Rates (95% CI)	2.30 (0.06, 12.82)	1.31 (0.03, 7.28)	1.67 (0.20, 6.02)
Confirmed ALC < 0.5 $10^3/mm^3$	N	0	4	4
	Number of Subjects with Event, n (%)	0	0	0
	Total Drug Exposure (PY)		0.40	0.40
	Incidence Rates (95% CI)		0.00 (0.00, 916.57)	0.00 (0.00, 916.57)
Missing	N	28	45	73
	Number of Subjects with Event, n (%)	0	1 (2.2)	1 (1.4)
	Total Drug Exposure (PY)	3.23	5.58	8.81
	Incidence Rates (95% CI)	0.00 (0.00, 114.18)	17.93 (0.45, 99.90)	11.35 (0.29, 63.26)

Table 31. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Infections by Confirmed Absolute Lymphocyte Count Prior to the Event - All Exposure Pool

Category	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Includes data up to the end of risk period (the smallest of [last dose date + 28 days], [death date] and [data cut date (B7451014 & B7451015 only)]).
Included ALC data on abrocitinib treatment or during lag time (28 days).
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for subjects with events, and up to the end of risk period for subjects without events.
n: Number of subjects with the event. Incidence Rates: Number of subjects with events per 100 patient-years. ALC: Absolute Lymphocyte Count.
Confidence intervals (CI) were calculated for incidence rates based on the assumption that the actual count of cases arises from a Poisson distribution.
Two consecutive post-baseline lab values in the same category are required for confirmation. Events are counted in the most recent category prior to occurrence. For early withdrawal subjects who do not have at least two post-baseline lab observations to make the determination of a confirmed abnormal lab category, a 'Missing' category would be created and reported.
Subjects could be assigned to multiple categories for the laboratory parameter. For subjects with multiple qualifying events, only the first one is considered.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_ir_lym_sinf Date of Generation: 01JUN2020 (03:29)
Table AEP.14.3.1.2.1.1.4.2 is for Pfizer internal use.

好中球絶対数

重篤な感染症を発現した大部分の被験者は好中球絶対数が $2.0\times10^3/\ mm^3$ 以上を保っていた（Table 32）。好中球が $1.0\times10^3/mm^3$ 未満であった被験者はいなかったため，好中球の絶対数が感染リスクとの関連性を評価することはできなかった[15]。

Table 32. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Infections by Confirmed Absolute Neutrophil Count Prior to the Event - All Exposure Pool

Category		Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Confirmed ANC ≥ 2.0 $10^3/mm^3$	N	858	1926	2784
	Number of Subjects with Event, n (%)	16 (1.9)	21 (1.1)	37 (1.3)
	Total Drug Exposure (PY)	618.65	976.40	1595.05
	Incidence Rates (95% CI)	2.59 (1.48, 4.20)	2.15 (1.33, 3.29)	2.32 (1.63, 3.20)
Confirmed ANC 1.5 -< 2.0 $10^3/mm^3$	N	29	111	140
	Number of Subjects with Event, n (%)	1 (3.4)	2 (1.8)	3 (2.1)
	Total Drug Exposure (PY)	17.25	38.38	55.62
	Incidence Rates (95% CI)	5.80 (0.15, 32.31)	5.21 (0.63, 18.82)	5.39 (1.11, 15.76)
Confirmed ANC 1.0 -< 1.5 $10^3/mm^3$	N	3	17	20
	Number of Subjects with Event, n (%)	0	0	0
	Total Drug Exposure (PY)	1.93	8.45	10.39
	Incidence Rates (95% CI)	0.00 (0.00, 190.84)	0.00 (0.00, 43.63)	0.00 (0.00, 35.51)
Confirmed ANC 0.5 -< 1.0 $10^3/mm^3$	N	0	0	0
Confirmed ANC < 0.5 $10^3/mm^3$	N	0	0	0
Missing	N	27	45	72
	Number of Subjects with Event, n (%)	0	1 (2.2)	1 (1.4)
	Total Drug Exposure (PY)	3.07	5.58	8.65
	Incidence Rates (95% CI)	0.00 (0.00, 119.98)	17.93 (0.45, 99.90)	11.56 (0.29, 64.40)

Table 32. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Infections by Confirmed Absolute Neutrophil Count Prior to the Event - All Exposure Pool

Category	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Includes data up to the end of risk period (the smallest of [last dose date + 28 days], [death date] and [data cut date (B7451014 & B7451015 only)]).
Included ANC data on abrocitinib treatment or during lag time (28 days).
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for subjects with events, and up to the end of risk period for subjects without events.
n: Number of subjects with the event. Incidence Rates: Number of subjects with events per 100 patient-years. ANC: Absolute Neutrophil Count.
Confidence intervals (CI) were calculated for incidence rates based on the assumption that the actual count of cases arises from a Poisson distribution.
Two consecutive post-baseline lab values in the same category are required for confirmation. Events are counted in the most recent category prior to occurrence. For early withdrawal subjects who do not have at least two post-baseline lab observations to make the determination of a confirmed abnormal lab category, a 'Missing' category would be created and reported.
Subjects could be assigned to multiple categories for the laboratory parameter. For subjects with multiple qualifying events, only the first one is considered.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_ir_neu_sinf Date of Generation: 01JUN2020 (03:56)
Table AEP.14.3.1.2.1.1.4.1 is for Pfizer internal use.

部分集団別の重篤な感染症

重篤な感染症の発現例数は限られていたため（41 例），特に被験者数が少ない部分集団では，信頼区間は比較的広くなった。重篤な感染症は，概して曝露期間が長い部分集団で最も多く発現しており，外れ値とみなされるような部分集団はなく，すべての部分集団の 95% CI は大きく重なっていた（M5.3.5.3 SCS Figure AEP.14.3.1.2.1.1.2.2.2）。

多変量解析

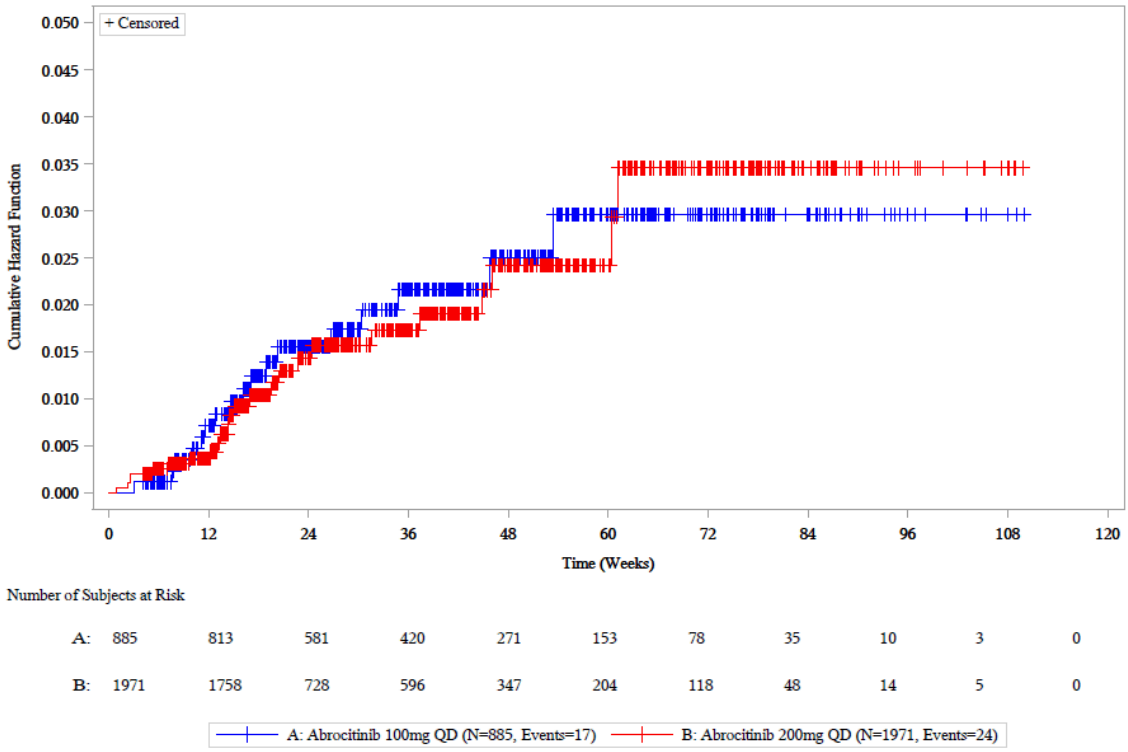
Cox 回帰モデルを用いた多変量解析を実施し，固定効果として，投与群，すべての部分集団（地理的地域との相関が高い人種を除く），時間依存性共変量として，イベントが発現する前に確定されたリンパ球絶対数（$1.0\times10^3/mm^3$ 未満または $1.0\times10^3/mm^3$ 以上）をモデルに含めた。

その結果，2 つの用量群間に統計的有意差は認められず，イベント発現までの期間と関連するリスク因子は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.1.6，Table AEP.16.1.9.2）。解析方法の説明を 1.1.3.4 項に示す。

2.1.5.1.1.3.3. 重篤な感染症の期間解析

重篤な感染症は，アブロシチニブの両用量群で最初の 60 週でほぼ線形に増加した。60 週以降，曝露した被験者数は少なく，事象もほとんど認められず限定的であった（Figure 3）。

Figure 3. Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for Treatment-Emergent Serious Infections – All Exposure Pool



Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Includes data up to the end of risk period (the smallest of [last dose date + 28 days], [death date] and [data cut date (B7451014 & B7451015 only)]).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adtteae_f1_sinf Date of Generation: 31MAY2020 (07:53)

Source: M5.3.5.3 SCS Figure AEP.14.3.1.2.1.1.2.4

2.1.5.1.1.3.4. 主な重篤な感染症の簡潔な叙述：更新主要併合データおよび全曝露併合データ

本項では，全曝露併合データの一部である更新主要併合データの被験者の叙述を含め，全曝露併合データにおける特定の重篤な感染症の簡潔な叙述を記載する。帯状疱疹およびヘルペス性湿疹による重篤な感染は 2.1.5.1.3.3.4 項および 2.1.5.1.4.3.4 項に記載する。

アブロシチニブ 100 mg QD 群

被験者 B7451015/10435018（B7451013/10583010），アブロシチニブ 100 mg QD：ドイツの 24 歳白人女性は，先行試験から通算して実薬投与第 187 日に**細菌性肺炎**（報告用語：細菌性肺炎）を発現し（M5.3.5.3 SCS Table AEP.16.2.7.1.1），入院を要した。アモキシシリンおよびクラリスロマイシンが投与され，健康状態良好で退院した。事象により治験は中止された。肺炎は第 198 日に回復した。治験責任医師は，細菌性肺炎をアブロシチニブと関連ありと判断した。

被験者 B7451013/11693006，アブロシチニブ 100 mg QD：英国の 62 歳白人女性は，第 90 日に**肺炎**［報告用語：肺炎（市中感染）］を発現し，入院した。被験者が B7451015 試験に移行した時点で発現したことが確認された。被験者は静注のゲンタマイシン，メトロニダゾール，バンコマイシンおよび経口のレボフロキサシンの投与を受けた。B7451015 試験では，本事象発現時に治験薬を投与されていなかったため，本事象に対する治験薬の処置は非該当であった。肺炎は第 95 日に消失し，治験責任医師は本事象を B7451013 試験のアブロシチニブと関連ありと判断した。

被験者 B7451029/13119004，アブロシチニブ 100 mg QD：ポーランドの 36 歳白人女性は，第 103 日に**肺炎**（報告用語：肺炎）を発現し，治験責任医師により重度で治験薬と関連ありと判断された。また，第 103 日に**口腔ヘルペス**（報告用語：口唇ヘルペス）および**間質性肺疾患**（報告用語：間質性肺疾患–所見）の重篤な有害事象も発現し，治験責任医師はそれぞれ中等度および重度と判断した。第 106 日に被験者は下気道感染と診断され，第 112 日に改善がみられないため入院した。被験者はセフトリアキソン，クラリスロマイシンおよびアシクロビルの静脈内投与を受けた。第 111 日に治験薬の投与が中止され，肺炎，口腔ヘルペスおよび間質性肺疾患は第 125 日に回復した。治験責任医師は，これらの事象を治験薬と関連ありと判断した。

被験者 B7451013/11523007，アブロシチニブ 100 mg QD：オーストラリアの 35 歳白人男性。第 78 日に**ブドウ球菌性菌血症**（報告用語：ブドウ球菌性細菌感染）および**細菌性骨髄炎**（細菌性骨髄炎）が発現し，入院を要した。血液培養および骨スキャンを含む臨床検査が実施され，右第 3 肋骨に沿って急性骨髄炎が認められた。被験者はフルクロキサシリンの静脈内投与を受けた。湿疹再燃の治療に外用ステロイド剤を使用していたため，治験薬の投与は中止された。治験責任医師は，ブドウ球菌性菌血症および細菌性骨髄炎とアブロシチニブとの関連性について合理的な可能性はないと判断した。

被験者 B7451015/15185001（B7451029/11379004），アブロシチニブ 100 mg QD：米国の 67 歳白人男性（先行試験ではプラセボ群）は，B7451015 試験第 142 日に**骨髄炎**（報告用語：骨髄炎）を発現し，重篤性の基準は入院であった。右の人差し指の裂傷および感染のために被験者が来院し，医師は被験者が重度の感染症（蜂巣炎）およびブドウ球菌感染があると診断した。 被験者はセフトリアキソンおよびバンコマイシン塩酸塩の静脈内投与ならびにジクロキサシリンの経口投与を受けた。本事象に対して治験薬に対して取られた処置は中止であった。骨髄炎の臨床転帰は第 183 日に回復し，治験責任医師は骨髄炎をアブロシチニブと関連ありと判断した。

アブロシチニブ 200 mg QD 群

被験者 B7451014/13064015，アブロシチニブ 200 mg QD：中国の 34 歳アジア人女性は，第 68 日に**肺炎**（報告用語：肺炎）を発現した。被験者は入院し，血清学的検査および画像検査を含む

複数の臨床検査を受けた。被験者は静注用アモキシシリン/ピペラシリンナトリウム/タゾバクタムナトリウム，クラブラン酸カリウム，セフタジジムの投与を受けた。本事象に対する治験薬の処置は中止であった。肺炎は第 80 日に回復し，治験責任医師は本事象と治験薬との因果関係を関連ありと判断した。

被験者 B7451015/12105003（B7451013/10793002），アブロシチニブ 200 mg QD：ラトビアの 40 歳白人女性は，**肺炎球菌性肺炎**（報告用語：上気道肺炎）を先行試験から通算した実薬投与第 137 日に発現した。経口アモキシシリン三水和物およびクラブラン酸カリウムの投与を受けた。本事象に対して治験薬に取られた処置は投与中止であった。肺炎球菌性肺炎は第 156 日に回復し，治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありとする合理的な可能性はないと判断した。

被験者 B7451006/10561002，アブロシチニブ 200 mg QD：オーストラリアの 66 歳白人男性は，試験 102 日に**肺炎**（報告用語：肺炎）を発現した。セフトリアキソンの静脈内投与ならびにアモキシシリンおよびクラブラン酸の経口投与を受けた。被験者は治験薬の投与は既に終了していた。本事象は第 110 日に回復し，治験責任医師は本事象と治験薬との因果関係を関連ありと判断した。

被験者 B7451015/10175001（B7451012/10691001），アブロシチニブ 200 mg QD：米国の 12 歳黒人またはアフリカ系アメリカ人女性は，先行試験から通算した実薬投与第 106 日に**骨髄炎**（報告用語：左大腿骨近位部骨髄炎），**筋炎**（報告用語：筋炎），**ブドウ球菌性敗血症**（報告用語：ブドウ球菌性敗血症），**筋膿瘍**（報告用語：左外側広筋膿瘍）および**細菌性関節炎**（報告用語：左股関節の化膿性関節炎）を発現した。これらは入院に伴い重篤と判断された。抗生物質（バンコマイシン，セフトリアキソンおよびセファゾリン）の静脈内投与およびセファレキシンの経口投与が行われた。これらの事象に対する治験薬投与は中止され，第 126 日の転帰は回復であった。治験責任医師はこれらの事象を治験薬と関連ありと判断した。

被験者 B7451015/10285002（B7451012/10111005），アブロシチニブ 200 mg QD：カナダの 23 歳アジア人男性は，先行試験から通算した実薬投与第 119 日に**単純ヘルペス**［報告用語：単純ヘルペス（顔面ヘルペス）1 型］を発現し，医学的に重要と判断された。被験者は眼科医による診察を受け，両側 V1 眼帯状疱疹の疑いと診断された。 その後のスワブで黄色ブドウ球菌と単純ヘルペスウイルス 1 型が確認されたため，治験責任医師により原因と判断された。 被験者はバラシクロビルおよびドキシサイクリンの経口投与を受けた。細菌感染およびウイルス感染はいずれも第 137 日に回復し，治験薬に対する処置は中止であった。治験責任医師は，本事象を治験薬と関連ありと判断した。

被験者 B7451015/10615007（B7451012/10761010），アブロシチニブ 200 mgQD：チェコ共和国の 37 歳白人女性で，先行試験から通算した実薬投与第 101 日に**単純ヘルペス**（報告用語：単純ヘルペス）が発現した。被験者は臨床検査を受け，単純ヘルペスウイルス 1 型陽性であった。被験者は静注アシクロビルナトリウム，経口バラシクロビル塩酸塩，デキサメタゾンリン酸ナトリウムおよび経口セフロキシムを投与された。本事象に対する治験薬の処置は特になかった。本事象は第 122 日に回復し，治験責任医師は単純ヘルペスと治験薬との因果関係を関連なしと判断した。

被験者 B7451015/11375001（B7451014/10574001），アブロシチニブ 200 mg QD：カナダの 26 歳白人女性は，先行試験から通算した実薬投与第 423 日に**眼部単純ヘルペス**（報告用語：単純ヘルペスウイルス，左角膜）を発現した。被験者は不快感，発赤およびそう痒を発現し，片眼の霧視のような視覚の変化を説明した。被験者は入院せず，バラシクロビルの経口投与後にアシクロビルの投与を受けた。被験者は第 405 日に治験薬の最終投与を受け，第 425 日に治験を中止した。この時点で本事象は回復していなかった。治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありとする合理的な可能性があると判断した。

被験者 B7451014/10394002，アブロシチニブ 200 mg QD：ロシア連邦の 42 歳白人男性は，第 63 日に潰瘍性角膜炎（報告用語：右眼の角膜潰瘍）を発現し，眼科病院に入院した。これは重要な医学的事象と判断された。角膜潰瘍の原因として細菌感染が推定されたと報告され，ヘルペスウイルス感染の検査は実施されなかった。被験者は pefloxacin およびアミカシンの静脈内投与，デキサメタゾン静脈内投与，モキシフロキサシンおよびメトロニダゾールの投与を受けた。治験薬の投与は中止され，本事象は軽快した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。

被験者 B7451015/15445002（B7451029/11959004），アブロシチニブ 200 mg QD：チェコ共和国の 30 歳白人男性。先行試験から通算した実薬投与第 221 日に潰瘍性角膜炎（報告用語：角膜潰瘍-左眼）が発現し，医学的に重大であると判断された。被験者は，眼科用塩酸シプロフロキサシン，デキサメタゾン，硫酸アトロピン，バシトラシン，ネオマイシン硫酸塩および経口スルファメトキサゾールおよびトリメトプリムの投与を受けた。治験薬の投与は中止され，本事象の転帰は軽快であった。治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。

補助的な表：M 5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.2.1.1.1.1; Table iSTS.14.3.1.2.1.1.1.1; Table AEP.14.3.1.2.1.1.2.3; Table AEP.14.3.1.2.1.1.6; Table AEP.16.1.9.2

2.1.5.1.1.4. 重篤な感染症：Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）

- Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）の重篤な感染症の発現率は，2.14/100 人年（95% CI: 1.57, 2.85）であり，申請時の全曝露併合データ（2.46/100 人年［95% CI: 1.76, 3.33］）と同様であった

- 全曝露併合データと同様に用量依存性は認められなかった。主な重篤な感染症は帯状疱疹（帯状疱疹および眼帯状疱疹），単純ヘルペス（単純ヘルペス，眼部単純ヘルペス，口腔ヘルペス），肺炎（肺炎，細菌性肺炎，肺炎球菌性肺炎），ヘルペス性湿疹であった。

- 申請時のカットオフ（2020 年 4 月 22 日）より後に新たに報告された重篤な感染症は，アブロシチニブ 100 mg QD 群の伝染性単核症および単純ヘルペス，アブロシチニブ 200 mg QD 群の帯状疱疹，ウイルス性下気道感染およびヘルペス性湿疹であった（M5.3.5.3 Safety Update 2.1.5.1.1 項）。これらの簡潔な叙述は M5.3.5.3 Safety Update 2.1.5.1.1.1 項に示した。

2.1.5.1.2. 日和見感染

日和見感染は独立判定委員会が判定した。プロセスは 1.1.3.3 項および日和見感染の判定委員会規定に記載されている。日和見感染を 3 つのカテゴリーに分類して解析を実施した。1）日和見

感染（帯状疱疹および結核を除く），2）日和見帯状疱疹事象（2.1.5.1.3.1 項に要約），および 3）結核事象である。

2.1.5.1.2.1. 本項の要約：日和見感染

日和見感染は，細菌，ウイルス，真菌，マイコバクテリア，または原虫によって引き起こされ，免疫不全宿主に疾患，より慢性的な疾患，より重度の疾患を引き起こす可能性が高い。これらはしばしば共生生物であるが，必ずしもそうではない。市販の JAK 阻害剤では，その作用機序のため，日和見感染は JAK 阻害剤の治療と関連している [8]。

- 判定委員会が判定した日和見感染が発現した被験者は 10 例であり，すべて皮膚の多神経分節性帯状疱疹であった［0.60/100 人年（95% CI: 0.29, 1.10）］。これらの事象のうち 2 例は重篤であり，抗ウイルス薬の静脈内投与により治療された。非重篤な有害事象は抗ウイルス薬の経口投与により治療されたか，または治療を必要とせず，多くは治験薬の投与を変更または一時中止することなく回復した。なお，日和見感染と判定された日本人被験者はいなかった。

2.1.5.1.2.2. 日和見感染：更新主要併合解析

更新主要併合データでは，判定委員会に判定された日和見感染の非重篤な事象は 2 例認められ，いずれもアブロシチニブ 200 mg QD 群であった（被験者 B7451013/11363002，被験者 B7451029/12789004）。これらの事象の簡潔な叙述を 2.1.5.1.3.3.4 項に示す。これらの事象については，2.1.5.1.2.3 項の全曝露併合データで考察する。

2.1.5.1.2.3. 日和見感染：全曝露併合データ

細菌，真菌，マイコバクテリアまたは原虫による日和見感染の事象は認められなかった。判定委員会に日和見感染と判定された多神経分節性帯状疱疹は 10 例であった。これらの事象を以下に記載し，これらの各事象の簡潔な叙述を帯状疱疹の事象とともに 2.1.5.1.3.3.4 項に示す。

- これらの事象には，内臓，CNS，眼の障害は含まれていなかった。
- これらの事象のうち，2 例は重篤であり，抗ウイルス薬の静脈内投与により治療し，帯状疱疹，播種性びまん性皮疹に基づく日和見感染と判定された。1 例が治験薬の投与を中止し，本事象は軽快していた。もう 1 例は治験薬の投与を一時中止し，本事象は回復した。
- 8 例の非重篤事象のうち：
  - 6 例は回復し，そのうち 3 例は治験薬に変更なし，1 例は治験薬の投与中止，2 例は治験薬投与の一時中止であった。
  - 1 例は無処置で回復し，その他の事象は経口抗ウイルス薬により治療された。

補助的な表：M 5.3.5.3 SCS Table AEP.16.2.7.2.2

2.1.5.1.2.4. 日和見感染：Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）

判定委員会に日和見感染と判定された日和見感染は多神経分節性帯状疱疹または播種性びまん性皮疹（1 例）で，全 20 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群 5 例，アブロシチニブ 200 mg QD 群 15 例）であった。なお，この 20 例のうち，10 例は申請時のカットオフより後に判定されたが，そのうち 3 例の発現は申請時カットオフ（2020 年 4 月 22 日）以前であった。

申請時のカットオフ以降に判定された 10 例（11 事象）は，2 例が重篤な有害事象であり，主な事象（9 事象）は軽度または中等度であった。さらに，主な事象（8 事象）は治験薬の処置（投与の一時中止や用量変更）なしに，回復した（M5.3.5.3 Safety Update 2.1.5.1.2 項）。これらの簡潔な叙述は M5.3.5.3 Safety Update 2.1.5.1.2.1 項に示した。

2.1.5.1.3. すべての帯状疱疹

本項では，判定委員会での判定の有無にかかわらずすべての帯状疱疹の事象について記載する。事象は Appendix 5.1 に示した CMQ を使用して分類した。

2.1.5.1.3.1. 本項の要約：すべての帯状疱疹

帯状疱疹は，他の JAK 阻害剤の使用と関連している[8]。関節リウマチ患者では，リスクが最も高かったのはアジア人種であり，経口ステロイドを併用した場合であった[16,17]。JAK1 阻害薬は IL-2 受容体の γ 鎖を介してシグナル伝達を行う 1 型および 2 型インターフェロンならびにサイトカインのシグナル伝達を遮断し，リンパ球の分化，増殖に関与することから，依然として，アブロシチニブの投与後に帯状疱疹が発現することが予想される[10]。

- 眼帯状疱疹を含む帯状疱疹の発現頻度は，プラセボ群（0 例）と比較してアブロシチニブ群で高く，アブロシチニブ群で用量依存性が認められた。すべてのアブロシチニブ投与例で重篤な帯状疱疹の発現頻度は低かった（いずれも 0.2%未満）。帯状疱疹は一般に，アブロシチニブの投与を中止することなく回復した。
- 眼帯状疱疹 4 例のうち 1 例は重篤であった。全員が経口抗ウイルス薬による治療を受けた。3 例は解析期間内に回復したが，治験薬の変更または投与の一時中止はなかった。帯状疱疹の重篤な有害事象 1 例は，眼の障害も認められた。この被験者は経口抗ウイルス療法も受け，本事象により治験を中止した。
- 内臓障害または中枢神経系障害を伴う事象は認められなかった。
- 多変量解析によって特定された帯状疱疹のリスク因子は，高用量のアブロシチニブ，ベースラインの年齢 65 歳以上，および重症のベースライン疾患であった。ベースライン時の年齢が 18 歳未満の患者では，65 歳以上の患者に比べて帯状疱疹の発現率が低かった。

2.1.5.1.3.2. すべての帯状疱疹：更新主要併合データ

Appendix 5.1 で規定した CMQ に基づく帯状疱疹が認められ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 群で低く，プラセボ群では認められなかった（Table 33）。アブロシチニブ 100 mg QD 群の 1 例（0.1%）を除き，事象はすべて軽度または中等度であり

（Table 17），重篤な事象はなかった（Table 24）。帯状疱疹のうちアブロシチニブ 200 mg QD 群 1 例（0.1%）は治験中止に至った（Table 26）。

帯状疱疹の発現率は用量依存的に増加した（プラセボ：0.0/100 人年，アブロシチニブ 100 mg QD：2.21/100 人年，アブロシチニブ 200 mg QD：4.50/100 人年，M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.2.1.2.1.1）。

重度の事象，中止に至った事象および眼帯状疱疹の事象に関する簡潔な叙述を 2.1.5.1.3.3.4 項に示す。

Table 33. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of All Treatment-Emergent Herpes Zoster Infections (CMQ) by System Organ Class and Preferred Term - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	0	4 (0.6)	8 (1.2)	12 (0.9)
Infections And Infestations	0	4 (0.6)	8 (1.2)	12 (0.9)
Herpes zoster	0	3 (0.4)	7 (1.0)	10 (0.7)
Ophthalmic herpes zoster	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 15APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adae_s039_hz Date of Generation: 16APR2021 (02:00)
Table STS.14.3.1.2.1.2.2.1 is for Pfizer internal use.

CMC に基づく帯状疱疹のうち 2 例（0.1%）は眼帯状疱疹であり，内訳はアブロシチニブ 100 mg QD 群 1 例，アブロシチニブ 200 mg QD 群 1 例であった（Table 33）。これらの事象の簡潔な叙述を 2.1.5.1.3.3.4 項に示す。

日本人集団

アブロシチニブ 200 mg QD 群に CMQ に基づく帯状疱疹が 2 例に発現した（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.2.1.2.2.1.j）。

2.1.5.1.3.3. すべての帯状疱疹：全曝露併合データ

2.1.5.1.3.3.1. すべての帯状疱疹の発現率，感染の種類，および転帰：全曝露併合データ

CMQ に基づく帯状疱疹（Appendix 5.1）を報告した被験者の割合について，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群で用量依存性が認められた（Table 34）。

Table 34. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for All Treatment-Emergent Herpes Zoster Infections (CMQ) - All Exposure Pool

	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	All Abrocitinib
N	885	1971	2856
Number of Subjects with Event, n (%)	13 (1.5)	44 (2.2)	57 (2.0)
Total Drug Exposure (PY)	637.84	1014.54	1652.38
Incidence Rates (95% CI)	2.04 (1.09, 3.49)	4.34 (3.15, 5.82)	3.45 (2.61, 4.47)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Includes data up to the end of risk period (the smallest of [last dose date + 28 days], [death date] and [data cut date (B7451014 & B7451015 only)]).
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for subjects with events, and up to the end of risk period for subjects without events.
n: Number of subjects with the event. Incidence Rates: Number of subjects with events per 100 patient-years.
Confidence intervals (CI) were calculated for incidence rates based on the assumption that the actual count of cases arises from a Poisson distribution.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_imm_hz Date of Generation: 29MAY2020 (10:45)
Table iAEP.14.3.1.2.1.2.1.1 is for Pfizer internal use.

CMQ に基づく帯状疱疹の事象は，ほとんどは非重篤で軽度または中等度であり，投与を中止することなく回復した。内臓障害または中枢神経系障害を伴う事象はなかった。皮膚帯状疱疹の事象は 10 例に認められ，多皮節性または 3 つ以上の非隣接皮膚節性に基づき日和見感染と判定委員会に判定された。これらの事象を 2.1.5.1.2.3 項に要約し，これらの事象の簡潔な叙述を 2.1.5.1.3.3.4 項に示す。

- すべてのアブロシチニブ群で，ほとんどの事象は軽度または中等度であった。重度の帯状疱疹は 3 例で，アブロシチニブ 100 mg QD 群の 2 例（0.2%）およびアブロシチニブ 200 mg QD 群の 1 例（0.1%未満）であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.1.5.1）。

- アブロシチニブ 200 mg QD 群の 3 例（0.2%）の帯状疱疹および 1 例の眼帯状疱疹（0.1%）は重篤であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP. 14.3.2.2.2.1）。これらの事象の簡潔な叙述を 2.1.5.1.3.3.4 項に示す。

- いずれのアブロシチニブ群でも CMQ に基づく帯状疱疹の 80%超が回復した（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.1.1）。アブロシチニブ 200 mg QD 群では，治験薬の投与中止に至った帯状疱疹が 4 例（0.2%）認められた（Table 27）。

眼帯状疱疹が 4 例発現し，うち 1 例は重篤であった。また，経過（2.1.5.1.3.3.4 項）に記載されている眼の合併症を伴う帯状疱疹も重篤であった。

- 眼障害を伴う重篤な有害事象を発現した 2 例中 1 例が入院した。いずれの事象も，経口および局所抗ウイルス薬により治療した。1 例はアブロシチニブの用量変更なしに回復し，1 例は治験薬の投与中止に至った。

- 3 例の非重篤な有害事象はすべて中等度であった。2 例は回復（1 例は治験薬の変更なし，1 例は治験薬の一時中止）であった。他の 1 例の事象は解析期間終了時に消失しておらず，治験薬に関する措置は取られなかった。

- 重篤な帯状疱疹および眼帯状疱疹の全事象に関する簡潔な叙述を 2.1.5.1.3.3.4 項に示す。

Table 35. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of All Treatment-Emergent Herpes Zoster Infections (CMQ) by System Organ Class and Preferred Term - All Exposure Pool

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)

Table 35. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of All Treatment-Emergent Herpes Zoster Infections (CMQ) by System Organ Class and Preferred Term - All Exposure Pool

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	13 (1.5)	44 (2.2)	57 (2.0)
Infections And Infestations	13 (1.5)	44 (2.2)	57 (2.0)
Herpes zoster	12 (1.4)	40 (2.0)	52 (1.8)
Ophthalmic herpes zoster	1 (0.1)	3 (0.2)	4 (0.1)
Varicella zoster virus infection	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_s039_hz Date of Generation: 29MAY2020 (20:41)
Table AEP.14.3.1.2.1.2.2.1 is for Pfizer internal use.

日本人集団

アブロシチニブ 100 mg および 200 mg QD 群に CMQ に基づく帯状疱疹がそれぞれ 1 例（2.0%）および 3 例（4.9%）に発現した（Table 36）。いずれも軽度であった（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table AEP.14.3.1.1.3.j）

Table 36. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of All Treatment-Emergent Herpes Zoster Infections (CMQ) by System Organ Class and Preferred Term - All Exposure Pool - Japanese

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=51)	Abrocitinib 200mg QD (N=61)	All Abrocitinib (N=112)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	1 (2.0)	3 (4.9)	4 (3.6)
Infections And Infestations	1 (2.0)	3 (4.9)	4 (3.6)
Herpes zoster	1 (2.0)	3 (4.9)	4 (3.6)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029. Japanese were enrolled only in studies B7451013, B7451015 and B7451029.
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 29JUN2020 Output File: ./nda6/AEP_j/adae_s039_hz Date of Generation: 15JUL2020 (09:07)
Table AEP.14.3.1.2.1.2.2.1.j is for Pfizer internal use.

2.1.5.1.3.3.2. すべての帯状疱疹のリスク因子：全曝露併合データ

本項には，すべての帯状疱疹発現について，リンパ球絶対数および好中球絶対数による部分集団解析，内因性および外因性要因によるリスクの要約，ならびに多変量解析を記載した。

本イベントが発現する前に確定されたリンパ球絶対数によるすべての帯状疱疹の部分集団解析

帯状疱疹の事象のほとんどはリンパ球絶対数 $1.0\times10^3/mm^3$ 以上が 2 回連続確認された被験者に発現したが，リンパ球絶対数が少ない被験者ほど発現率が高い傾向が認められた（Table 37）。Cox 回帰モデルを実施した結果，2 回連続で確認されたリンパ球絶対数（$1.0\times10^3/mm^3$ 未満または $1.0\times10^3/mm^3$ 以上）は統計的に有意な影響を及ぼさなかった。

Table 37. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for All Treatment-Emergent Herpes Zoster Infections (CMQ) by Confirmed Absolute Lymphocyte Count Prior to the Event - All Exposure Pool

Category		Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Confirmed ALC ≥ 2.0 $10^3/mm^3$	N	857	1926	2783
	Number of Subjects with Event, n (%)	1 (0.1)	11 (0.6)	12 (0.4)
	Total Drug Exposure (PY)	177.26	361.53	538.80
	Incidence Rates (95% CI)	0.56 (0.01, 3.14)	3.04 (1.52, 5.44)	2.23 (1.15, 3.89)
Confirmed ALC 1.5 -< 2.0 $10^3/mm^3$	N	660	1333	1993
	Number of Subjects with Event, n (%)	3 (0.5)	12 (0.9)	15 (0.8)
	Total Drug Exposure (PY)	208.71	295.33	504.04
	Incidence Rates (95% CI)	1.44 (0.30, 4.20)	4.06 (2.10, 7.10)	2.98 (1.67, 4.91)
Confirmed ALC 1.0 -< 1.5 $10^3/mm^3$	N	363	713	1076
	Number of Subjects with Event, n (%)	6 (1.7)	16 (2.2)	22 (2.0)
	Total Drug Exposure (PY)	207.05	277.02	484.07
	Incidence Rates (95% CI)	2.90 (1.06, 6.31)	5.78 (3.30, 9.38)	4.54 (2.85, 6.88)
Confirmed ALC 0.5 -< 1.0 $10^3/mm^3$	N	68	153	221
	Number of Subjects with Event, n (%)	3 (4.4)	4 (2.6)	7 (3.2)
	Total Drug Exposure (PY)	41.59	74.67	116.25
	Incidence Rates (95% CI)	7.21 (1.49, 21.08)	5.36 (1.46, 13.72)	6.02 (2.42, 12.41)
Confirmed ALC < 0.5 $10^3/mm^3$	N	0	4	4
	Number of Subjects with Event, n (%)	0	0	0

Table 37. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for All Treatment-Emergent Herpes Zoster Infections (CMQ) by Confirmed Absolute Lymphocyte Count Prior to the Event - All Exposure Pool

Category		Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
	Total Drug Exposure (PY)		0.40	0.40
	Incidence Rates (95% CI)		0.00 (0.00, 916.57)	0.00 (0.00, 916.57)
Missing	N	28	45	73
	Number of Subjects with Event, n (%)	0	1 (2.2)	1 (1.4)
	Total Drug Exposure (PY)	3.23	5.58	8.81
	Incidence Rates (95% CI)	0.00 (0.00, 114.18)	17.91 (0.45, 99.81)	11.35 (0.29, 63.22)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Includes data up to the end of risk period (the smallest of [last dose date + 28 days], [death date] and [data cut date (B7451014 & B7451015 only)]).
Included ALC data on abrocitinib treatment or during lag time (28 days).
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for subjects with events, and up to the end of risk period for subjects without events.
n: Number of subjects with the event. Incidence Rates: Number of subjects with events per 100 patient-years. ALC: Absolute Lymphocyte Count.
Confidence intervals (CI) were calculated for incidence rates based on the assumption that the actual count of cases arises from a Poisson distribution.
Two consecutive post-baseline lab values in the same category are required for confirmation. Events are counted in the most recent category prior to occurrence. For early withdrawal subjects who do not have at least two post-baseline lab observations to make the determination of a confirmed abnormal lab category, a 'Missing' category would be created and reported.
Subjects could be assigned to multiple categories for the laboratory parameter. For subjects with multiple qualifying events, only the first one is considered.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_ir_lym_hz Date of Generation: 01JUN2020 (03:19)
Table AEP.14.3.1.2.1.2.3.2 is for Pfizer internal use.

イベント発現前に確定された好中球絶対数によるすべての帯状疱疹の部分集団解析

帯状疱疹の大部分は，好中球絶対数 $2.0\times10^3/mm^3$ 以上が 2 回連続確認された被験者で発現した（Table 38）。好中球絶対数が $1.5\sim2.0\times10^3/mm^3$ であることが 2 回連続確認された被験者では発現率が高いが，この範囲の好中球絶対数での曝露量がより限定的である。好中球絶対数が $1.5\times10^3/mm^3$ 未満と 2 回連続確認された被験者は少なく，好中球絶対数が $1.0\times10^3/mm^3$ 未満と 2 回連続確認された被験者はいなかった。これらの好中球絶対数のカテゴリーでは帯状疱疹の事象は認められなかった。

Table 38. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for All Treatment-Emergent Herpes Zoster Infections (CMQ) by Confirmed Absolute Neutrophil Count Prior to the Event - All Exposure Pool

Category		Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Confirmed ANC ≥ 2.0 $10^3/mm^3$	N	858	1926	2784
	Number of Subjects with Event, n (%)	13 (1.5)	40 (2.1)	53 (1.9)
	Total Drug Exposure (PY)	615.48	963.72	1579.20
	Incidence Rates (95% CI)	2.11 (1.12, 3.61)	4.15 (2.97, 5.65)	3.36 (2.51, 4.39)
Confirmed ANC 1.5 -< 2.0 $10^3/mm^3$	N	29	110	139
	Number of Subjects with Event, n (%)	0	3 (2.7)	3 (2.2)
	Total Drug Exposure (PY)	17.35	36.78	54.13
	Incidence Rates (95% CI)	0.00 (0.00, 21.26)	8.16 (1.68, 23.84)	5.54 (1.14, 16.20)
Confirmed ANC 1.0 -< 1.5 $10^3/mm^3$	N	3	17	20
	Number of Subjects with Event, n (%)	0	0	0
	Total Drug Exposure (PY)	1.93	8.45	10.39
	Incidence Rates (95% CI)	0.00 (0.00, 190.84)	0.00 (0.00, 43.63)	0.00 (0.00, 35.51)
Confirmed ANC 0.5 -< 1.0 $10^3/mm^3$	N	0	0	0

Table 38. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for All Treatment-Emergent Herpes Zoster Infections (CMQ) by Confirmed Absolute Neutrophil Count Prior to the Event - All Exposure Pool

Category		Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Confirmed ANC < 0.5 $10^3/mm^3$	N	0	0	0
Missing	N	27	45	72
	Number of Subjects with Event, n (%)	0	1 (2.2)	1 (1.4)
	Total Drug Exposure (PY)	3.07	5.58	8.66
	Incidence Rates (95% CI)	0.00 (0.00, 119.98)	17.91 (0.45, 99.81)	11.55 (0.29, 64.36)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Includes data up to the end of risk period (the smallest of [last dose date + 28 days], [death date] and [data cut date (B7451014 & B7451015 only)]).
Included ANC data on abrocitinib treatment or during lag time (28 days).
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for subjects with events, and up to the end of risk period for subjects without events.
n: Number of subjects with the event. Incidence Rates: Number of subjects with events per 100 patient-years. ANC: Absolute Neutrophil Count.
Confidence intervals (CI) were calculated for incidence rates based on the assumption that the actual count of cases arises from a Poisson distribution.
Two consecutive post-baseline lab values in the same category are required for confirmation. Events are counted in the most recent category prior to occurrence. For early withdrawal subjects who do not have at least two post-baseline lab observations to make the determination of a confirmed abnormal lab category, a 'Missing' category would be created and reported.
Subjects could be assigned to multiple categories for the laboratory parameter. For subjects with multiple qualifying events, only the first one is considered.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_ir_neu_hz Date of Generation: 01JUN2020 (03:47)
Table AEP.14.3.1.2.1.2.3.1 is for Pfizer internal use.

部分集団別のすべての帯状疱疹

帯状疱疹を発現した被験者数は 57 例と少なかった。特に被験者数の少ない部分集団では信頼区間は比較的広くなった。帯状疱疹は，概して曝露期間が長い部分集団で最も発現しており，外れ値とみなされたような部分集団はなく，すべての部分集団の 95% CI は大きく重なっていた（M5.3.5.3 SCS Figure AEP.14.3.1.2.1.2.1.2.2）。すべてのアブロシチニブ群の注目すべきいくつかの所見を以下に示した（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.2.1.1 および Table AEP.14.3.1.2.1.2.1.2.1）。

全体：全アブロシチニブ群の発現率は 3.45/100 人年であった。

- 年齢：高齢の部分集団で青少年の部分集団に比べて発現率が上昇する傾向が認められた（18～65 歳未満：3.44/100 人年，65 歳以上： 7.40/100 人年，青少年部分集団（2.12/100 人年）。
- 人種：白人およびアジア人部分集団の発現率（それぞれ 3.74 および 3.36/100 人年）は，黒人およびその他の部分集団（それぞれ 1.95 および 0/100 人年）に比べて高かった。
- 地域：，西欧，東欧/ロシア，およびアジアの発現率（それぞれ 5.04，3.53 および 5.54/100 人年）は米国/カナダ/オーストラリアおよび南米の発現率（それぞれ 2.34 および 1.21/100 人年）より高かった。
- ベースラインの疾患重症度：中等症の疾患重症度（2.49/100 人年）と比較して，重症の疾患重症度（4.93/100 人年）で発現率が高かった。

すべての帯状疱疹の多変量解析

Cox 回帰モデルを用いた多変量解析を実施し，固定効果として，投与群，すべての部分集団（地理的地域との相関が高い人種を除く），時間依存性共変量として，イベント発現前の確定されたリンパ球絶対数（$1.0\times10^3/mm^3$ 未満または $1.0\times10^3/mm^3$ 以上）をモデルに含めた。フルモデルを当てはめた結果，統計的に有意に高いリスクは，アブロシチニブ 200 mg QD 用量，年齢 65 歳以上およびベースライン時の重症の疾患重症度と関連していた（Table 39）。

Table 39. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Hazard Ratios (95% CI) for Risk Factors Shown Statistically Significant Effects on Time to All Treatment-Emergent Herpes Zoster Infections (CMQ) - All Exposure Pool

Comparison	Hazard Ratio (95% CI)
Study Treatment	
Abrocitinib 200mg QD vs. Abrocitinib 100mg QD	2.25 (1.15, 4.38)
Baseline Age (years)	

Table 39. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Hazard Ratios (95% CI) for Risk Factors Shown Statistically Significant Effects on Time to All Treatment-Emergent Herpes Zoster Infections (CMQ) - All Exposure Pool

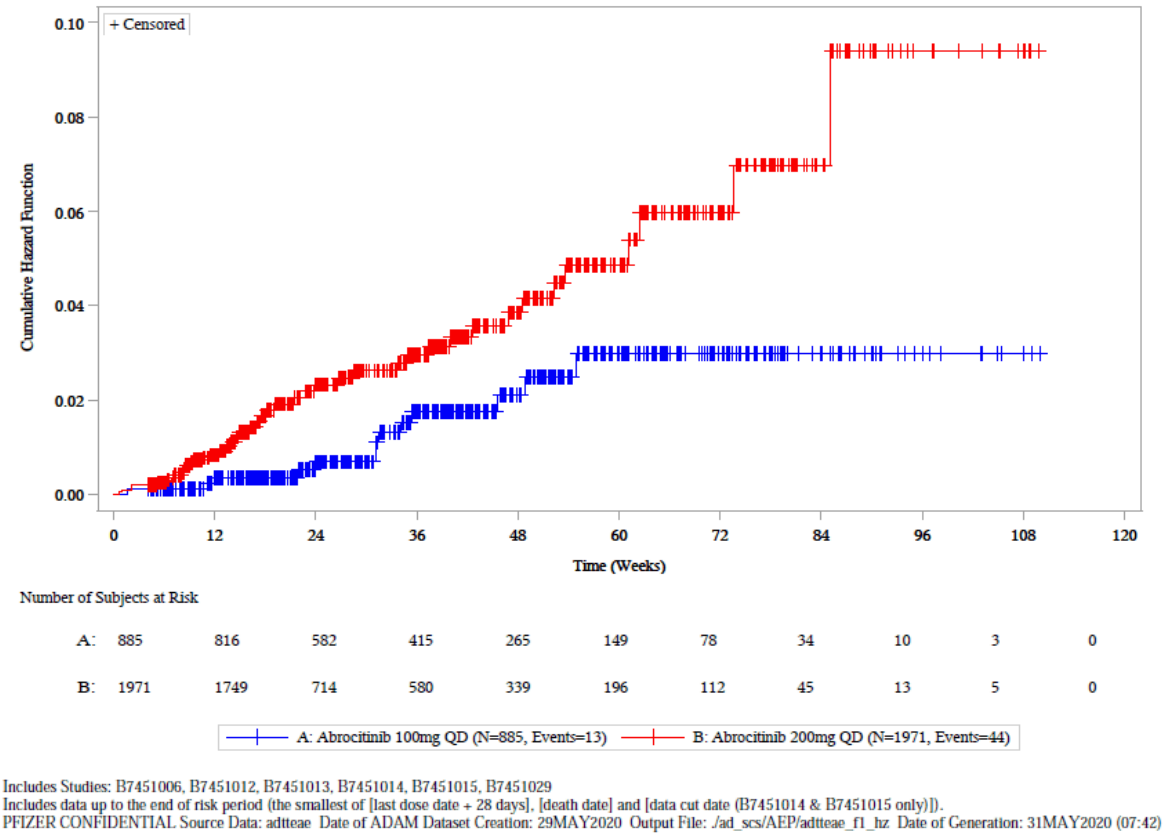
Comparison	Hazard Ratio (95% CI)
≥ 65 vs. 18 -< 65	3.65 (1.37, 9.71)
≥ 65 vs. < 18	5.84 (1.55, 21.98)
18 -< 65 vs. < 18	1.60 (0.60, 4.26)
Baseline Disease Severity	
Severe vs. Moderate	1.91 (1.11, 3.28)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Hazard ratio and its associated confidence intervals (CI) were estimated from a Cox regression model including fixed effects of treatment, study (parent), categorical variables of baseline age, sex, ethnicity, baseline body weight, body mass index, geographic region, baseline disease severity, prior systemic therapy and baseline eGFR, and time-dependent variable of confirmed absolute lymphocyte count prior to the event (≥ 1.0 or < 1.0 $10^3/mm^3$).
The results for the fixed effects shown statistical significance ($p< 0.05$, 2-sided) are displayed on this table.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_hrci_hz_1 Date of Generation: 02JUN2020 (01:44)
Table AEP.14.3.1.2.1.2.4.1 is for Pfizer internal use.

2.1.5.1.3.3.3. すべての帯状疱疹の事象までの期間解析

帯状疱疹は，両用量群で最初は線形的に増加したが，その後アブロシチニブ 100 mg QD 群と比較して 200 mg QD 群でより急速な増加が認められた。アブロシチニブ 100 mg QD 群では，第 48 週以降の増加は認められなかったが，曝露量は限られていた（Figure 4）。

Figure 4. Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for All Treatment-Emergent Herpes Zoster Infections (CMQ) - All Exposure Pool



Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Includes data up to the end of risk period (the smallest of [last dose date + 28 days], [death date] and [data cut date (B7451014 & B7451015 only)]).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adtteae_f1_hz Date of Generation: 31MAY2020 (07:42)

Source: M 5.3.5.3 SCS Figure AEP.14.3.1.2.1.2.1.4

2.1.5.1.3.3.4. 主なすべての帯状疱疹の簡潔な叙述

重篤および非重篤な眼帯状疱疹（基本語が帯状疱疹の 1 例含む）

被験者 B7451015/11645002（B7451014/11454007），アブロシチニブ 200 mg QD：セルビアの 21 歳白人男性は，**眼帯状疱疹の重篤な有害事象**（報告用語：眼帯状疱疹）が発現した。本事象は先行試験から通算した実薬投与第 94 日に発現し，第 101 日にアシクロビルの経口投与および点眼投与により消失した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治験薬の処置はなかった。

被験者 B7451015/10345002（B7451012/10241004），アブロシチニブ 200 mg QD：ポーランドの 24 歳白人男性は，先行試験から通算した実薬投与第 159 日に**帯状疱疹の重篤な有害事象**（報告用語：帯状疱疹）を発現し，重要な医学的事象と判断され，入院が必要となった。眼科検査では，左眼の帯状疱疹の臨床的特徴が示された。報告によると，病変はサンプリングされず，PCR 検査は行われず，診断は臨床症状に基づいていた。アシクロビルが経口および点眼投与された。本事象に対する治験薬の投与は中止された。本事象は第 168 日に回復し，治験責任医師は帯状疱疹の事象を治験薬と関連ありと判断した。

被験者 B7451015/10145003（B7451012/10191003），アブロシチニブ 200 mg QD：66 歳白人女性は非重篤な中等度の**眼帯状疱疹**を発現した［報告用語：合併症（右眼瞼）を伴わない帯状疱疹］。発現日は先行試験から通算した実薬投与第 596 日であり，本事象は第 654 日の時点で未回復であった。被験者はバラシクロビル塩酸塩の経口投与を受けた。治験責任医師は本事象を治験薬との関連なしと判断した。本事象による治験薬の変更はなかった。

被験者 B7451012/10011006，アブロシチニブ 200 mg QD：27 歳白人女性で非重篤な中等度の**眼帯状疱疹**が認められた［報告用語：帯状疱疹（左眼）］。発現日は第 64 日で，本事象は第 68 日に回復した。被験者はバラシクロビル塩酸塩の経口投与を受けた。本事象に対する治験薬の処置はなかった。治験責任医師は本事象を治験薬との関連ありと判断した。

被験者 B7451029/13659006，アブロシチニブ 100 mg QD：25 歳白人男性は，非重篤な中等度の**眼帯状疱疹**を報告した［報告用語：帯状疱疹，右眼の眼帯状疱疹（角膜穿刺，結膜の充血）］。発現日は第 78 日であり，本事象は第 97 日に回復した。アシクロビル点眼薬，局所薬および経口薬，アミカシン点眼薬，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム点眼薬およびチモロール点眼薬が投与された。本事象により治験薬の投与は一時中止された。治験責任医師は本事象を治験薬との関連ありと判断した。

日和見感染と判定委員会に判定された重篤な帯状疱疹

被験者 B7451015/13585001（B7451013/10113001），アブロシチニブ 200 mg QD：チェコ共和国の 28 歳白人男性は，先行試験から通算した実薬投与第 428 日に**帯状疱疹の重篤な有害事象**（報告用語：初発の汎化を伴う左背部の肋間帯状疱疹）を発現した。アシクロビルが静脈内投与され，続いてアシクロビルが経口投与された。本事象により治験薬は一時的に中止された。本事象の転帰は第 454 日に回復であり，治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。帯状疱疹，播種性びまん性皮疹に基づき，本事象は判定委員会に日和見感染と判定された。

被験者 B7451015/13525002（B7451014/13064013），アブロシチニブ 200 mg QD：中国の 41 歳アジア人男性は，先行試験から通算した実薬投与第 262 日に**帯状疱疹の重篤な有害事象**（報告用語：帯状疱疹）を発現した。被験者は入院し，ホスカルネットの注射，その後にバラシクロビルの経口投与による治療を受けた。被験者は 2 日間にわたり右臀部陰嚢水疱を呈した。本事象に対して取られた処置は治験薬の投与中止であった。本事象は第 296 日に軽快した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。帯状疱疹，播種性びまん性皮疹に基づき，本事象は判定委員会に日和見感染と判定された。

日和見感染と判定された非重篤な事象

被験者 B7451013/11363002，アブロシチニブ 200 mg QD：18 歳の白人女性は，第 7 日に非重篤な軽度の**帯状疱疹**（報告用語：帯状疱疹感染 T8 および T10，治療なし）を報告した。 帯状疱疹は，隣接しない 2 つの皮膚分節，T8 および T10 に発現した。治療は行われず，治験薬に関する措置は取られなかった。本事象は第 22 日に消失した。この事象は，以下の分類に基づいて判定委員会に日和見感染と判定された：帯状疱疹，多神経分節性（非隣接または隣接する 3 つ以上の皮膚分節）。治験責任医師は本事象を治験薬との関連ありと判断した。

被験者 B7451014/10774007，アブロシチニブ 200 mg QD：38 歳黒人またはアフリカ系アメリカ人女性被験者が第 80 日に非重篤な中等度の帯状疱疹（報告用語：左膝および大腿の限局性帯状疱疹）を発現した。アシクロビルの経口投与による治療が行われ，本事象は第 92 日の時点で持続していた。治験薬に関する措置は取られなかった。本事象は，以下の分類に基づいて判定委員会に日和見感染と判定された：帯状疱疹，多神経分節性（非隣接または隣接する 3 つ以上の皮膚分節）。治験責任医師は本事象を治験薬との関連ありと判断した。

被験者 B7451029/12789004，アブロシチニブ 200 mg QD：42 歳白人男性被験者が第 123 日に非重篤な中等度の**帯状疱疹**（報告用語：帯状疱疹）を報告した。アシクロビルの経口投与が行われ，本事象により治験薬の投与は一時中止された。本事象は第 135 日に消失した。本事象は，以下の分類に基づいて判定委員会に日和見感染と判定された：帯状疱疹，多神経分節性（非隣接または隣接する 3 つ以上の皮膚分節）。治験責任医師は本事象を治験薬との関連ありと判断した。

被験者 B7451014/10384008，アブロシチニブ 200 mg QD：21 歳白人男性被験者は，第 60 日に非重篤な中等度の帯状疱疹（報告用語：右大腿部および右臀部に発現した帯状疱疹）を発現した。アシクロビルの経口投与が行われ，本事象のため治験薬の投与が中止された。本事象は第 71 日に消失した。 本事象は，以下の分類に基づき判定委員会に日和見感染と判定された：帯状疱疹，多神経分節性（非隣接または隣接する 3 つ以上の皮膚分節）。治験責任医師は本事象を治験薬との関連ありと判断した。

被験者 B7451014/13214014，アブロシチニブ 200 mg QD：36 歳のアジア人男性被験者で，第 67 日に非重篤な中等度の帯状疱疹（報告用語：急性後根神経節炎）を発現した。バラシクロビル塩酸塩の経口投与による治療が行われ，治験薬に対する措置は取られなかった。本事象は第 79 日に消失した。本事象は，以下の分類に基づいて判定委員会に日和見感染と判定された：帯状疱疹，多神経分節性（非隣接または隣接する 3 つ以上の皮膚分節）。治験責任医師は本事象を治験薬との関連ありと判断した。

被験者 B7451015/11555003（B7451013/11443001），アブロシチニブ 100 mg QD：22 歳の白人男性は，先行試験から通算した実薬投与第 218 日に非重篤な重度の**帯状疱疹**（報告用語：帯状疱疹）を発現した。アシクロビルの経口投与が行われ，本事象を受けて治験薬の投与は一時中止された。本事象は第 234 日に消失した。カテゴリー：帯状疱疹，播種性びまん性皮疹に基づき，本事象は判定委員会に日和見感染と判定された。治験責任医師は本事象を治験薬との関連ありと判断した。

被験者 B7451015/10475001（B7451012/10431002），アブロシチニブ 200 mg QD：26 歳白人男性は，先行試験から通算した実薬投与第 437 日に非重篤な中等度の**帯状疱疹**（報告用語：帯状疱疹［左下胴体］）を発現した。ファムシクロビルの経口投与による治療が行われ，本事象に対応して治験薬に変更は行われなかった。 本事象は第 449 日に消失した。本事象は，以下の分類に基づいて判定委員会に日和見感染と判定された：帯状疱疹，多神経分節性（非隣接または隣接する 3 つ以上の皮膚分節）。治験責任医師は本事象を治験薬との関連ありと判断した。

被験者 B7451015／15815003（B7451029/12219002），アブロシチニブ 200 mg QD：27 歳白人女性は，先行試験から通算した実薬投与第 167 日に非重篤な重度の**帯状疱疹**［報告用語：肋間部

（intercostal）帯状疱疹］を発現した。アシクロビルの経口投与が行われ，本事象により治験薬の投与が一時中止された。本事象はデータカットオフ日時点で継続中であり，第 255 日（2020 年 5 月 18 日）の時点で消失していなかった。しかし，その後データ修正がデータベースカット後に行われ，この事象は第 188 日（2020 年 2 月 16 日）に消失したことが明らかになった。この事象は，以下の分類に基づいて判定委員会に日和見感染と判定された：帯状疱疹，多神経分節性（非隣接または隣接する 3 つ以上の皮膚分節）。治験責任医師は本事象を治験薬との関連ありと判断した。

補助的な表：M5.3.5.3 SCS Table AEP.16.2.7.2.2

2.1.5.1.3.4. すべての帯状疱疹：Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）

申請時の全曝露併合データと同様に，Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）の CMQ に基づく帯状疱疹（Appendix 5.1）の発現率はアブロシチニブ 100 mg QD 群（2.08/100 人年）および 200 mg QD 群（4.30/100 人年）で用量依存性が認められた（M5.3.5.3 Safety Update Table 1）。

2.1.5.1.4. ヘルペス性状湿疹

本項の解析では，判定委員会の判定有無にかかわらず，ヘルペス性状湿疹のすべての事象を対象とした。これには MedDRA 基本語のヘルペス性状湿疹およびカポジ水痘様発疹が含まれる。ヘルペス性状湿疹と考えられる事象は，特に注目すべき感染症として日和見感染判定委員会で判定される。

2.1.5.1.4.1. 本項の要約：ヘルペス性状湿疹

AD 患者はヘルペス性状湿疹のリスクが高い。これは，AD による外皮の機能の欠落または抗ウイルス応答の欠如による可能性がある[18]。ヘルペス性状湿疹を発現した AD 被験者は，インターフェロンγシグナル伝達の低下に関連するインターフェロンγまたはインターフェロンγ受容体変異体を有しているようである[19]。JAK1 阻害薬はインターフェロンのシグナル伝達に関与することが予想されるため，ヘルペス性状湿疹はアブロシチニブの開発プログラムで特に注目すべき事象であった。

- 更新主要併合データのプラセボ対照試験では，プラセボ群およびアブロシチニブ 100 mg QD 群（1%以下）でのみヘルペス性状湿疹またはカポジ水痘様発疹が認められた。200 mg QD 群では発現しなかった。

- また，全曝露併合データでは，アブロシチニブ 200 mg QD 群と比較して 100 mg AD 群でヘルペス性湿疹の発現率が高かった。重篤な有害事象としてヘルペス性状湿疹が 4 例（0.1%）認められ，いずれもアブロシチニブ 100 mg QD 群であった。そのうち 3 例が治験を中止し，1 例が治験薬の投与を一時中止した。事象は治療初期に発現する傾向があり，アトピー性皮膚炎が治療により改善されるにつれて，リスクが低下する可能性があることが示唆される。

2.1.5.1.4.2. ヘルペス性状湿疹：更新主要併合データ

プラセボ群およびアブロシチニブ 100 mg QD 群（1%以下）でのみヘルペス性状湿疹またはカポジ水痘様発疹が認められた。アブロシチニブ 200 mg QD 群では認められなかった（Table 40）。

プラセボ群 1 例（0.2%）およびアブロシチニブ 100 mg 群の 1 例（0.1%）に重篤で重度のヘルペス性状湿疹が発現した（Table 17 および Table 24）。

Table 40. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for All Treatment-Emergent Eczema Herpeticum - Short Term Studies

	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	All Abrocitinib
N	438	703	684	1387
Number of Subjects with Event, n (%)	3 (0.7)	7 (1.0)	0	7 (0.5)
Total Drug Exposure (PY)	110.13	180.44	179.03	359.47
Incidence Rates (95% CI)	2.72 (0.56, 7.96)	3.88 (1.56, 7.99)	0.00 (0.00, 2.06)	1.95 (0.78, 4.01)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Includes data up to the end of risk period (the smaller of [last dose date, death date] for B7451012/13/36 subjects who enrolled into the LTE study; or the smaller of [last dose date prior to Week 16 dose date/visit date, death date] for B7451029 subjects with available Week 16 dose date/visit date; otherwise, the smaller of [last dose date + 28 days, death date]).
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for subjects with events, and up to the end of risk period for subjects without events.
n: Number of subjects with the event. Incidence Rates: Number of subjects with events per 100 patient-years.
Confidence intervals (CI) were calculated for incidence rates based on the assumption that the actual count of cases arises from a Poisson distribution.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Date of ADAM Dataset Creation: 15APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adae_imm_eh Date of Generation: 15APR2021 (22:44)
Table iSTS.14.3.1.2.1.3.1 is for Pfizer internal use.

日本人集団

アブロシチニブ 100 mg QD 群に 2 例（4.7%）でのみヘルペス性状湿疹またはカポジ水痘様発疹が認められた（Table 41）。なお，発現した有害事象はいずれもカポジ水痘様発疹であった（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table STS.14.3.1.1.4.1.1.j）。

Table 41. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for All Treatment-Emergent Eczema Herpeticum - Short Term Studies - Japanese

	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	All Abrocitinib
N	26	43	56	99
Number of Subjects with Event, n (%)	0	2 (4.7)	0	2 (2.0)
Total Drug Exposure (PY)	6.71	11.19	14.67	25.87
Incidence Rates (95% CI)	0.00 (0.00, 54.95)	17.87 (2.16, 64.55)	0.00 (0.00, 25.14)	7.73 (0.94, 27.93)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036. Japanese were enrolled only in studies B7451013, B7451029 and B7451036.
Includes data up to the end of risk period (the smaller of [last dose date, death date] for B7451012/13/36 subjects who enrolled into the LTE study; or the smaller of [last dose date prior to Week 16 dose date/visit date, death date] for B7451029 subjects with available Week 16 dose date/visit date; otherwise, the smaller of [last dose date + 28 days, death date]).
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for subjects with events, and up to the end of risk period for subjects without events.
n: Number of subjects with the event. Incidence Rates: Number of subjects with events per 100 patient-years.
Confidence intervals (CI) were calculated for incidence rates based on the assumption that the actual count of cases arises from a Poisson distribution.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Date of ADAM Dataset Creation: 16APR2021 Output File: ./rd_japan/STS/adae_imm_eh Date of Generation: 06MAY2021 (15:13)
Table iSTS.14.3.1.2.1.3.1.j is for Pfizer internal use.

2.1.5.1.4.3. ヘルペス性状湿疹：全曝露併合データ

2.1.5.1.4.3.1. ヘルペス性状湿疹の発現率および転帰

ヘルペス性状湿疹（カポジ水痘様発疹の事象を含む）の発現率に用量依存性の増加は認められなかった。ヘルペス性状湿疹のアブロシチニブ 200 mg QD 群の発現率は 100 mg QD 群よりも低値であったが，発現例数が少なかったため，95% CI が比較的広かった（Table 42）。これらの事象のうち，アブロシチニブ 100 mg QD 群では 4 例の重篤な事象が発現した（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.2.2.2.1）。

- ヘルペス性状湿疹の全事象のうち，91.7%は解析対象期間内に回復し（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.1.1），5 例は治験中止に至った［アブロシチニブ 100 mg QD 群：4 例（0.5%）。200 mg QD 群：1 例（0.1%）］（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.1.7.1）。

- これら事象のうち，23 例中 18 例が判定委員会の判定によりヘルペス性状湿疹の事象として確認された（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.18）。

Table 42. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for All Treatment-Emergent Eczema Herpeticum - All Exposure Pool

	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	All Abrocitinib
N	885	1971	2856
Number of Subjects with Event, n (%)	15 (1.7)	8 (0.4)	23 (0.8)
Total Drug Exposure (PY)	641.59	1030.07	1671.66
Incidence Rates (95% CI)	2.34 (1.31, 3.86)	0.78 (0.34, 1.53)	1.38 (0.87, 2.06)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Includes data up to the end of risk period (the smallest of [last dose date + 28 days], [death date] and [data cut date (B7451014 & B7451015 only)]).
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for subjects with events, and up to the end of risk period for subjects without events.
n: Number of subjects with the event. Incidence Rates: Number of subjects with events per 100 patient-years.
Confidence intervals (CI) were calculated for incidence rates based on the assumption that the actual count of cases arises from a Poisson distribution.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_imm_eh Date of Generation: 29MAY2020 (10:31)
Table iAEP.14.3.1.2.1.3.1.1 is for Pfizer internal use.

日本人集団

アブロシチニブ 100 mg QD 群に 2 例（3.9%）でのみヘルペス性状湿疹またはカポジ水痘様発疹が認められた（Table 43）。なお，該当被験者はいずれもカポジ水痘様発疹であった（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table AEP.14.3.1.1.3.j）。

Table 43. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for All Treatment-Emergent Eczema Herpeticum - All Exposure Pool - Japanese

	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	All Abrocitinib
N	51	61	112
Number of Subjects with Event, n (%)	2 (3.9)	0	2 (1.8)
Total Drug Exposure (PY)	36.78	45.08	81.86
Incidence Rates (95% CI)	5.44 (0.66, 19.64)	0.00 (0.00, 8.18)	2.44 (0.30, 8.83)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029. Japanese were enrolled only in studies B7451013, B7451015 and B7451029.
Includes data up to the end of risk period (the smallest of [last dose date + 28 days], [death date] and [data cut date (B7451014 & B7451015 only)]).
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for subjects with events, and up to the end of risk period for subjects without events.
n: Number of subjects with the event. Incidence Rates: Number of subjects with events per 100 patient-years.
Confidence intervals (CI) were calculated for incidence rates based on the assumption that the actual count of cases arises from a Poisson distribution.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Date of ADAM Dataset Creation: 29JUN2020 Output File: ./nda6/AEP_j/adae_imm_eh Date of Generation: 15JUL2020 (08:11)
Table iAEP.14.3.1.2.1.3.1.1.j is for Pfizer internal use.

2.1.5.1.4.3.2. すべてのヘルペス性状湿疹全体のリスク因子

本項には，すべてのヘルペス性状湿疹の発現について，リンパ球絶対数および好中球絶対数の部分集団別の解析，ならびに内因性および外因性要因による部分集団別のリスクの要約を記載した。

<u>イベントが発現する前に確定されたリンパ球絶対数によるすべてのヘルペス性状湿疹の部分解析</u>

2 回連続確認されたリンパ球絶対数のカテゴリ中，低値の被験者でヘルペス性湿疹の発現率が高い傾向はなかった（Table 44）。すべてのアブロシチニブ群では，リンパ球絶対数が $1.0\times10^3/mm^3$ 以上を 2 回連続確認された被験者の発現率が高かった。しかし，リンパ球絶対数が $1.0\times10^3/mm^3$ 未満を 2 回連続確認された被験者および事象が少ないため，95% CI は比較的広く，また大部分が重複していた。

Table 44. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for All Treatment-Emergent Eczema Herpeticum by Confirmed Absolute Lymphocyte Count Prior to the Event - All Exposure Pool

Category		Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Confirmed ALC ≥ 2.0 $10^3/mm^3$	N	857	1926	2783
	Number of Subjects with Event, n (%)	3 (0.4)	3 (0.2)	6 (0.2)
	Total Drug Exposure (PY)	177.11	365.27	542.38
	Incidence Rates (95% CI)	1.69 (0.35, 4.95)	0.82 (0.17, 2.40)	1.11 (0.41, 2.41)
Confirmed ALC 1.5 -< 2.0 $10^3/mm^3$	N	660	1335	1995
	Number of Subjects with Event, n (%)	8 (1.2)	3 (0.2)	11 (0.6)
	Total Drug Exposure (PY)	208.91	299.06	507.98
	Incidence Rates (95% CI)	3.83 (1.65, 7.55)	1.00 (0.21, 2.93)	2.17 (1.08, 3.87)
Confirmed ALC 1.0 -< 1.5 $10^3/mm^3$	N	363	716	1079
	Number of Subjects with Event, n (%)	3 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.5)
	Total Drug Exposure (PY)	209.31	283.13	492.44
	Incidence Rates (95% CI)	1.43 (0.30, 4.19)	0.71 (0.09, 2.55)	1.02 (0.33, 2.37)
Confirmed ALC 0.5 -< 1.0 $10^3/mm^3$	N	68	154	222
	Number of Subjects with Event, n (%)	1 (1.5)	0	1 (0.5)
	Total Drug Exposure (PY)	43.03	76.54	119.57
	Incidence Rates (95% CI)	2.32 (0.06, 12.95)	0.00 (0.00, 4.82)	0.84 (0.02, 4.66)
Confirmed ALC < 0.5 $10^3/mm^3$	N	0	4	4
	Number of Subjects with Event, n (%)	0	0	0

Table 44. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for All Treatment-Emergent Eczema Herpeticum by Confirmed Absolute Lymphocyte Count Prior to the Event - All Exposure Pool

Category		Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
	Total Drug Exposure (PY)		0.40	0.40
	Incidence Rates (95% CI)		0.00 (0.00, 916.57)	0.00 (0.00, 916.57)
Missing	N	28	45	73
	Number of Subjects with Event, n (%)	0	0	0
	Total Drug Exposure (PY)	3.23	5.66	8.89
	Incidence Rates (95% CI)	0.00 (0.00, 114.18)	0.00 (0.00, 65.22)	0.00 (0.00, 41.51)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Includes data up to the end of risk period (the smallest of [last dose date + 28 days], [death date] and [data cut date (B7451014 & B7451015 only)]).
Included ALC data on abrocitinib treatment or during lag time (28 days).
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for subjects with events, and up to the end of risk period for subjects without events.
n: Number of subjects with the event. Incidence Rates: Number of subjects with events per 100 patient-years. ALC: Absolute Lymphocyte Count.
Confidence intervals (CI) were calculated for incidence rates based on the assumption that the actual count of cases arises from a Poisson distribution.
Two consecutive post-baseline lab values in the same category are required for confirmation. Events are counted in the most recent category prior to occurrence. For early withdrawal subjects who do not have at least two post-baseline lab observations to make the determination of a confirmed abnormal lab category, a 'Missing' category would be created and reported.
Subjects could be assigned to multiple categories for the laboratory parameter. For subjects with multiple qualifying events, only the first one is considered.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_ir_lym_eh Date of Generation: 01JUN2020 (03:10)
Table AEP.14.3.1.2.1.3.2.2 is for Pfizer internal use.

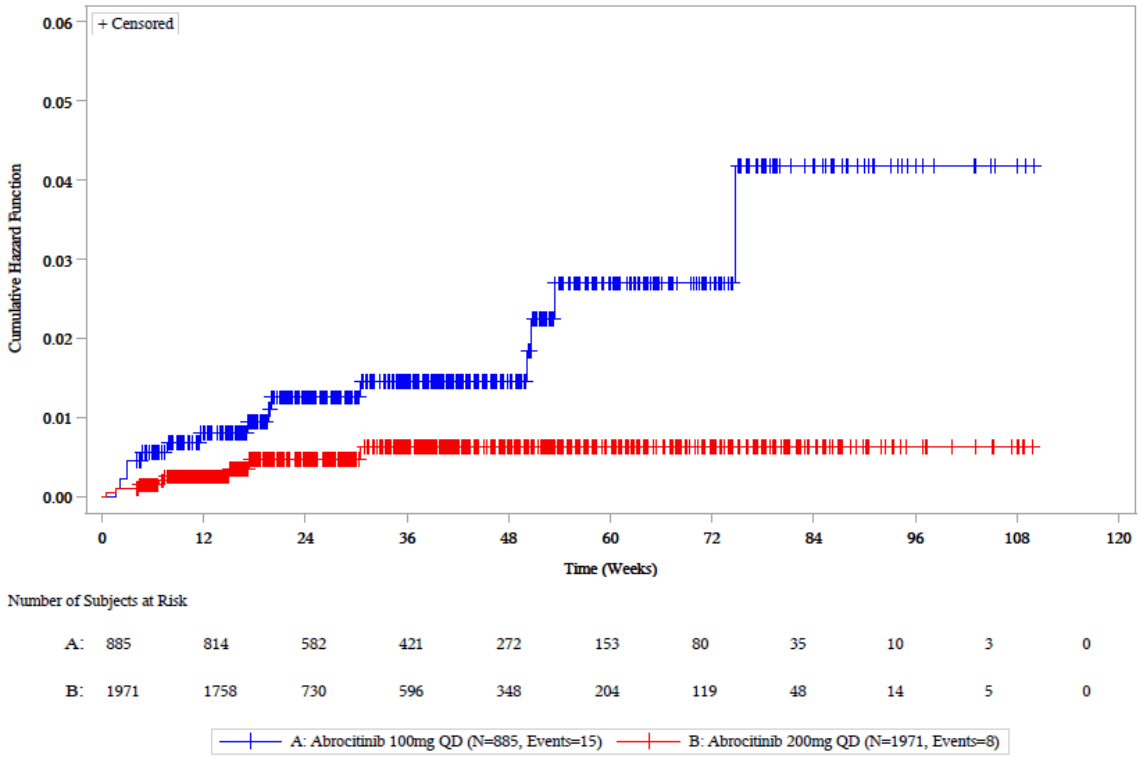
イベントが発現する前に確定された好中球絶対数によるすべてのヘルペス性状湿疹の部分集団解析

ヘルペス性状湿疹の事象発症例 23 例中 22 例で，好中球絶対数 $2.0\times10^3/mm^3$ 以上が維持されていた（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.3.2.1）。したがって，絶対数好中球の減少が認められた被験者において事象が発現する傾向は認められなかった。

2.1.5.1.4.3.3. ヘルペス性状湿疹の事象までの期間解析

ヘルペス性湿疹の事象は曝露期間の初期に発現する傾向があった（Figure 5）。初期の曲線は，アブロシチニブ 200 mg QD 群と比較して，100 mg QD 群でより急であった。

Figure 5. Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for All Treatment-Emergent Eczema Herpeticum - All Exposure Pool



Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Includes data up to the end of risk period (the smallest of [last dose date + 28 days], [death date] and [data cut date (B7451014 & B7451015 only)]).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adtteae_f1_eh Date of Generation: 31MAY2020 (07:36)

Source: M 5.3.5.3 SCS Figure AEP.14.3.1.2.1.3.1.4

2.1.5.1.4.3.4. 注目すべきヘルペス性状湿疹の簡潔な叙述

ヘルペス性状湿疹の重篤な有害事象の簡潔な叙述を以下に示す。重篤な有害事象は，アブロシチニブ 100 mg QD 群で 4 例，プラセボ群で 1 例認められ，アブロシチニブ 200 mg QD 群では認められなかった。

プラセボ群

被験者 B7451013/11523009：オーストラリアの 62 歳の白人女性被験者は，第 43 日に**ヘルペス性状湿疹の重篤な有害事象**（報告用語：皮膚分節 V1，V2，V3，C3，C6，T1-T10 および L2 が関与するヘルペス性湿疹）を発現した。本被験者は，重篤な有害事象としてメチシリン感受性黄色ブドウ球菌皮膚感染を併発していた。被験者はアシクロビルおよびフルクロキサシリンの静脈投与による治療を受けた。PCR は HSV1 陽性であった。被験者は治験を中止し，第 65 日に回復した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。

アブロシチニブ 100 mg QD

被験者 B7451006/10351013：オーストラリアの 39 歳のアジア人男性は，第 21 日に**ヘルペス性状湿疹の重篤な有害事象**（報告用語：ヘルペス性状湿疹の確定診断 HSV1）を発現した。被験者は入院し，アシクロビル静注による治療を受けた。PCR は HSV1 陽性であった。被験者は治験を中止し，第 30 日に回復した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。

被験者 B7451015/10515001（B7451012/10501001）：ドイツの 15 歳白人女性は，先行試験から通算した実薬投与第 374 日に**ヘルペス性状湿疹の重篤な有害事象**（報告用語：ヘルペス性湿疹）を発現した。被験者は入院し，アシクロビルの経口投与を受けた。PCR は HSV1 陽性であった。被験者は治験を中止し，第 384 日に回復した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。

被験者 B7451015/10595005（B7451029/11039001）：オーストラリアの 39 歳のアジア人女性は，第 54 日に**ヘルペス性状湿疹の重篤な有害事象**（報告用語：ヘルペス性状湿疹）を発現した（先行試験ではデュピルマブ群）。被験者は入院し，アシクロビルおよび抗生物質の静脈内投与による治療を受けた。PCR は HSV1 陽性であった。 被験者は治験を中止し，第 63 日に回復した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。

被験者 B7451015/16095004（B7451029/13459010）：カナダの 22 歳の白人男性は，先行試験から通算した実薬投与第 213 日に**ヘルペス性湿疹の重篤な有害事象**（報告用語：ヘルペス性湿疹）を発現した。被験者は入院せず，バラシクロビルの経口投与を受けた。ウイルス培養は HSV1 陽性であった。膿痂疹の有害事象を併発していた。被験者は治験を中止し，第 248 日に回復した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。

補助的な表：M5.3.5.3 SCS Table AEP.16.2.7.2.4

2.1.5.1.5. 細菌性皮膚感染症（抗生物質投与を必要とする）

細菌性皮膚感染症は，AD の治療で皮膚バリア機能を改善することによって改善する可能性がある。細菌性皮膚感染症は臨床医の評価によって特定され（Table 3），抗生物質が投与された事象のみが含まれる。解釈上，プラセボ群との比較が重要であるため，更新主要併合データのみを対象に解析する。

抗生物質投与を必要とする細菌性皮膚感染症の要約：更新主要併合データで治療を必要とする細菌性皮膚感染症が認められた被験者の割合は，プラセボ群（25 例，5.7%），アブロシチニブ 100 mg QD 群（37 例，5.3%）および 200 mg QD 群（25 例，3.7%）で同様であった。

2.1.5.1.5.1. 細菌性皮膚感染症（抗生物質投与を必要とする）：更新主要併合データ

治療を要する細菌性皮膚感染症が認められた被験者の割合は，プラセボ群とアブロシチニブ群とで同様であった（Table 45）。

Table 45. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Bacterial Skin Infections Requiring Treatment by System Organ Class and Preferred Term - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	25 (5.7)	37 (5.3)	25 (3.7)	62 (4.5)
Infections And Infestations	25 (5.7)	37 (5.3)	25 (3.7)	62 (4.5)
Acne pustular	1 (0.2)	0	0	0
Cellulitis	3 (0.7)	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.3)
Dermatitis infected	1 (0.2)	3 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.3)
Eczema infected	4 (0.9)	5 (0.7)	1 (0.1)	6 (0.4)
Erysipelas	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Folliculitis	5 (1.1)	7 (1.0)	6 (0.9)	13 (0.9)
Furuncle	2 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Hordeolum	1 (0.2)	3 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.3)
Impetigo	2 (0.5)	8 (1.1)	3 (0.4)	11 (0.8)
Localised infection	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Mastitis	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Otitis externa	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Pustule	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Skin bacterial infection	2 (0.5)	6 (0.9)	1 (0.1)	7 (0.5)
Skin infection	2 (0.5)	3 (0.4)	2 (0.3)	5 (0.4)
Staphylococcal infection	1 (0.2)	0	0	0
Staphylococcal skin infection	2 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Table 45. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Bacterial Skin Infections Requiring Treatment by System Organ Class and Preferred Term - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subcutaneous abscess	0	0	2 (0.3)	2 (0.1)
Wound abscess	1 (0.2)	0	0	0

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 15APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adae_s039_nvsi Date of Generation: 21APR2021 (04:57)
Table STS.14.3.1.2.1.4.2.1 is for Pfizer internal use.

日本人集団

治療を要する細菌性皮膚感染症が認められた被験者の割合は，プラセボ群で 2 例（7.7%），アブロシチニブ 100 mg QD 群で 3 例（7.0%）およびアブロシチニブ 200 mg QD 群で 5 例（8.9%）であった（Table 46）。

Table 46. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Bacterial Skin Infections Requiring Treatment by System Organ Class and Preferred Term - Short Term Studies - Japanese

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=26)	Abrocitinib 100mg QD (N=43)	Abrocitinib 200mg QD (N=56)	All Abrocitinib (N=99)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	2 (7.7)	3 (7.0)	5 (8.9)	8 (8.1)
Infections And Infestations	2 (7.7)	3 (7.0)	5 (8.9)	8 (8.1)
Cellulitis	1 (3.8)	0	1 (1.8)	1 (1.0)
Erysipelas	0	0	1 (1.8)	1 (1.0)
Folliculitis	0	2 (4.7)	2 (3.6)	4 (4.0)
Hordeolum	0	1 (2.3)	0	1 (1.0)
Subcutaneous abscess	0	0	1 (1.8)	1 (1.0)
Wound abscess	1 (3.8)	0	0	0

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036. Japanese were enrolled only in studies B7451013, B7451029 and B7451036.
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 16APR2021 Output File: ./rd_japan/STS/adae_s039_nvsi Date of Generation: 06MAY2021 (15:13)
Table STS.14.3.1.2.1.4.2.1.j is for Pfizer internal use.

2.1.5.2. 血液学的変化

JAK 阻害薬は，リンパ造血系に複雑に関与している。そのため，JAK 阻害剤の効果または血液学的パラメータに対する影響の程度に関してクラス間で認められる違いは，その選択制によって説明できる可能性がある。

- JAK 阻害薬の投与開始後に認められた血小板数の変化は，JAK2 阻害を介したトロンボポエチンのシグナル伝達の阻害，血小板産生を促進するシグナル伝達の抑制および IL-6 が促進する肝臓でのトロンボポエチン産生の低下の間のバランスによって生じたものだと考えられ

る[20,21]。これらの相互作用は複雑であり，そのため血小板への影響は薬剤の種類によって異なる。JAK 1/2 阻害薬であるルキソリチニブは，真性多血症後の治療に使用されており，血小板減少症との関連性が認められている一方，バリシチニブの投与には血小板増加症との関連性が認められている（ルキソリチニブ日本および米国添付文書，バリシチニブ日本および米国添付文書）。したがって， JAK1 阻害薬は，トロンボポエチン産生を抑制することによって血小板産生を減少させる可能性がある。実際，モノクローナル抗体であるトシリズマブによる IL-6 阻害は血小板数の低下と関連している（トシリズマブの日本および米国添付文書）。

- リンパ球数減少は，特定のサイトカイン（IL-2，IL-7，IL-15）の阻害の結果生じる複雑な一連の相互作用に起因すると考えられており，これらのサイトカインのシグナル伝達は JAK1 を介して行われるため[10]，JAK1 選択的阻害剤の投与時にも認められると予測される。

- JAK 阻害によるヘモグロビンの変化は，JAK2 ホモ二量体を介したエリスロポエチンのシグナル伝達の阻害によるものと考えられている。臨床で選択性を維持している JAK1 阻害薬は，大部分の患者で顕著なヘモグロビン減少を引き起こすとは考えられない[22] 。

- 好中球数減少は，JAK2 ホモ二量体を介した顆粒球コロニー刺激因子もしくは顆粒球マクロファージコロニー刺激因子のシグナル伝達の阻害，または炎症の消失と関連している[10, 23]。臨床で選択性を維持する JAK1 阻害薬は，大部分の患者で臨床的に重大な好中球減少症を引き起こすとは考えられない[22]。

- 血小板数が減少した患者のうちのほとんどで、顕著なヘモグロビンまたは好中球の減少は認められなかったことから，臨床で JAK1 に対する相対的な選択性を維持する薬剤と一致している。

アブロシチニブの開発プログラムで観察された結果から，多くの患者に臨床有効用量を投与しても生化学的 JAK1 選択性が維持されることが示唆される。

- ヘモグロビンまたは好中球の集団レベルでの変化は認められなかった。

- 臨床的に意味のあるヘモグロビン低値が認められた被験者はごくわずかであり，好中球数が $1.0\times10^3/mm^3$ 未満であることが 2 回連続で確認された被験者はいなかった。

- JAK 阻害剤の間では，血液学的パラメータに対する影響または影響の程度は異なるものの，関節リウマチを適応とする JAK 阻害剤の添付文書では，一般にリンパ球絶対数が $0.5\times10^3/mm^3$ 未満，好中球絶対数が $1\times10^3/mm^3$ 未満およびヘモグロビンが 8 g/dL 未満の患者に投与を開始しないことが推奨されている（バリシチニブ，ウパダシチニブの日本および米国添付文書）。

第 2 相および第 3 相試験の治験実施計画書で，血小板数，ヘモグロビン，リンパ球数および好中球絶対数が低値の被験者は除外された。血小板，ヘモグロビン，リンパ球，および好中球に関連する再検査，モニタリング，および中止基準を治験実施計画書に事前に規定し，出血または感染などの臨床的後遺症に関連する数を上回る値を維持した。これらの閾値は第 3 相試験の

治験実施計画書間で統一した。第 2 相試験の治験実施計画書では，血小板数，ヘモグロビン，および好中球数の閾値が異なっていた（Table 47）。

- 治験中に 1 回でも低値が認められた場合は必要な再検査が実施された。
- モニタリング基準は低値が確認されたことを意味する。
- 治験中止基準の閾値は治験実施計画書に事前に規定されていた。

Table 47. Hematologic Retest, Monitoring, and Discontinuation Criteria

	Retest	Monitoring	Discontinuation
Platelets (10^3/mm^3)	<75[a] <100[b]	<75[a,c] <100[b,c]	<50[a,c] <75[b,c]
Hemoglobin (g/dL)	<9 or drops ≥2 below baseline[a] <11[b]	<9 or drops≥2 below baseline[a,c] <11[b,c]	<8 or a decrease >30% below baseline[a,c] <10[b,c]
Lymphocytes (10^3/mm^3)	<0.5		<0.5[c]
Neutrophils (10^3/mm^3)	<1[a] <2[b]	<1[a,c] <2[b,c]	< 0.5 [a,c] <1[b,c]

Source: Table 49; Table 50; Table 52; Table 54.
[a] Criteria for all studies in the pool except for B7451006.
[b] Criteria for B7451006
[c] Two sequential tests met the criteria.

2.1.5.2.1. 血小板数の変化

治験実施計画書に従い，アブロシチニブの第 2 相および第 3 相試験では，血小板数が基準範囲内の被験者を無作為に割り付けた。血小板数または機能に影響を及ぼす可能性がある薬剤を使用している被験者は除外した。

2.1.5.2.1.1. 本項の要約：血小板数の変化

- アブロシチニブの投与開始後，用量依存的な血小板数の減少が認められ，第 4 週の血小板数の中央値は最低値に達したものの，大部分の被験者では基準値下限（140×10^3/mm^3）を下回らなかった。その後，この集団の血小板数の中央値は増加し，第 12 週にはプラトーに達したが，ベースライン値を下回った。
- アブロシチニブの投与を受けた全被験者の 95%超で血小板値が 100×10^3/mm^3 を超えて維持された。9 例（0.3%）で 75×10^3/mm^3 未満が第 2 週から第 4 週の間に認められた。これらの被験者のうち，1 例に出血に関連する有害事象（軽度の挫傷）が発現した。血小板数低値が認められた 9 例のうち，2 例（0.1%）が事前に規定した第 3 相試験の中止基準（50×10^3/mm^3 未満を 2 回連続確認）に該当した。いずれもアブロシチニブ 200 mg QD 群であった。これらの被験者のいずれにも出血に関連する有害事象は認められなかった。

ほとんどの血小板数低値は 18 歳以上 65 歳未満の被験者で認められたが，血小板数が 75×10^3/mm^3 未満となった 65 歳以上の被験者の割合は，18 歳以上 65 歳未満の被験者に比べて高かった。血小板数が 75×10^3/mm^3 未満となった青少年被験者はいなかった。母集団モデリング解

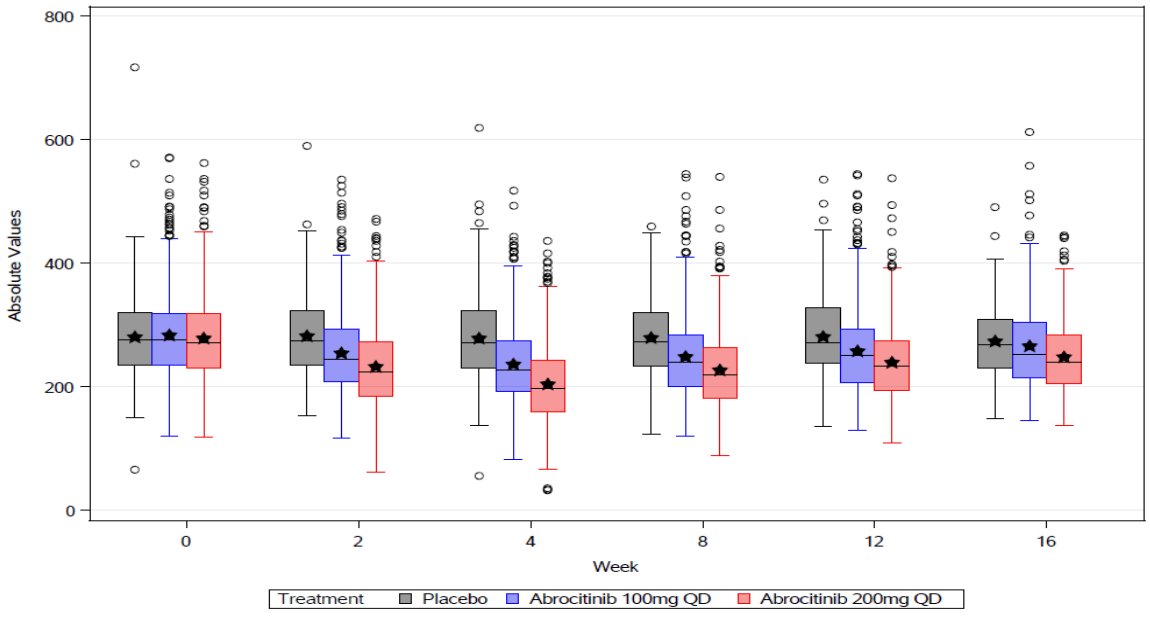
析では，ベースライン時の血小板数が少ないほど血小板数が大きく減少することが示され，年齢は血小板数が少ないことに対する予測因子であった（M5.3.4.2.1 PMAR-EQDD-B745d-DP4-963）。

2.1.5.2.1.2. 血小板数の経時的変化

本項では，更新主要併合データおよび全曝露併合データならびに乾癬患者を対象とした第 2 相試験（B7451005 試験）の経時的な変化のデータを示す。

更新主要併合データでは，血小板数のベースライン中央値はプラセボ群とアブロシチニブ群で同様であった（プラセボ群：276.0×10^3/mm^3，アブロシチニブ 100 mg QD 群：276.0×10^3/mm^3，アブロシチニブ 200 mg QD 群：271.0×10^3/mm^3）。アブロシチニブ群で用量依存的な減少が認められ，中央値は第 4 週に最低値に達したが（プラセボ群：271.0×10^3/mm^3，アブロシチニブ 100 mg QD 群：228.0×10^3/mm^3，アブロシチニブ 200 mg QD 群：197.0×10^3/mm^3），大部分の値は基準値下限（140×10^3/mm^3）を上回っていた（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.4.1.1，Figure 6）。その後，アブロシチニブ投与を継続したにもかかわらず，値はベースライン時に近づき，第 12 週でプラトーに達した（Figure 7）。第 3 ヵ月以降，血小板数中央値はベースライン未満のままであった（アブロシチニブ 100 mg QD 群：218.0～263.0×10^3/mm^3，200 mg QD 群：226.0～260.0×10^3/mm^3）（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.4.4.1.1）。

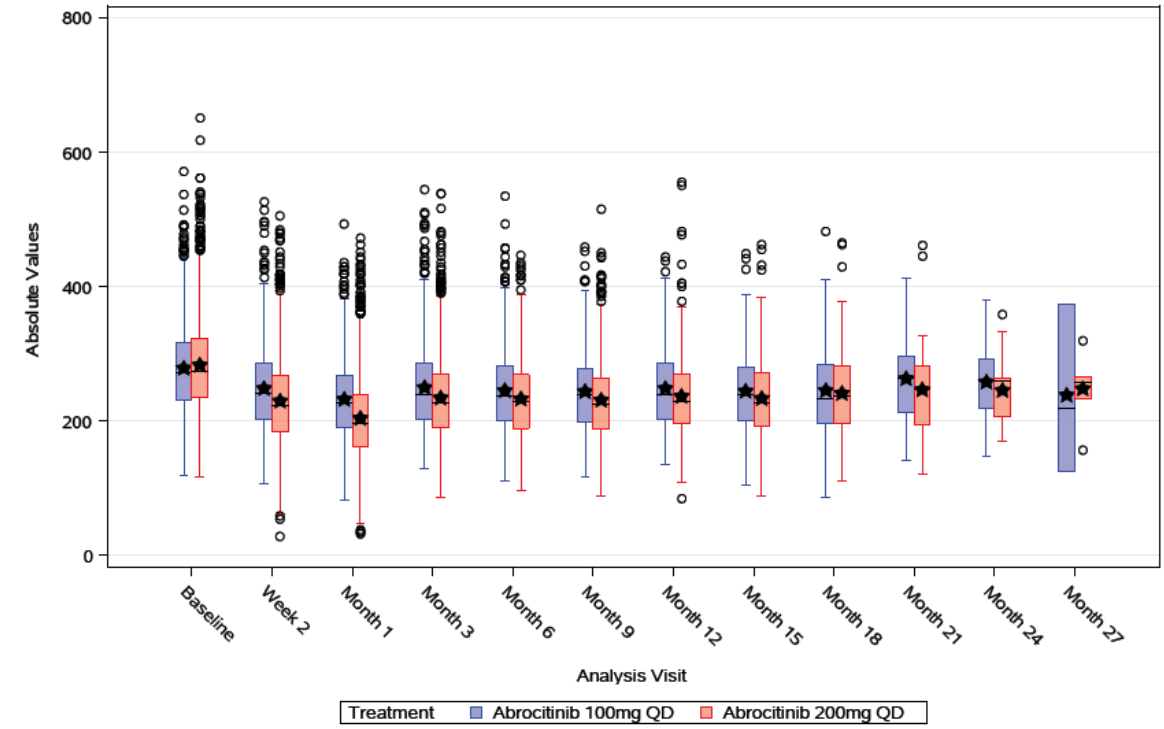
Figure 6. Box Plot of Platelet (10^3/mm^3) Data by Visit – Short Term Studies



Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Included data on study treatment or during lag time (28 days).
Circles represented outliers of individual subject values and stars represented mean.
Box plot provided Median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 13APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adlb_hem_f1 Date of Generation: 15APR2021 (22:12)

Source: M 5.3.5.3 SCS Figure STS.14.3.4.4.1.3

Figure 7. Box Plot of Platelet ($10^3/mm^3$) Data by Visit - All Exposure Pool

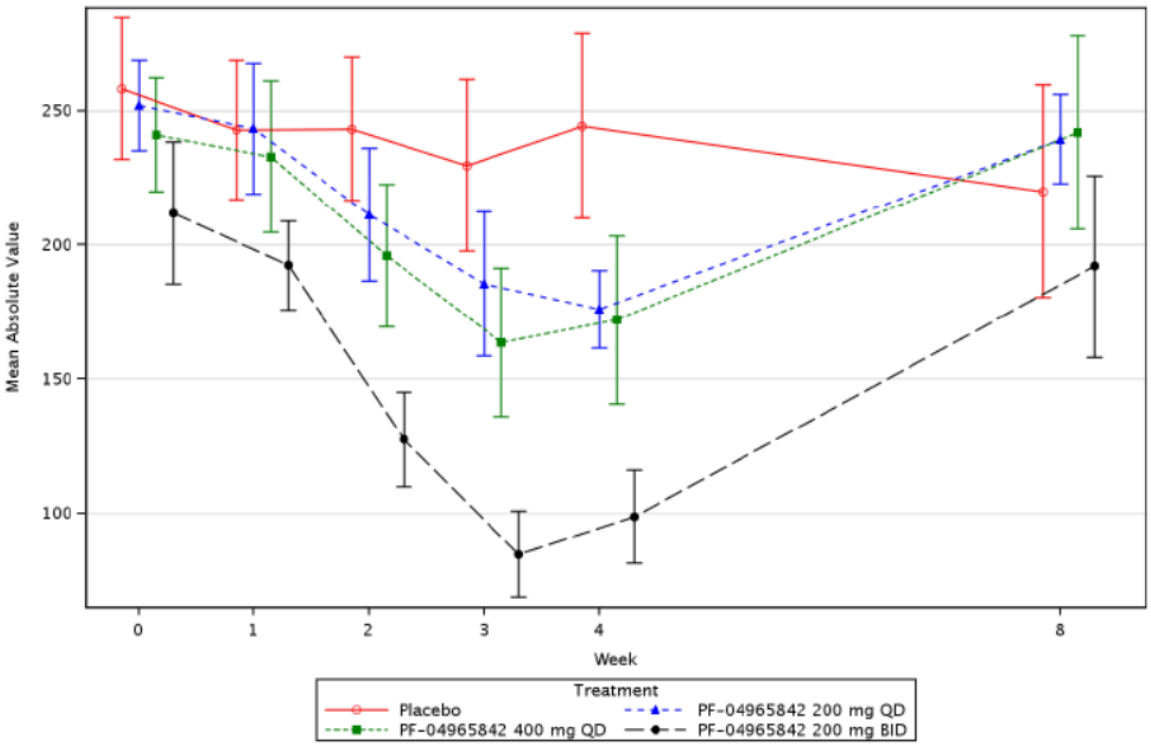


Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Included data on abrocitinib treatment or during lag time (28 days).
Circles represented outliers of individual subject values and stars represented mean.
Box plot provided Median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 28MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adlb_hem_f1 Date of Generation: 28MAY2020 (15:13)

Source: M 5.3.5.3 SCS Figure AEP.14.3.4.4.1.3

AD を対象とした臨床試験よりも高用量を投与した乾癬患者を対象とした第 2 相試験では，投与期間は 4 週間であり，血小板数は最低値に近い値を示した（Figure 8）。最も大きな減少を示したのは，アブロシチニブ 200 mg BID 群であった。血小板数は，治験薬の投与中止から 4 週間後の第 8 週にベースライン値に回復した。

Figure 8. Mean (90% CIs) Platelet Counts (Observed Case)



Source: Study B7451005 CSR Figure 41
Baseline is defined as last predose measurement.
BID = twice daily; CI = confidence interval; QD = once daily.

2.1.5.2.1.3. 血小板数の異常

更新主要併合データでは，全投与群の 95%超で投与期間を通じて血小板数 $100\times10^3/mm^3$ 以上が維持された（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.5.2）。更新主要併合データで，血小板数が $75\times10^3/mm^3/mm^3$ 未満の値が 1 回測定された被験者の割合は低く（プラセボ群 1 例，アブロシチニブ 200 mg QD 群 6 例），このうちアブロシチニブ群の 3 例で 2 回連続確認された。血小板数が $50\times10^3/mm^3$ 未満と確認された被験者はアブロシチニブ群の 1 例（0.1%）であった（Table 48）。有害事象としての血小板減少症は，アブロシチニブ 200 mg QD 群で報告された［10 例（1.5%），アブロシチニブ 100 mg QD 群およびプラセボ群では報告されなかった］（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.3）。

全曝露併合データでは，95%を超える被験者で $100\times10^3/mm^3$ 以上の血小板数が維持されていた（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.4.5.2）。この併合集団では，20 例（0.7%）で $75\times10^3/mm^3$ 未満の値が 1 回は測定され，そのほぼ半数（9 例，0.3%）で 2 回連続した検査でこの値が確認された。$50\times10^3/mm^3$ 未満の値が確認されたアブロシチニブ 200 mg QD 群の 2 例（主要併合データの 1 例を含む）は，治験実施計画書に従って中止する必要があった（Table 49）。中止した 2 例を含むすべての血小板数 $75\times10^3/mm^3$ 未満は，投与 1 ヵ月以内に認められた（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.4.2.1.3）。

中止基準に該当した被験者の簡潔な叙述を 2.1.5.2.5 項に示す。被験者 B7451014/12124002 はブラジルの 42 歳白人女性であり，医学的に重要な事象と判断された血小板減少症の重篤な有害事象を発現した。被験者 B7451012/10471003 は 82 歳の男性で，血小板数およびリンパ球数に関する中止基準に抵触した。

Table 48. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Platelets - Short Term Studies

	Placebo N n (%)	Abrocitinib 100mg QD N n (%)	Abrocitinib 200mg QD N n (%)	All Abrocitinib N n (%)
Retest Criteria (Single Value)				
Platelets (10^3/mm^3) [1] < 75	377 1 (0.3)	639 0	622 6 (1.0)	1261 6 (0.5)
Platelets (10^3/mm^3) [2] < 100	56 1 (1.8)	55 0	55 1 (1.8)	110 1 (0.9)
Monitoring Criteria (Confirmed Value)				
Platelets (10^3/mm^3) [1] < 75 [3]	377 0	639 0	622 3 (0.5)	1261 3 (0.2)
Platelets (10^3/mm^3) [2] < 100 [3]	56 1 (1.8)	55 0	55 1 (1.8)	110 1 (0.9)
Discontinuation Criteria (Confirmed Value)				
Platelets (10^3/mm^3) [1] < 50 [3]	377 0	639 0	622 1 (0.2)	1261 1 (0.1)
Platelets (10^3/mm^3) [2] < 75 [3]	56 1 (1.8)	55 0	55 1 (1.8)	110 1 (0.9)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Included data on study treatment or during lag time (28 days).
[1] Criteria for all studies in the pool except for B7451006.
[2] Criteria for B7451006.
[3] Two sequential tests met the criteria.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 13APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adlb_plate_s Date of Generation: 23APR2021 (01:17)
Table STS.14.3.4.2.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 49. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Platelets - All Exposure Pool

	Abrocitinib 100mg QD N n (%)	Abrocitinib 200mg QD N n (%)	All Abrocitinib N n (%)
Retest Criteria (Single Value)			
Platelets (10^3/mm^3) [1] < 75	820 0	1898 19 (1.0)	2718 19 (0.7)
Platelets (10^3/mm^3) [2] < 100	55 0	55 1 (1.8)	110 1 (0.9)
Monitoring Criteria (Confirmed Value)			
Platelets (10^3/mm^3) [1] < 75 [3]	820 0	1898 9 (0.5)	2718 9 (0.3)
Platelets (10^3/mm^3) [2] < 100 [3]	55 0	55 1 (1.8)	110 1 (0.9)
Discontinuation Criteria (Confirmed Value)			
Platelets (10^3/mm^3) [1] < 50 [3]	820 0	1898 2 (0.1)	2718 2 (0.1)
Platelets (10^3/mm^3) [2] < 75 [3]	55 0	55 1 (1.8)	110 1 (0.9)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Included data on abrocitinib treatment or during lag time (28 days).
[1] Criteria for all studies in the pool except for B7451006.
[2] Criteria for B7451006.
[3] Two sequential tests met the criteria.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 28MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adlb_plate_s Date of Generation: 28MAY2020 (21:28)
Table AEP.14.3.4.2.1.1 is for Pfizer internal use.

日本人集団

更新主要併合データおよび全曝露併合データのいずれも，再検査，モニタリングまたは中止の基準に該当した被験者はいなかった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.2.1.1.j および Table AEP.14.3.4.2.1.1.j）。

2.1.5.2.1.4. 出血事象の評価

全曝露併合データ全体で，血小板数が 2 回連続して 75/mm^3 未満と 確認された 9 例のうち 1 例（B7451014/11924006）に出血に関連する事象（軽度の挫傷）が発現した（M5.3.5.3 SCS Table AEP.16.2.7.1.1）。血小板数が 2 回連続して 50×10^3/mm^3 未満と確認された（中止基準）2 例では，いずれも出血に関連する有害事象は認められなかった。他に出血の徴候はなかった。

出血（臨床検査値を除く）SMQ で有害事象を報告した被験者の一部では，基準値下限（$140\times10^3/mm^3$）未満の値が認められた（M5.3.5.3 SCS Table AEP.16.2.7.1.3）。詳細を以下に示した。重篤または高度の事象はなく，投与中止に至った事象は紫斑の 1 例であった。

- 被験者 B7451012/10761010，アブロシチニブ 200 mg QD：37 歳白人女性であり，非重篤な軽度の**鼻出血**（報告者の用語：血のにじんだ鼻粘液）の有害事象が認められた。 本事象は第 19 日に発現した。第 15 日（4 日前）の血小板数は $134\times10^3/mm^3$ であった。第 29 日の血小板数は $108\times10^3/mm^3$ であった。治験期間終了時点で本事象は軽快しており，事象に伴う投与量の変更はなかった。

- 被験者 B7451013/10023005，アブロシチニブ 200 mg QD：31 歳のアジア人女性であり，**尿中血陽性**（報告者の用語：尿潜血+1）の非重篤な軽度の有害事象が認められた。本事象は第 57 日に発現した。発現当日の血小板数は $126\times10^3/mm^3$ であった。第 84 日の血小板数は $122\times10^3/mm^3$ であった。被験者は第 116 日に本事象から回復し，事象に伴う治験薬の変更はなかった。

- 被験者 B7451014/11304003，アブロシチニブ 200 mg QD： 59 歳のアジア人女性で，第 52 日に非重篤な軽度の有害事象の**結膜出血**（報告者の用語：結膜出血）を発現した。事象発現前の血小板数は，第 28 日 $124\times10^3/mm^3$ であり，事象発現中の第 56 日には $222\times10^3/mm^3$ であった。被験者は第 62 日に本事象から回復し，本事象に対する用量変更はなかった。

- 被験者 B7451014/12464005，アブロシチニブ 200 mg QD：34 歳白人男性で，第 64 日に非重篤な中等度の有害事象として**鼻出血**（報告者の用語：鼻出血）を発現し，同日に回復した。さらに，本被験者は第 61 日に非重篤な中等度の有害事象として紫斑（出血性発疹）を報告した。被験者は第 66 日に本事象から回復した。第 57 日の血小板数は $94\times10^3/mm^3$，第 63 日の血小板数は $133\times10^3/mm^3$，第 91 日では $181\times10^3/mm^3$ であった。紫斑のため治験薬の投与は中止された。

- 被験者 B7451014/13064001，アブロシチニブ 200 mg QD：52 歳のアジア人男性で，第 88 日に非重篤な軽度の有害事象として血尿（報告者の用語：血尿症）を発現したが，未回復であった。第 58 日の事象発現前の血小板数は $138\times10^3/mm^3$ であり，事象発現日の血小板数は $162\times10^3/mm^3$ であった。 本事象に対する用量変更は行われず，この事象以外の出血エピソードは発現しなかった。

2.1.5.2.1.5. 血小板変化のリスク因子

部分集団解析で特定されたリスク因子は 65 歳以上であった。母集団モデリング解析では，ベースライン時の血小板数が少ないことおよび高齢であることがリスク因子として特定された。

2.1.5.2.1.5.1. 血小板の変化に関する部分集団解析

年齢は血小板数低値の最も重要なリスク因子であった。全曝露併合データでは，血小板数が $75\times10^3/mm^3$ 未満となった 65 歳以上の被験者が 1 回および 2 回以上連続して確認された割合（それぞれ 3.1%および 1.6%）は，18 歳以上 65 歳未満のそれぞれの被験者（それぞれ 0.7%および

0.3%）に比べて高かった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.4.2.1.2.1）。血小板数が $75\times10^3/mm^3$ 未満となった青少年被験者はいなかった。

2.1.5.2.1.5.2. 母集団薬物動態/薬力学モデリングの要約

本項では，アブロシチニブ投与後の血小板の経時的推移に関する PK/PD モデリングの結果を簡潔に要約する。完全な報告書は M5.3.4.2.1 PMAR-EQDD-B745d-DP4-963 に含めた。

アブロシチニブ投与後の血小板の推移は，新たに産生された血小板（網状血小板と定義），循環血中の網状赤血球数およびそれらの成熟に対するアブロシチニブの影響，成熟した循環血中の血小板の血小板産生能に対するフィードバック機構を定量するセミメカニスティックモデルにより適切に記述された。血小板数の減少は一過性であり，アブロシチニブの継続投与から 24 日後に最低値に達し，血小板増殖に対する最大影響の 32%が 12 週間後に消失した。

解析対象集団の典型的な患者（白人，30 歳，男性，AD 患者，体重 70 kg，ベースライン血小板数 $270\times10^3/\mu L$）について，12 週間アブロシチニブを投与したところ，ベースラインからの血小板数の正味の減少率は 13.7%（アブロシチニブ 100 mg QD 群）および 15.8%（200 mg QD 群）と予測された。グレード 1 の血小板減少症（$75\times10^3/\mu L$ 超～$150\times100/\mu L$ 以下）の発現頻度は，100 mg QD 群および 200 mg QD 群で，血小板数が最低値時でそれぞれ 7%および 8.5%，第 12 週でそれぞれ 0.8%および 0.2%であった。典型的な患者に血小板減少症がより高いグレード（グレード 2，3，4）で認められる確率は約 0%であった。

ベースライン時の白血球低値，男性，高齢，ベースライン時のヘマトクリット高値，病型はすべて，ベースライン時の血小板数低値の有意な予測因子であった。ベースライン時の血小板数が少ない（$170\times10^3/\mu L$ および $220\times10^3/\mu L$）被験者では，12 週間後の正味の血小板減少率が高いことが示され（それぞれ 26.2%および 21.2%），アブロシチニブ 200 mg QD 投与後の最低値においてグレード 1（それぞれ 76.2%および 53.4%）およびグレード 2（50×10^3～$75\times10^3/mL$）の血小板減少症（それぞれ 16.3%および 0.5%）が高い確率で認められた。グレード 3 およびグレード 4 の血小板減少症の確率は 3%未満であった。

2.1.5.2.1.6. 血小板数の変化：Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）

申請時のカットオフ（2020 年 4 月 22 日）より後に新たに報告された $75\times10^3/mm^3$ 未満または $50\times10^3/mm^3$ 未満の値が 2 回連続確認された被験者はいなかった（M5.3.5.3 Safety Update 2.1.5.4.1 項）。

2.1.5.2.2. リンパ球数の変化

2.1.5.2.2.1. 本項の要約：リンパ球数の変化

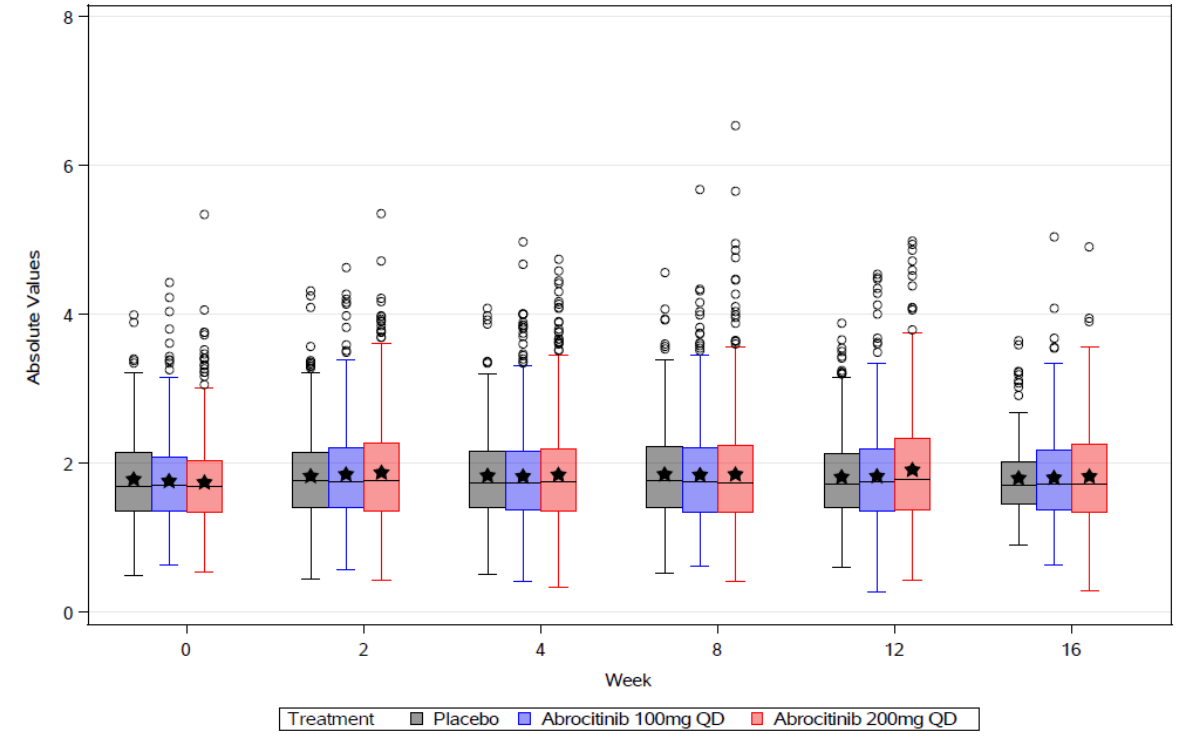
- リンパ球絶対数には，アブロシチニブ投与に伴う経時的変化は認められなかった。
- リンパ球減少症の中止基準（$0.5\times10^3/mm^3$ 未満が 2 回連続確認された）に該当した被験者が 4 例認められた。これらの被験者はすべて 65 歳を超えており，4 例中 3 例では投与開始後数週間以内に減少が確認された。

アブロシチニブの第 2 相および第 3 相試験には，治験実施計画書の組み入れ基準を満たし，規定されたリンパ球数の基準範囲をスクリーニング時に満たす被験者が組み入れられた。

2.1.5.2.2.2. リンパ球数の経時的変化

更新主要併合データの，リンパ球絶対数のベースライン中央値はプラセボ群（1.690×10³/mm³），アブロシチニブ 100 mg QD 群（1.710×10³/mm³），200 mg QD 群（1.690×10³/mm³）で同様であった。第 12～16 週の中央値に意味のある変化は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.4.1.1）。また，長期投与期間の解析では，全曝露併合データにおいて，中央値の傾向に経時的な変化は認められなかった（Figure 10）。

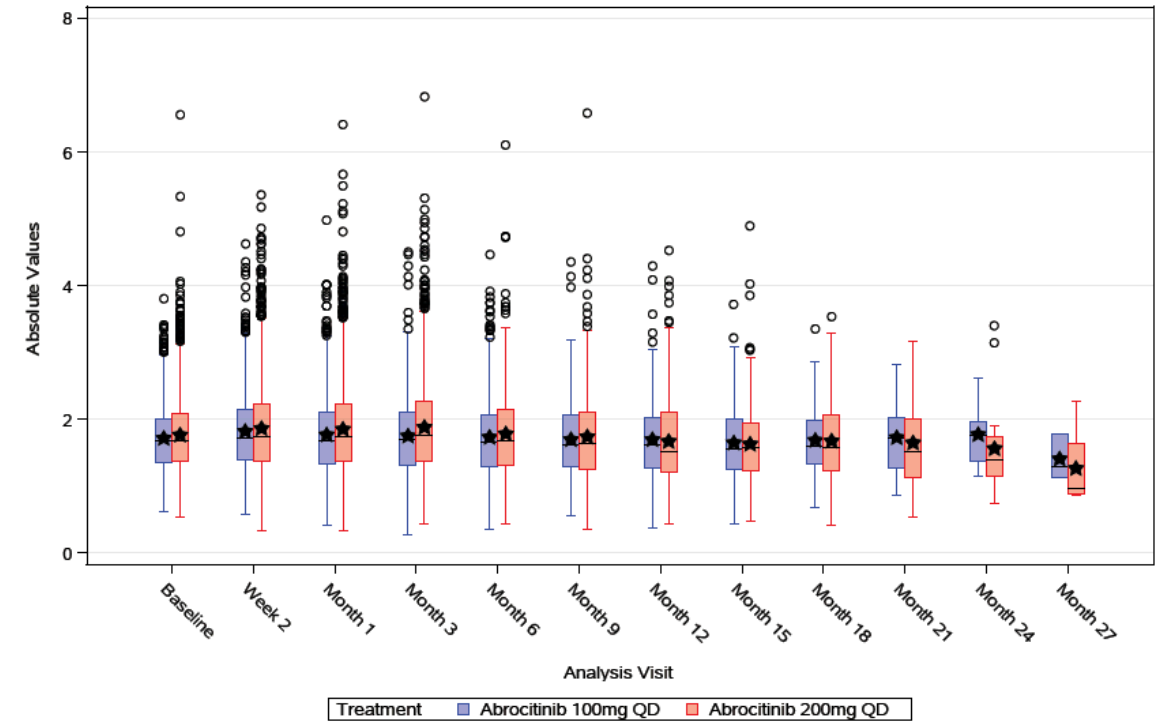
Figure 9. Box Plot of Lymphocyte Count ($10^3/mm^3$) by Visit – Short Term Studies



Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Included data on study treatment or during lag time (28 days).
Circles represented outliers of individual subject values and stars represented mean.
Box plot provided Median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 13APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adlb_hem_f1 Date of Generation: 15APR2021 (22:12)

Source: M 5.3.5.3 SCS Figure STS.14.3.4.4.1.3

Figure 10. Box Plot of Lymphocyte Count ($10^3/mm^3$) by Visit – All Exposure Pool



Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Included data on abrocitinib treatment or during lag time (28 days).
Circles represented outliers of individual subject values and stars represented mean.
Box plot provided Median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 28MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adlb_hem_f1 Date of Generation: 28MAY2020 (15:13)

Source: M 5.3.5.3 SCS Figure AEP.14.3.4.4.1.3

2.1.5.2.2.3. リンパ球絶対数の異常

更新主要併合データで，全アブロシチニブ群の約 80%の被験者が投与期間を通じてリンパ球絶対数 $1.0\times10^3/mm^3$ 以上を維持した。リンパ球絶対数 $1.0\times10^3/mm^3$ 未満が認められた被験者の割合は，プラセボ群（9.7%）と比較して，アブロシチニブ 100 mg QD 群（16.4%）およびアブロシチニブ 200 mg QD 群（18.6%）で高かった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.5.4）。リンパ球の絶対数 $0.5\times10^3/mm^3$ 未満が確認され，治験実施計画書に規定した中止基準（リンパ球絶対数< $0.5\times10^3/mm^3$ を 2 回連続確認）に該当した被験者はアブロシチニブ 200 mg QD 群で 2 例（0.3%）であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.2.3.1）。本事象による投与中止は第 2 週および第 4 週に発生した（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.2.3.3）。リンパ球減少症の有害事象は，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の各 1 例（0.1%）で報告され，プラセボ群では報告されなかった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.3）。

全曝露併合データでは，被験者の約 75%で投与期間を通じてリンパ球絶対数が $1.0\times10^3/mm^3$ 以上であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.4.5.4）。更新主要併合データの 2 例を含む 4 例（0.2%）がリンパ球絶対数 $0.5\times10^3/mm^3$ 未満で治験実施計画書に規定した中止基準に該当した。いずれもアブロシチニブ 200 mg QD 群であった（Table 50）。

中止基準に該当した被験者の簡潔な叙述を 2.1.5.2.5 項に示す。

- これらの被験者はすべて 65 歳以上であった。
- 2 例は血小板数低値を合併していた。
- 4 例中 3 例では，投与 4 週前後でリンパ球絶対数の低値が認められた。そのうち 1 例は第 252 日にリンパ球絶対数低値であり，ベースライン時に血小板数低値であった。

Table 50. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Meeting Retest and Discontinuation Criteria for Lymphocytes - All Exposure Pool

	Abrocitinib 100mg QD N n (%)	Abrocitinib 200mg QD N n (%)	All Abrocitinib N n (%)
Retest Criteria (Single Value)			
Lymphocytes (10^3/mm^3) < 0.5	877 10 (1.1)	1955 21 (1.1)	2832 31 (1.1)
Discontinuation Criteria (Confirmed Value)			
Lymphocytes (10^3/mm^3) < 0.5 [1]	877 0	1955 4 (0.2)	2832 4 (0.1)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Included data on abrocitinib treatment or during lag time (28 days).
[1] Two sequential tests met the criteria.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 28MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adlb_lymph_s Date of Generation: 28MAY2020 (19:50)
Table AEP.14.3.4.2.3.1 is for Pfizer internal use.

日本人集団

更新主要併合データおよび全曝露併合データのでは再検査および中止基準に合致した被験者はいなかった（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table STS.14.3.4.2.3.1.j および Table AEP.14.3.4.2.3.1.j）。

2.1.5.2.2.4. リンパ球の変化に関連するリスク因子

リンパ球数のモニタリングおよび中止基準を満たした被験者の割合は低く，部分集団間での比較は困難であるものの，年齢はリンパ球絶対数低値のリスク因子であることが示唆された。全曝露併合データでは，ほとんどのリンパ球絶対数 $0.5\times10^3/mm^3$ 未満は 18～65 歳未満（20 例，0.9%）で生じたが，部分集団別では 65 歳以上の被験者の集団で割合が高かった（10 例，6.9%）（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.4.2.3.2.1）。リンパ球絶対数 $0.5\times10^3/mm^3$ 未満が 2 回連続

で確認された 4 例すべてが 65 歳以上であった（2.8%）。高齢であることは，総リンパ球の割合および T 細胞および B 細胞の絶対数の減少と関連している[24]。

2.1.5.2.2.5. リンパ球サブセットの経時的変化

B7451029 試験では，リンパ球サブセットデータ［総 T 細胞（CD3+），CD4+ T 細胞（CD3+，CD4+），CD8+ T 細胞（CD3+，CD8+），NK 細胞（CD3+，CD16+，CD56+），B 細胞（CD3+，CD19+）］を収集した。これらの変化の臨床的意味は不明である。

- CD4：変化率に一貫した傾向は投与群間（プラセボ，アブロシチニブ 100 mg QD，アブロシチニブ 200 mg QD，デュピルマブ）でも経時的にも，認められなかった（B7451029 試験総括報告書 Table 14.3.4.1.4.3）。ほとんどの時点で，すべての群で変化率が増加した。絶対値の四分位範囲は，各時点で群間で大きく重なっていた（B7451029 試験総括報告書 Table 14.3.4.1.4.1）。

- CD8：変化率に一貫した傾向は投与群間（プラセボ，アブロシチニブ 100 mg QD，アブロシチニブ 200 mg QD，デュピルマブ）でも経時的にも，認められなかった（B7451029 試験総括報告書 Table 14.3.4.1.4.3）。四分位範囲は各時点で群間で大きく重なっており，増加または減少傾向は認められなかった（B7451029 試験総括報告書 Table 14.3.4.1.4.1）。

- T 細胞：変化率に一貫した傾向は投与群間（プラセボ群，アブロシチニブ 100 mg QD 群，アブロシチニブ 200 mg QD 群，デュピルマブ群）または経時的に認められなかった（B7451029 試験総括報告書 Table14.3.4.1.4.3）。四分位範囲は各時点で群間で大きく重なっており，増加または減少傾向は認められなかった。

- B 細胞：B 細胞の割合は，対照群（プラセボ群の中央値：3.31～11.65，デュピルマブ群の中央値：9.27～11.93）と比較して，アブロシチニブ群では第 4 週から用量依存的に増加し，第 16 週まで増加したままであった（アブロシチニブ 100 mg QD 群の中央値：25.66～29.20，アブロシチニブ 200 mg QD 群の中央値：40.07～45.30）（B7451029 試験総括報告書 Table14.3.4.1.4.3）。

- NK 細胞：アブロシチニブ群では NK 細胞の割合が第 4 週から低下し，第 16 週まで低下したままであった（アブロシチニブ 100 mg QD 群の中央値：-26.36～-19.88，アブロシチニブ 200 mg QD 群の中央値：-32.93～-22.14，対照群プラセボ群中央値は-3.30～5.00，対照群デュピルマブ群の中央値：3.16～11.15）（B7451029 試験総括報告書 Table 14.3.4.1.4.3）。

2.1.5.2.2.6. リンパ球数の変化：Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）

申請時のカットオフ（2020 年 4 月 22 日）より後に新たに中止基準に該当した（$0.5\times10^3/mm^3$ 未満の値が 2 回連続確認された）被験者は 1 例（アブロシチニブ 200 mg QD 群）認められた（M5.3.5.3 Safety Update 2.1.5.4.2 項）。この被験者の簡潔な叙述は M5.3.5.3 Safety Update 2.1.5.4.2 項に示した。

2.1.5.2.3. 好中球数の変化

2.1.5.2.3.1. 本項の要約：好中球数の変化

- 中央値に意味のある経時変化はなかった。

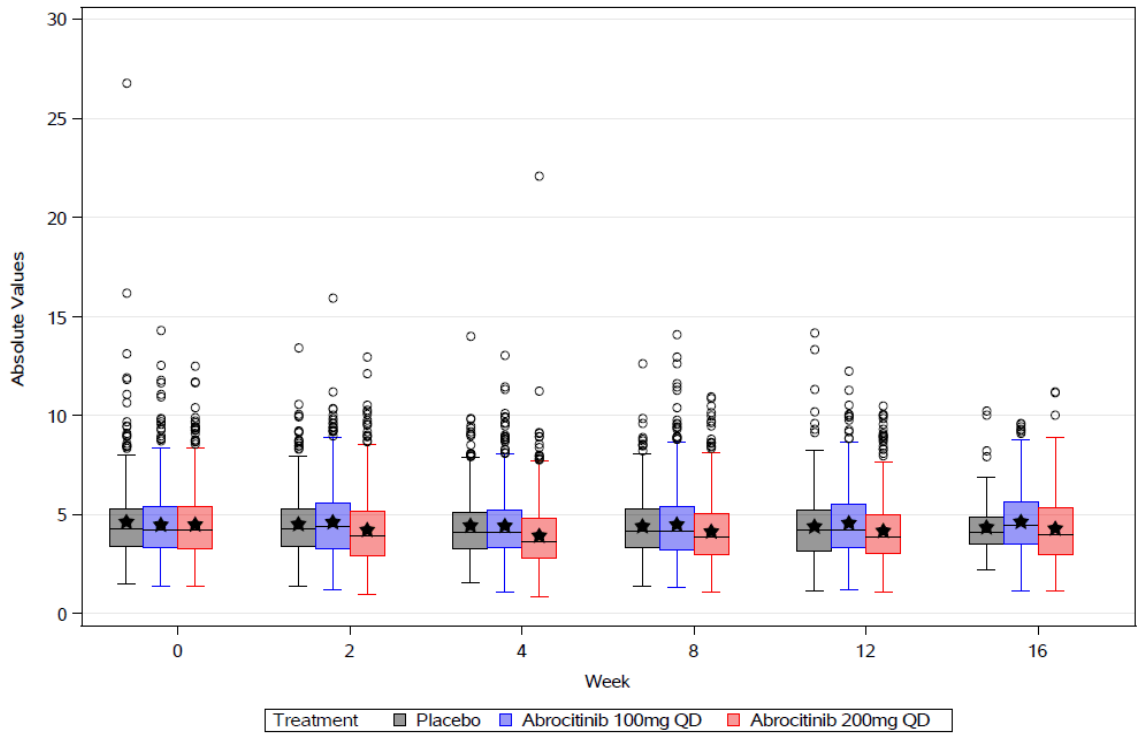
- 好中球数が $2.0\times10^3/mm^3$ 未満であった被験者に関して用量依存性が認められたが，臨床的に意味のある中止の基準（好中球絶対数：$1.0\times10^3/mm^3$ を 2 回連続確認）に該当した被験者はいなかった。

治験実施計画書に従い，好中球数が基準範囲内の被験者が第 2 相および第 3 相試験に組み入れられた。

2.1.5.2.3.2. 好中球数の経時的変化

更新主要併合データでは，ベースライン時の好中球絶対数の中央値は，プラセボ群（$4.260\times10^3/mm^3$），アブロシチニブ 100 mg QD 群（$4.240\times10^3/mm^3$），アブロシチニブ 200 mg QD 群（$4.235\times10^3/mm^3$）間で同様であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.4.1.1）。いずれの群でも，12～16 週間の期間を通じて中央値に意味のある変化は認められなかった（Figure 11）。全曝露併合データを用いた長期投与期間の解析では中心傾向の指標に経時的な変化は認められなかった（Figure 12）。

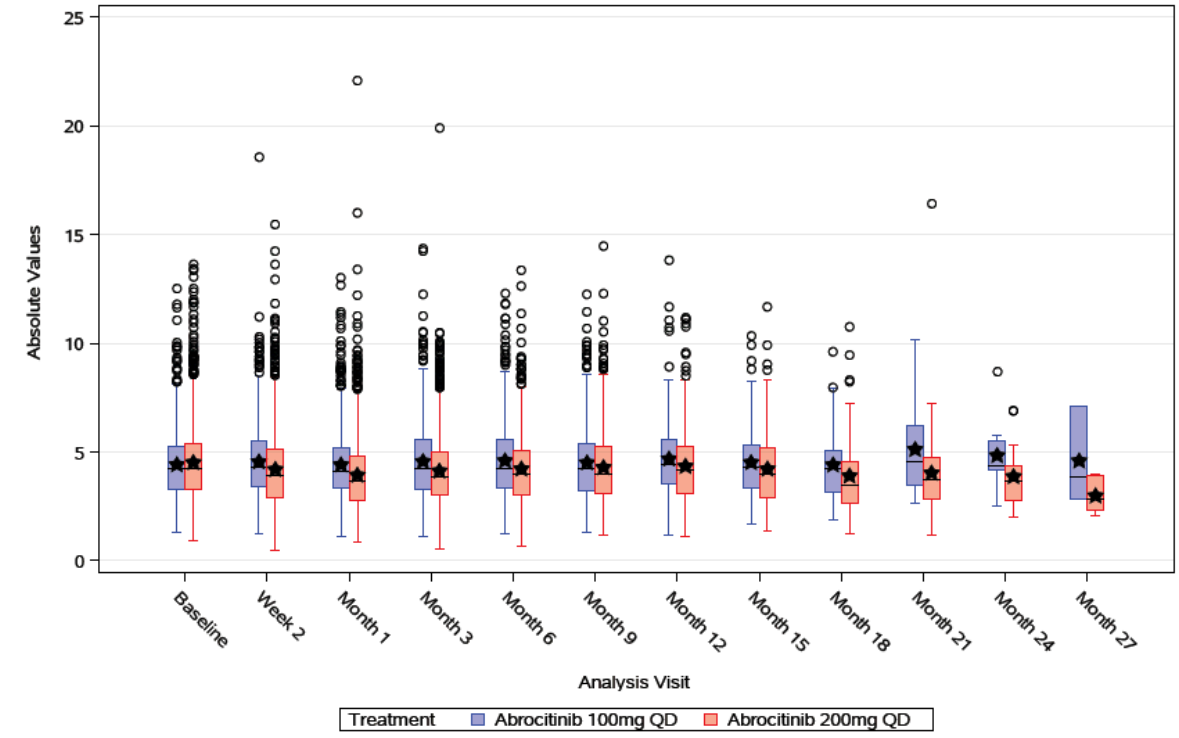
Figure 11. Box Plot of Neutrophil Count ($10^3/mm^3$) by Visit – Short Term Studies



Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Included data on study treatment or during lag time (28 days).
Circles represented outliers of individual subject values and stars represented mean.
Box plot provided Median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 13APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adlb_hem_f1 Date of Generation: 15APR2021 (22:12)

Source: M 5.3.5.3 SCS Figure STS.14.3.4.4.1.3

Figure 12. Box Plot of Neutrophil Count ($10^3/mm^3$) by Visit – All Exposure Pool



Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Included data on abrocitinib treatment or during lag time (28 days).
Circles represented outliers of individual subject values and stars represented mean.
Box plot provided Median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 28MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adlb_hem_f1 Date of Generation: 28MAY2020 (15:13)

Source: M 5.3.5.3 SCS Figure AEP.14.3.4.4.1.3

2.1.5.2.3.3. 好中球絶対数の異常

更新主要併合データでは，好中球絶対数が $2\times10^3/mm^3$ 未満の被験者に関して用量依存性が認められたが，プラセボ群およびアブロシチニブ群の 95%を上回る被験者で投与期間を通じて好中球絶対数 $1.0\times10^3/mm^3$ 以上であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.5.3）。好中球絶対数が $1.0\times10^3/mm^3$ 未満を 2 回連続確認された被験者はいなかった（Table 51）。全曝露併合データでも，好中球絶対数が $1.0\times10^3/mm^3$ 未満と 2 回連続確認された被験者はいなかった（Table 52）。好中球絶対数が $1.0\times10^3/mm^3$ 未満を 1 回確認された被験者 12 例（0.4%）のうち，9 例では投与開始後 2～4 週間に好中球減少症が発現していた（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.4.2.4.3）。

Table 51. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Neutrophils - Short Term Studies

	Placebo N n (%)	Abrocitinib 100mg QD N n (%)	Abrocitinib 200mg QD N n (%)	All Abrocitinib N n (%)
Retest Criteria (Single Value)				
Neutrophils (10^3/mm^3) [1] < 1	378 1 (0.3)	641 0	623 2 (0.3)	1264 2 (0.2)
Neutrophils (10^3/mm^3) [2] < 2	56 2 (3.6)	55 5 (9.1)	55 11 (20.0)	110 16 (14.5)
Monitoring Criteria (Confirmed Value)				
Neutrophils (10^3/mm^3) [1] < 1 [3]	378 0	641 0	623 0	1264 0
Neutrophils (10^3/mm^3) [2] < 2 [3]	56 0	55 0	55 6 (10.9)	110 6 (5.5)
Discontinuation Criteria (Confirmed Value)				
Neutrophils (10^3/mm^3) [1] < 0.5 [3]	378 0	641 0	623 0	1264 0
Neutrophils (10^3/mm^3) [2] < 1 [3]	56 0	55 0	55 0	110 0

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036

Included data on study treatment or during lag time (28 days).

[1] Criteria for all studies in the pool except for B7451006.

[2] Criteria for B7451006.

[3] Two sequential tests met the criteria.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 13APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adlb_neutr_s Date of Generation: 23APR2021 (01:17)

Table STS.14.3.4.2.4.1 is for Pfizer internal use.

Table 52. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Neutrophils - All Exposure Pool

	Abrocitinib 100mg QD N n (%)	Abrocitinib 200mg QD N n (%)	All Abrocitinib N n (%)
Retest Criteria (Single Value)			
Neutrophils (10^3/mm^3) [1] < 1	822 1 (0.1)	1900 11 (0.6)	2722 12 (0.4)
Neutrophils (10^3/mm^3) [2] < 2	55 5 (9.1)	55 11 (20.0)	110 16 (14.5)
Monitoring Criteria (Confirmed Value)			
Neutrophils (10^3/mm^3) [1] < 1 [3]	822 0	1900 0	2722 0
Neutrophils (10^3/mm^3) [2] < 2 [3]	55 0	55 6 (10.9)	110 6 (5.5)
Discontinuation Criteria (Confirmed Value)			
Neutrophils (10^3/mm^3) [1] < 0.5 [3]	822 0	1900 0	2722 0
Neutrophils (10^3/mm^3) [2] < 1 [3]	55 0	55 0	110 0

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Included data on abrocitinib treatment or during lag time (28 days).
[1] Criteria for all studies in the pool except for B7451006.
[2] Criteria for B7451006.
[3] Two sequential tests met the criteria.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 28MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adlb_neutr_s Date of Generation: 28MAY2020 (20:31)
Table AEP.14.3.4.2.4.1 is for Pfizer internal use.

日本人集団

更新主要併合データおよび全曝露併合データでは再検査，モニタリングまたは中止の基準に該当した被験者はいなかった（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table STS.14.3.4.2.4.1.j および Table AEP.14.3.4.2.4.1.j）。

2.1.5.2.3.4. 好中球数変化のリスク因子

モニタリングおよび中止基準に該当した被験者の割合が低かったため，リスク因子の意味のある評価は行えなかった（Table 52）。

2.1.5.2.3.5. 好中球数の変化：Full **Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）**

申請時のカットオフ（2020 年 4 月 22 日）より後に新たに報告された $1.0\times10^3/mm^3$ 未満の値が 2 回連続確認された被験者はいなかった（M5.3.5.3 Safety Update 2.1.5.4.3 項）。

2.1.5.2.4. ヘモグロビンの変化

2.1.5.2.4.1. 本項の要約：ヘモグロビンの変化

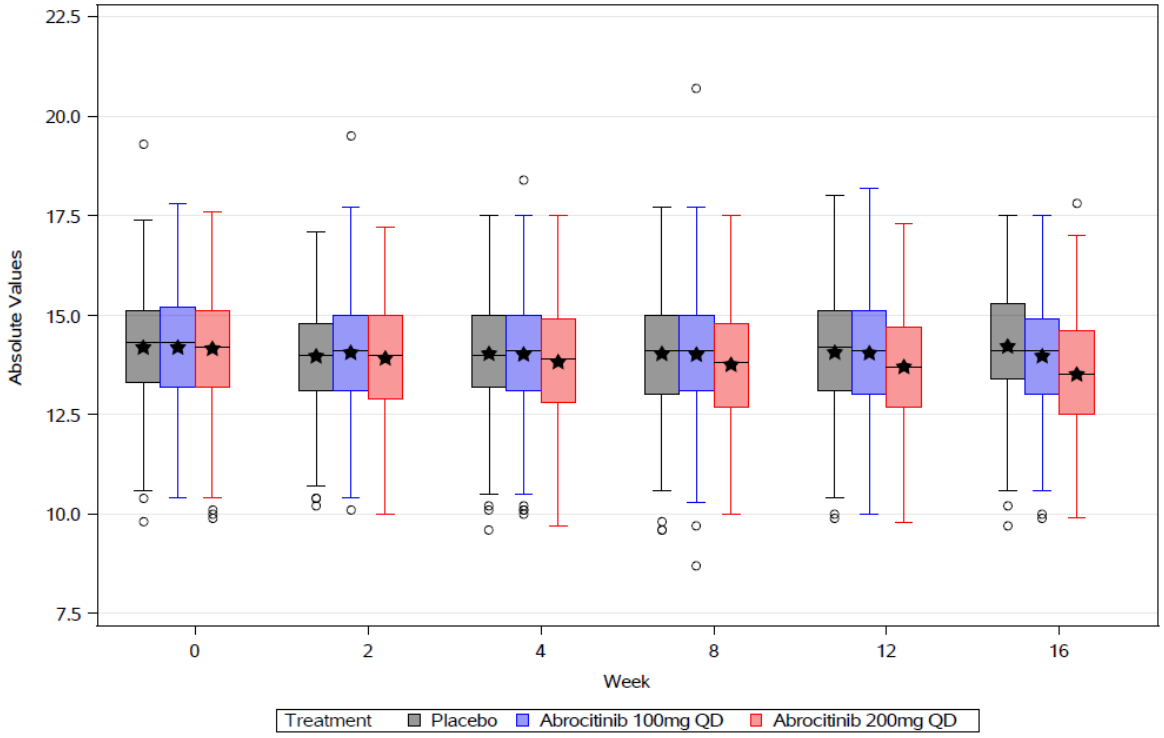
- 投与開始後数週間で網状赤血球数が減少したが，ヘモグロビンの中央値に経時的な変化はなかった。
- 投与を受けた全被験者のうち，66 歳の被験者（0.1%未満）がヘモグロビン値の中止基準（8 g/dL 未満を 2 回連続確認）に該当した。

2.1.5.2.4.2. ヘモグロビンおよび網状赤血球数の経時的変化

ヘモグロビンの経時変化

更新主要併合データでは，ベースライン時のヘモグロビンの中央値は，プラセボ群（14.30 g/dL）とアブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群（14.30 g/dL および 14.20 g/dL）で同様であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.4.1.1）。中央値に意味のある経時変化はなかった（Figure 13）。ベースラインから最終評価時までの変化量の中央値は，プラセボ群（-0.10 g/dL），アブロシチニブ 100 mg QD 群（-0.10 g/dL）およびアブロシチニブ 200 mg QD 群（-0.50 g/dL）で同様であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.4.1.2）。また，全曝露併合データを用いた長期投与期間の解析でも，中央値に経時的な変化は認められなかった（Figure 14）。

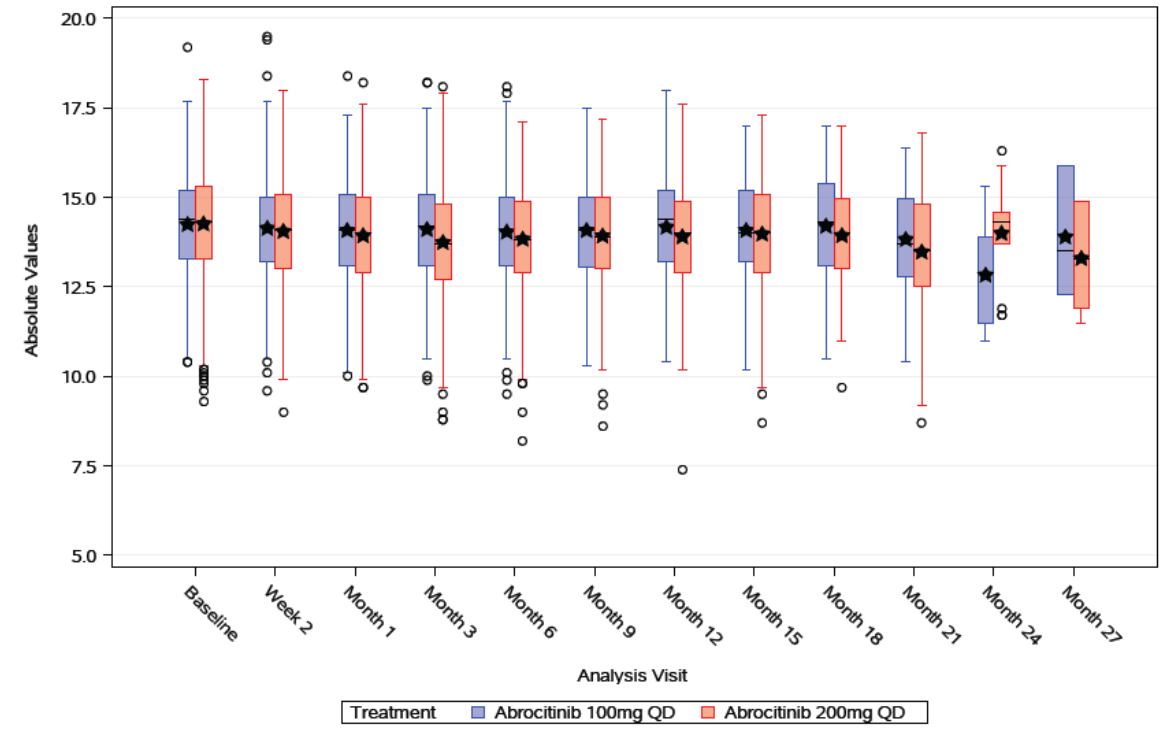
Figure 13. Box Plot of Hemoglobin (g/dL) Data by Visit – Short Term Studies



Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Included data on study treatment or during lag time (28 days).
Circles represented outliers of individual subject values and stars represented mean.
Box plot provided Median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 13APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adlb_hem_f1 Date of Generation: 15APR2021 (22:12)

Source: M 5.3.5.3 SCS Figure STS.14.3.4.4.1.3

Figure 14. Box Plot of Hemoglobin (g/dL) Data by Visit – All Exposure Pool

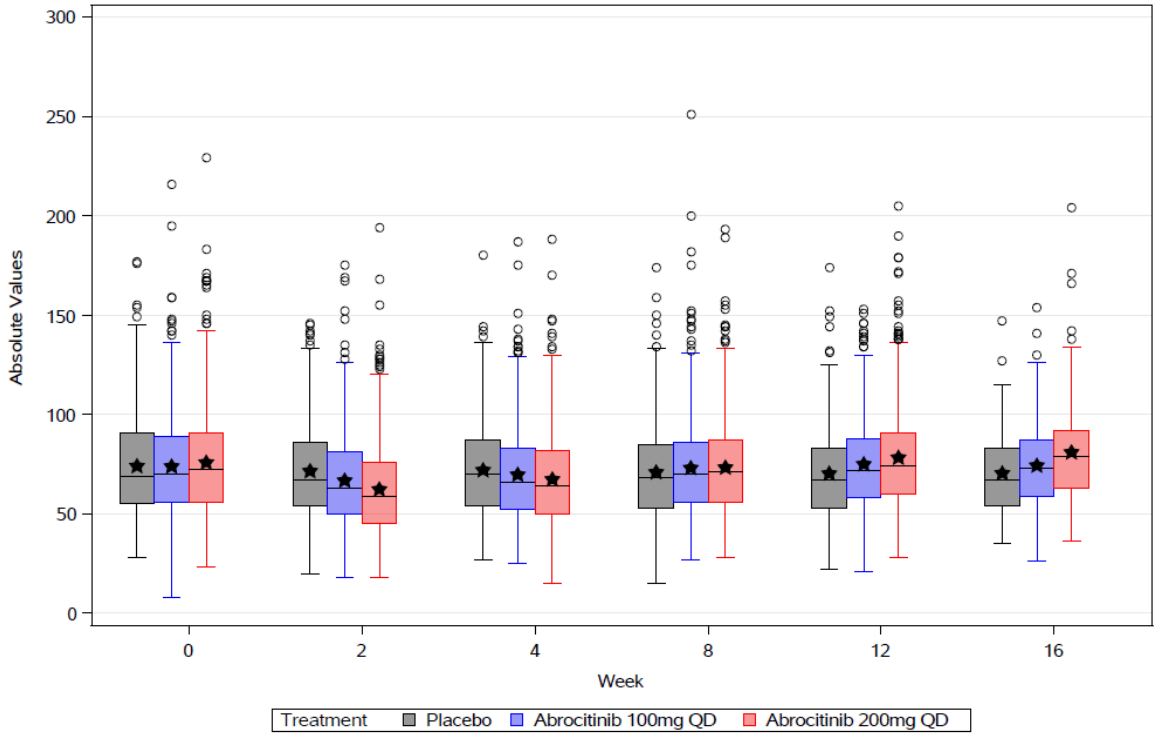


Source: M 5.3.5.3 SCS Figure AEP.14.3.4.4.1.3

網状赤血球数の経時変化

更新主要併合データでは，ベースライン時の網状赤血球数の中央値は，プラセボ群（69.0×10³/mm³），アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群（70.0×10³/mm³ および 72.5×10³/mm³）で同様であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.4.1.1）。一過性の用量依存的な網状赤血球数減少が認められた（Figure 15）。第 2 週にプラセボ群（-2.0×10³/mm³），アブロシチニブ 100 mg QD 群（-6.0×10³/mm³）およびアブロシチニブ 200 mg QD 群（-11.0×10³/mm³）がそれぞれ最低値に達した（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.4.1.2）。ただし，上述のとおり，関連するヘモグロビンの中央値に減少は認められなかった（Figure 13）。

Figure 15. Box Plot of Reticulocytes ($10^3/mm^3$) Data by Visit– Short Term Studies



Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Included data on study treatment or during lag time (28 days).
Circles represented outliers of individual subject values and stars represented mean.
Box plot provided Median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 13APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adlb_hem_f1 Date of Generation: 15APR2021 (22:12)

Source: M 5.3.5.3 SCS Figure STS.14.3.4.4.1.3

2.1.5.2.4.3. ヘモグロビン濃度の異常

更新主要併合データでは，各投与群の被験者の 99%超でヘモグロビン値は 10 g/dL 以上を維持した（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.5.1）。ベースラインから 2 g/dL 低下したほとんどの被験者でヘモグロビン値が 10 g/dL 以上を維持した。アブロシチニブ 100 mg QD 群の 1 例（0.2%）でヘモグロビン値が 9 g/dL 未満を 2 回連続確認された（Table 53）。更新主要併合データではヘモグロビン値が 8 g/dL 未満を 2 回連続確認された被験者はいなかった。再検査の閾値に達した被験者の割合は，第 8 週以降の方が高い傾向にあった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.2.2.3）。

全曝露併合データでは全アブロシチニブ群の 4 例（0.1%）でヘモグロビン値 9 g/dL 未満が 2 回連続確認され，1 例（0.1%未満）でヘモグロビン値 8 g/dL 未満が 2 回連続確認された（Table 54）。ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満が 2 回連続確認され，中止基準に該当した被験者については，2.1.5.2.5 項に記載する。

Table 53. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Hemoglobin - Short Term Studies

	Placebo N n (%)	Abrocitinib 100mg QD N n (%)	Abrocitinib 200mg QD N n (%)	All Abrocitinib N n (%)
Retest Criteria (Single Value)				
Hemoglobin (g/dL) [1] < 9 or drops >= 2 below baseline	378 10 (2.6)	641 20 (3.1)	623 40 (6.4)	1264 60 (4.7)
Hemoglobin (g/dL) [1] < 9	378 0	641 1 (0.2)	623 0	1264 1 (0.1)
Hemoglobin (g/dL) [2] < 11	56 0	55 4 (7.3)	55 7 (12.7)	110 11 (10.0)
Monitoring Criteria (Confirmed Value)				
Hemoglobin (g/dL) [1] < 9 or drops >= 2 below baseline [3]	378 3 (0.8)	641 5 (0.8)	623 10 (1.6)	1264 15 (1.2)
Hemoglobin (g/dL) [1] < 9 [3]	378 0	641 1 (0.2)	623 0	1264 1 (0.1)
Hemoglobin (g/dL) [2] < 11 [3]	56 0	55 2 (3.6)	55 3 (5.5)	110 5 (4.5)
Discontinuation Criteria (Confirmed Value)				
Hemoglobin (g/dL) [1] < 8 [3] or a decrease > 30% below baseline [3]	378 0	641 0	623 0	1264 0
Hemoglobin (g/dL) [1] < 8 [3]	378 0	641 0	623 0	1264 0
Hemoglobin (g/dL) [2] < 10 [3]	56 0	55 0	55 1 (1.8)	110 1 (0.9)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Included data on study treatment or during lag time (28 days).
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
[1] Criteria for all studies in the pool except for B7451006.
[2] Criteria for B7451006.
[3] Two sequential tests met the criteria.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 13APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adlb_hemog_s Date of Generation: 23APR2021 (01:17)
Table STS.14.3.4.2.2.1 is for Pfizer internal use.

Table 54. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Hemoglobin - All Exposure Pool

	Abrocitinib 100mg QD N n (%)	Abrocitinib 200mg QD N n (%)	All Abrocitinib N n (%)
Retest Criteria (Single Value)			
Hemoglobin (g/dL) [1] < 9 or drops >= 2 below baseline	822 53 (6.4)	1900 219 (11.5)	2722 272 (10.0)
Hemoglobin (g/dL) [1] < 9	822 2 (0.2)	1900 10 (0.5)	2722 12 (0.4)
Hemoglobin (g/dL) [2] < 11	55 4 (7.3)	55 7 (12.7)	110 11 (10.0)
Monitoring Criteria (Confirmed Value)			
Hemoglobin (g/dL) [1] < 9 or drops >= 2 below baseline [3]	822 21 (2.6)	1900 87 (4.6)	2722 108 (4.0)
Hemoglobin (g/dL) [1] < 9 [3]	822 2 (0.2)	1900 2 (0.1)	2722 4 (0.1)
Hemoglobin (g/dL) [2] < 11 [3]	55 2 (3.6)	55 3 (5.5)	110 5 (4.5)
Discontinuation Criteria (Confirmed Value)			
Hemoglobin (g/dL) [1] < 8 [3] or a decrease > 30% below baseline	822 1 (0.1)	1900 11 (0.6)	2722 12 (0.4)
Hemoglobin (g/dL) [1] < 8 [3]	822 0	1900 1 (0.1)	2722 1 (<0.1)
Hemoglobin (g/dL) [2] < 10 [3]	55 0	55 1 (1.8)	110 1 (0.9)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Included data on abrocitinib treatment or during lag time (28 days).
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1) of abrocitinib treatment.
[1] Criteria for all studies in the pool except for B7451006.
[2] Criteria for B7451006.
[3] Two sequential tests met the criteria.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 28MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adlb_hemog_s Date of Generation: 28MAY2020 (15:57)
Table AEP.14.3.4.2.2.1 is for Pfizer internal use.

日本人集団

更新主要併合データでは，再検査基準とモニタリング基準に該当した被験者がアブロシチニブ群に数例認められたが，中止基準に該当した被験者はいなかった（Table 55）。

Table 55. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Hemoglobin - Short Term Studies - Japanese

	Placebo N n (%)	Abrocitinib 100mg QD N n (%)	Abrocitinib 200mg QD N n (%)	All Abrocitinib N n (%)
Retest Criteria (Single Value)				
Hemoglobin (g/dL) [1] < 9 or drops >= 2 below baseline	26 0	43 3 (7.0)	55 3 (5.5)	98 6 (6.1)
Hemoglobin (g/dL) [1] < 9	26 0	43 0	55 0	98 0
Monitoring Criteria (Confirmed Value)				
Hemoglobin (g/dL) [1] < 9 or drops >= 2 below baseline [3]	26 0	43 1 (2.3)	55 2 (3.6)	98 3 (3.1)
Hemoglobin (g/dL) [1] < 9 [3]	26 0	43 0	55 0	98 0
Discontinuation Criteria (Confirmed Value)				
Hemoglobin (g/dL) [1] < 8 [3] or a decrease > 30% below baseline	26 0	43 0	55 0	98 0
Hemoglobin (g/dL) [1] < 8 [3]	26 0	43 0	55 0	98 0

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036. Japanese were enrolled only in studies B7451013, B7451029 and B7451036.
Included data on study treatment or during lag time (28 days).
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
[1] Criteria for all studies in the pool except for B7451006.
[2] Criteria for B7451006.
[3] Two sequential tests met the criteria.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 13APR2021 Output File: ./rd_japan/STS/adlb_hemog_s Date of Generation: 06MAY2021 (12:43)
Table STS.14.3.4.2.2.1.j is for Pfizer internal use.

全曝露併合データでも，再検査基準とモニタリング基準に該当した被験者がアブロシチニブ群に数例認められたが，中止基準に該当した被験者はいなかった（Table 56）。

Table 56. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Hemoglobin - All Exposure Pool - Japanese

	Abrocitinib 100mg QD N n (%)	Abrocitinib 200mg QD N n (%)	All Abrocitinib N n (%)
Retest Criteria (Single Value)			
Hemoglobin (g/dL) [1] < 9 or drops >= 2 below baseline	51 4 (7.8)	60 10 (16.7)	111 14 (12.6)
Hemoglobin (g/dL) [1] < 9	51 0	60 0	111 0
Monitoring Criteria (Confirmed Value)			
Hemoglobin (g/dL) [1] < 9 or drops >= 2 below baseline [3]	51 1 (2.0)	60 4 (6.7)	111 5 (4.5)
Hemoglobin (g/dL) [1] < 9 [3]	51 0	60 0	111 0
Discontinuation Criteria (Confirmed Value)			
Hemoglobin (g/dL) [1] < 8 [3] or a decrease > 30% below baseline	51 0	60 0	111 0
Hemoglobin (g/dL) [1] < 8 [3]	51 0	60 0	111 0

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029. Japanese were enrolled only in studies B7451013, B7451015 and B7451029.
Included data on abrocitinib treatment or during lag time (28 days).
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1) of abrocitinib treatment.
[1] Criteria for all studies in the pool except for B7451006.
[2] Criteria for B7451006.
[3] Two sequential tests met the criteria.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 29JUN2020 Output File: ./nda6/AEP_j/adlb_hemog_s Date of Generation: 15JUL2020 (09:50)
Table AEP.14.3.4.2.2.1.j is for Pfizer internal use.

2.1.5.2.4.4. ヘモグロビン変化のリスク因子

モニタリングおよび中止基準に該当した被験者の割合が低かったため，リスク因子の意味のある評価は困難である。被験者数は少なかったが，65 歳以上の被験者集団でヘモグロビン値 9 g/dL 未満および 8 g/dL 未満を 2 回連続した被験者割合はそれぞれ 2.3%および 0.8%で，これは 18 歳以上 65 歳未満のそれぞれの被験者割合より高かった（0.1%未満および 0%）。青少年では 9 g/dL 未満および 8 g/dL 未満を 2 回連続した被験者はいなかった（M5.3.5.3 Table AEP.14.3.4.2.2.2.1）。

2.1.5.2.4.5. ヘモグロビン数の変化：Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）

申請時のカットオフ（2020 年 4 月 22 日）より後に報告された中止基準（8 g/dL 未満またはベースラインから 30%を超える減少を 2 回連続確認された）に該当した被験者は 3 例（いずれもアブロシチニブ 200 mg QD 群）認められた（M5.3.5.3 Safety Update 2.1.5.4.4 項）。これらの簡潔な叙述は M5.3.5.3 Safety Update 2.1.5.4.4 項に示した。

2.1.5.2.5. 血液学的検査値が中止基準に該当した被験者に関する簡潔な叙述

全体として，全曝露併合データで，7 例が個々の治験実施計画書に基づく血液学的検査の中止基準に合致した。いずれもアブロシチニブ 200 mg QD 群であった。

被験者 B7451006/10271006，アブロシチニブ 200 mg QD：63 歳の黒人またはアフリカ系アメリカ人女性で**血小板減少症**（75×10^3/mm^3 未満を 2 回連続確認）による中止基準に該当した。ベースライン時の血小板数は 261×10^3/mm^3 であった。第 28 日の血小板数は 36×10^3/mm^3 であった。第 43 日，血小板数は 61×10^3/mm^3 に上昇した。有害事象として治験薬の治験中止に至った血小板減少症の他に，白血球減少症および好中球減少症（第 28 日に最低値 0.86×10^3/mm^3）が認められた。

被験者 B7451014/12124002，アブロシチニブ 200 mg QD：ブラジルの 42 歳白人女性は，第 31 日に**血小板減少症の重篤な有害事象**を発現した。被験者は入院しなかったが，治験責任医師はこれを医学的に重要な事象と判断した。ベースライン時の血小板数は 315×10^3/mm^3 であった。第 28 日の血小板数は 38×10^3/mm^3 であり，第 32 日（33×10^3/mm^3）であった。治験薬の最終投与は第 36 日であった。第 39 日に被験者の血小板数は最低値の 30×10^3/mm^3 に達し，被験者は下肢の膝に点状出血/紫斑があると報告し，頸部および背部に発来したと報告した。この被験者では，ヘモグロビン，網状赤血球，好中球およびリンパ球の低値も認められたが，事前に規定したモニタリングまたは中止基準に該当するものはなかった。第 56 日に血小板数は 293×10^3/mm^3 に回復した。

被験者 B7451012/10471003，アブロシチニブ 200 mg QD：82 歳の白人男性で**血小板数**（50×10^3/mm^3 未満を 2 回連続確認）および**リンパ球絶対数**（0.5×10^3/mm^3 未満を 2 回連続確認）の中止基準に該当した。被験者のベースライン時の血小板数は 128×10^3/mm^3（スクリーニング値は基準値下限を上回る 159×10^3/mm^3），リンパ球数は 1.11×10^3/mm^3 であった。第 30 日には血小板数およびリンパ球数（それぞれ 32×10^3/mm^3，0.48×10^3/mm^3）の減少が認められ，これらは第 36 日にそれぞれ 39×10^3/mm^3，0.33×10^3/mm^3 であった。第 44 日の臨床検査値は基準値下限に近づく傾向を示した（血小板数：86×10^3/mm^3，リンパ球数：0.77×10^3/mm^3）。治験薬の最終投与から 21 日後の第 55 日の値は基準範囲内（血小板数：200×10^3/mm^3，リンパ球数：1.21×10^3/mm^3）であった。リンパ球数減少，血小板数減少および口腔咽頭痛が発現した。

被験者 B7451012/10471016，アブロシチニブ 200 mg QD：71 歳女性でベースライン時のリンパ球絶対数が低かった［0.64×103/mm^3（0.8～3）］。第 252 日，**リンパ球数減少**（リンパ球数：0.35×10^3/mm^3）が認められ，第 258 日はリンパ球数：0.35×10^3/mm^3 および第 266 日は リンパ球数：0.42×10^3/mm^3 であった。

被験者 B7451012/11121001，アブロシチニブ 200 mg QD：84 歳の白人女性で，**リンパ球絶対数**の中止基準に達した（$0.5\times10^3/mm^3$ 未満を 2 回連続確認）。ベースライン時のリンパ球数は $1.37\times10^3/mm^3$ であった。第 15 日，リンパ球数減少（リンパ球数：$0.43\times10^3/mm^3$）が認められ，第 29 日はリンパ球数：$0.34\times10^3/mm^3$ であった。なお，第 29 日の血小板数も低値であった（$34\times10^3/mm^3$， ベースライン値 $199\times10^3/mm^3$）。第 51 日（治験薬の最終投与から 23 日後），リンパ球数は基準範囲内に向かう傾向を示し（$0.85\times10^3/mm^3$），血小板数は基準範囲内であった（$201\times10^3/mm^3$）。有害事象としてリンパ球数減少および悪心が発現した。

被験者 B7451014/11544009,アブロシチニブ 200 mg QD：この 67 歳女性被験者は，**リンパ球絶対数**（$0.5\times10^3/mm^3$ 未満を 2 回連続確認）の投与中止基準に該当した。 ベースライン時のリンパ球数は $1.37\times10^3/mm^3$ であった。第 33 日，リンパ球数減少（リンパ球数：$0.35\times10^3/mm^3$）が認められ，第 43 日はリンパ球数：$0.49\times10^3/mm^3$ であった。

被験者 B7451015/13655001（B7451013/10303004），アブロシチニブ 200 mg QD：66 歳黒人またはアフリカ系アメリカ人女性は，**ヘモグロビン減少**の中止基準に該当した。ベースラインのヘモグロビンは 13.1 g/dL であった。先行試験から通算した実薬投与第 253，289 および 297 日のヘモグロビン値はそれぞれ 8.6，7.9 および 7.6 g/dL であった。被験者には，関連する有害事象としてヘモグロビン減少が第 253 日に発現し，第 325 日に継続していた。本事象により，被験者は治験を中止した。その他に関連する有害事象は認められなかった。治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと判断した。

また，汎血球減少症が 3 例発現した。1 例に重篤な有害事象として汎血球減少症が発現し，治験中止に至った。事前に規定した中止基準に該当する臨床検査値の結果は認められなかった。他の 2 例は非重篤であり，治験中止に至った。発現した事象を以下に述べる。

被験者 B7451029/12959005，アブロシチニブ 100 mg QD：49 歳の白人女性で，治験責任医師により重度で治験薬と関連ありと判断された**汎血球減少症の重篤な有害事象**を発現した。第 47 日に，被験者は計画的な冠動脈造影検査を受けるために入院した。入院時，血小板数，白血球数およびヘモグロビンは低値であった。被験者は重篤な有害事象として汎血球減少症と診断され，そのため入院期間を延長した。本事象に対する治療はなかった。被験者は第 52 日に退院し，第 57 日に汎血球減少症は消失したと判断された。その他に，入院中に貧血，白血球減少症および脱水が原因と考えられる急性腎不全が認められた。被験者の臨床検査値を以下に示す。血小板数，リンパ球数，好中球数およびヘモグロビンの値は，事前に規定した中止基準に該当しなかった。

Table 57. Laboratory Values for Subject B7451029/12959005

	Study Day									
	-23	1	15	29	47	52	57	65	85	119
Platelets 140 – 400 × 10^3/mm^3	267	262	139	83	NA	NA	178	319	275	286
Platelets 150 – 450 × 10^3/mm^3	NA	NA	NA	NA	106	91	NA	NA	NA	NA
White Blood Cells 4.0 – 10.0 × 10^3/mm^3	NA	NA	NA	NA	3.6	2.9	NA	NA	NA	NA
Leukocytes 3.8 – 10.7 × 10^3/mm^3	8.9	7.5	4.6	3.8	NA	NA	2.8	10.7	7.1	8.1
Lymphocytes 0.91-4.28 × 10^3/mm^3	2.44	2.10	1.51	1.31	NA	NA	0.96	2.40	2.37	2.55
Neutrophils 1.96 – 7.23 × 10^3/mm^3	5.62	4.52	2.71	2.10	NA	NA	1.53	7.32	3.73	4.63
Hemoglobin 11.6 – 16.4 g/dL	13.2	11.9	11.0	10	NA	NA	8.7	8.8	9.8	10.8
Hemoglobin 12.0 – 16.0 g/dL	NA	NA	NA	NA	9.0	7.7	NA	NA	NA	NA
Reticulocytes 30-120 × 10^3/mm^3	56	68	18	27	NA	NA	74	NA	126	NA

被験者 B7451014/10534014，アブロシチニブ 200 mg QD：この 68 歳白人男性は第 25 日に非重篤な中等度の有害事象として**汎血球減少症**を発現し，治験中止に至った。ベースライン時の臨床検査値はすべて基準範囲内であった。第 29 日，リンパ球数および血小板数の最低値はそれぞれ 0.67×10^3/mm^3 および 85×10^3/mm^3 であった。好中球数の最低値は第 15 日（1.25×10^3/mm^3）であった。網状赤血球数の最低値は第 15 日（0.27×10^3/mm^3）であり，ヘモグロビン量はすべての時点で基準値内であった。 被験者の治験薬最終投与日は第 29 日であった。第 52 日のリンパ球および血小板は基準値内であった。網状赤血球は第 29 日には基準範囲内であった。

被験者 B7451014/12794004，アブロシチニブ 200 mg QD：この 45 歳白人男性は第 144 日に非重篤な中等度の有害事象として**汎血球減少症**を発現し，治験中止に至った。被験者のリンパ球，血小板および赤血球はベースライン時に基準範囲内であった。第 31 日のリンパ球絶対数は低値（0.89×10^3/mm^3）であり，その後に測定した第 67 日では基準値内であった。第 31 日の血小板は基準範囲内であった（185×10^3/mm^3）。第 141 日の血小板数は 77×10^3/mm^3 であり，第 150 日の次回測定時には基準値内であった。第 150，162 および 190 日には赤血球も減少していた。ヘモグロビンおよび網状赤血球は投与期間を通じて基準範囲内であった。 治験薬の最終投与は第 144 日であった。汎血球減少症は第 211 日に消失した。

併合データに含まれた第 3 相試験で血小板数，リンパ球数および好中球数のモニタリングおよび中止の閾値に達した被験者，ならびにヘモグロビンが 9 g/dL 未満であることが確認された被験者の一覧を M5.3.5.3 Clinical Safety Narratives TOC に示し，詳細な叙述は該当する総括報告書に含めた。

2.1.5.3. 悪性腫瘍

悪性腫瘍は，該当領域の専門家から構成される外部の盲検化された判定委員会が判定した。さらに，中央検査機関の病理学者が生検を評価した組織病理学審査委員会も，潜在的な悪性腫瘍の評価を補助した。自然歴が異なるため，非黒色腫皮膚癌の発現頻度は他の悪性腫瘍とは別に考察する。データベースリリース時点で悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の判定が完了していなかったため，本資料では新生物の器官別分類に属する高位グループ語の中で，「良性」以外の事象を記述する。

2.1.5.3.1. 本項の要約：悪性腫瘍

悪性腫瘍は，免疫調節作用機序を有する薬剤では免疫監視機能が低下している可能性があるため，特に注目すべき事象である。免疫系は，JAK 阻害剤やその他の免疫調節剤の影響を受ける可能性のあるサイトカインまたは細胞型（NK 細胞など）の作用を介して，腫瘍抑制因子を機能させると考えられている[8]。極度の免疫抑制状態にある被験者（HIV 感染または腎移植に発現した癌）を分析すると，ウイルスおよび細菌感染に関連する癌は大きな比率を示す一方で，上皮癌（例：卵巣癌および前立腺癌）の発現率は年齢を適合させた対照群と比較して増加しない[25]。

AD は悪性腫瘍の発現率上昇と関連する。外部コホート研究である B7451045 試験では，中等症から重症の AD は皮膚 T 細胞リンパ腫と関連していた（2.1.6.1.2 項）。重症の AD は，AD なしとの比較では，黒色腫および非黒色腫皮膚癌を含む皮膚がんの発生率の増加とも有意に関連していた。一方，軽症および中等症の AD では，AD のない場合と比較して皮膚癌の発現率が低かった。

- アブロシチニブの試験では，非黒色腫皮膚癌が認められた。大部分の事象が投与開始後 1～2 ヵ月以内に発現していることを考慮すると，AD が改善されたことにより現れた可能性が考えられる。
    - アブロシチニブの投与を受けた全被験者のうち，7 例［0.42/100 人年（95% CI: 0.17, 0.86）］が非黒色腫皮膚癌と判定され，3 例がアブロシチニブ 100 mg QD 群，4 例がアブロシチニブ 200 mg QD 群であった。
    - 臨床データベースには悪性腫瘍の可能性のある事象が 4 例報告された（前立腺癌 2 例，卵巣新生物 2 例）。本報告時，これらの事象すべての判定は完了していなかった。そのため，4 事象すべての発現率を評価した［0.24/100 人年（95% CI: 0.07, 0.61）］）。このうち 3 例については判定委員会による判定が完了していないが，卵巣新生物の 1 例は悪性ではないと判定された。

判定プロセスの詳細は 1.1.3.3 項および悪性腫瘍の判定委員会の規定に記載されている。

2.1.5.3.2. 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）

データベースリリース時点では，すべての事象について悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の判定が完了していなかった。そのため，全曝露併合データでは，新生物の器官大分類に属する，特に「良性」が含まれていない高位グループ語の事象を精査した。その内訳は，前立腺癌 2 例，卵巣新生物 2 例であった。判定委員会により卵巣新生物 1 例は悪性腫瘍ではないと判定された（M5.3.5.3 SCS Table AEP.16.2.7.2.3）。

これら 4 事象（最終的な判定を問わない）の発現率は 0.24/100 人年（95% CI: 0.07, 0.61）であった（Table 59）。

- 外部コホート研究の B7451044 試験（2.1.6.3.2 項）：中等症から重症の成人 AD 患者における悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌および子宮頚部癌を除く）の発現率は 0.51/100 人年（95% CI: 0.44, 0.6）であった。

リスク因子または事象発現までの期間の解析には十分な数の事象はなかった。各事象を以下に簡潔に記述する。

Table 58. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Malignancy by System Organ Class, High Level Group Term and Preferred Term - All Exposure Pool

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS, High Level Group Term and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	4 (0.5)	6 (0.3)	10 (0.4)
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	3 (0.3)	3 (0.2)	6 (0.2)
Gastrointestinal neoplasms malignant and unspecified	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Lip squamous cell carcinoma	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Lymphomas non-Hodgkin's T-cell	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Cutaneous T-cell lymphoma stage I	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Miscellaneous and site unspecified neoplasms malignant and unspecified	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Squamous cell carcinoma	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Skin neoplasms malignant and unspecified	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
Basal cell carcinoma	2 (0.2)	0	2 (0.1)
Squamous cell carcinoma of skin	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Malignancy (excluding NMSC)	1 (0.1)	3 (0.2)	4 (0.1)

Table 58. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Malignancy by System Organ Class, High Level Group Term and Preferred Term - All Exposure Pool

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS, High Level Group Term and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Reproductive neoplasms female malignant and unspecified	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Ovarian neoplasm	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Reproductive neoplasms male malignant and unspecified	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Prostate cancer	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 22JUN2020 Output File: ./ad_scs/AEP_1/adae_s048_ma Date of Generation: 22JUN2020 (23:13)
Table AEP.14.3.1.2.2.5.4 is for Pfizer internal use.

Table 59. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Malignancies (excluding Non-Melanoma Skin Cancer) - All Exposure Pool

	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	All Abrocitinib
N	885	1971	2856
Number of Subjects with Event, n (%)	1 (0.1)	3 (0.2)	4 (0.1)
Total Drug Exposure (PY)	645.34	1031.04	1676.38

Table 59. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Malignancies (excluding Non-Melanoma Skin Cancer) - All Exposure Pool

	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	All Abrocitinib
Incidence Rates (95% CI)	0.15 (0.00, 0.86)	0.29 (0.06, 0.85)	0.24 (0.07, 0.61)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Includes data up to the end of risk period (the smallest of [last dose date + 28 days], [death date] and [data cut date (B7451014 & B7451015 only)]).
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for subjects with events, and up to the end of risk period for subjects without events.
n: Number of subjects with the event. Incidence Rates: Number of subjects with events per 100 patient-years.
Confidence intervals (CI) were calculated for incidence rates based on the assumption that the actual count of cases arises from a Poisson distribution.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Date of ADAM Dataset Creation: 22JUN2020 Output File: ./ad_scs/AEP_1/adae_imm_mal Date of Generation: 22JUN2020 (22:41)
Table iAEP.14.3.1.2.2.5.5 is for Pfizer internal use.

上記の悪性腫瘍に加えて，アブロシチニブの開発プログラムでは他に 3 例の事象が認められた。

- 第 2 相試験（B7451006 試験）のアブロシチニブ 10 mg 群に黒色腫皮膚癌が認められた。AD が改善することにより観察されたことより，治験責任医師は治験薬との関連なしと判断した。
- B7451014 試験のアブロシチニブ 200 mg QD 群の被験者は，胃腺癌と診断され，投与中止から約 8 ヵ月後に死亡した。簡潔な叙述を 2.1.2 項に示す。
- B7451029 試験のデュピルマブ群で乳癌の有害事象が発現した。

日本人集団

全曝露併合データでは，判定委員会に判定された悪性腫瘍を発症した被験者は認められなかった（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.18.j）

2.1.5.3.2.1. 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の簡潔な叙述：全曝露併合データ

被験者 B7451015/15915001（B7451029/12979001），アブロシチニブ 100 mg QD：2015 年から前立腺肥大の病歴がある 73 歳白人男性は，先行試験から通算した実薬投与第 316 日に**前立腺癌**（報告用語：前立腺癌）を発現し，入院した。第 294 日に，被験者は腎盂尿管移行部閉塞を報

告した。腹部 CT スキャンでリンパ節腫大が認められた。腫大リンパ節の生検が実施され，前立腺癌と診断された。被験者は腎瘻造設術を受け，これらの事象に対して治験薬の投与は中止された。本事象の転帰は未回復であった。治験責任医師は，前立腺癌を治験薬と関連ありとする合理的な可能性はないと判断した。

被験者 B7451015/10475013（B7451012/10431021），アブロシチニブ 200 mg QD：68 歳白人男性は，先行試験から通算した実薬投与第 247 日に**前立腺癌**（報告用語：前立腺腺癌）を発現した。臨床検査を実施したところ，PSA 上昇が認められた。前立腺生検が実施され，前立腺癌と診断された。被験者は前立腺摘出術を受けた。Gleason スコアは 7 であった。 本事象に対する治験薬の処置は「投与量変更せず」であり，本事象は第 295 日に回復であった。治験責任医師は，本事象を治験薬と関連ありと報告した。

被験者 B7451015/10475017（B7451012/10431024），アブロシチニブ 200 mg QD：子宮内膜症の病歴がある 31 歳白人女性であり，B7451012 試験の第 37 日に**卵巣新生物の重篤な有害事象**［報告用語：卵巣腫瘍（病変は未確定）］が認められた。本事象を受けて治験薬の投与は中止され，B7451012 試験から通算した実薬投与第 225 日の転帰は不明であった。被験者は断続的な腹痛を調べるため， 2018 年 10 月から超音波検査を受けた（治験薬の初回投与は 2018 年 10 月 26 日）。被験者は手術を受け，その後同意を撤回した。事象の転帰は不明である。治験責任医師は，本事象を治験薬と関連なしと報告した。

被験者 B7451015/10515003（B7451012/10501003），アブロシチニブ 200 mg QD：卵巣嚢胞の病歴（2016 年～）がある 51 歳白人女性が，先行試験から通算した実薬投与第 363 日に**卵巣新生物の重篤な有害事象**（報告用語：卵巣腫瘍）を発現した。経過観察の超音波検査で左卵巣の増大が認められた。被験者は左側卵巣摘出のため入院した。左の子宮隣接器官の病理検査では，年齢相応の卵巣に単純漿液性卵巣嚢胞が認められた。本事象を受けて治験薬の投与は一時中止され，本事象は第 402 日に消失した。治験責任医師は，本事象を治験薬と関連なしと報告した。本事象は判定委員会に悪性腫瘍ではないと判定された。

2.1.5.3.2.2. 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）：Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）

悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）は申請時には判定が完了していなかったが，その後全 2 例（前立腺癌，各群 1 例）が悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）と判定された。

また，申請時の臨床プロジェクトデータベースでは，発現日が割り付け前と報告されていた胃腺癌の被験者（死亡例，2.1.2 項）はその後，発現日が割り付け後（第 43 日）に修正されたことから，Full Cumulative Pool では集計に含めた（M5.3.5.3 Safety Update 2.1.5.2.1 項）。

2.1.5.3.3. 非黒色腫皮膚癌

2.1.5.3.3.1. 非黒色腫皮膚癌の発現率および種類：全曝露併合データ

判定委員会に判定された非黒色腫皮膚癌の事象

判定プロセスを通じて非黒色腫皮膚癌が 7 例確認された（Table 60）。内訳は，アブロシチニブ 100 mg QD 群では基底細胞癌 2 例，皮膚 T 細胞性リンパ腫 1 例，アブロシチニブ 200 mg QD 群

では扁平上皮癌と判定された事象が 4 例認められ，このうち 1 例の基本語は光線角化症であった。

全体として，非黒色腫皮膚癌の発現率ならびに基底細胞癌および扁平上皮癌の発現率は，外部コホート研究の KPNC 試験（B7451044 試験）で報告された発現率と同様であった。

B7451044 試験（2.1.6.3.2 項）：中等症～重症 AD の成人における発現率は 0.48/100 人年（95% CI: 0.41,0.56）であった。基底細胞癌および扁平上皮癌の発現率は，それぞれ 0.3/100 人年（95% CI: 0.25, 0.37）および 0.23/100 人年（95% CI: 0.18, 0.3）であった。

Table 60. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent and Adjudicated Non-Melanoma Skin Cancer - All Exposure Pool

Events		Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	All Abrocitinib
Adjudicated Non-Melanoma Skin Cancer	N	885	1971	2856
	Number of Subjects with Event, n (%)	3 (0.3)	4 (0.2)	7 (0.2)
	Total Drug Exposure (PY)	643.32	1032.24	1675.56
	Incidence Rates (95% CI)	0.47 (0.10, 1.36)	0.39 (0.11, 0.99)	0.42 (0.17, 0.86)
Adjudicated Non-Melanoma Skin Cancer: Basal Cell	N	885	1971	2856
	Number of Subjects with Event, n (%)	2 (0.2)	0	2 (0.1)
	Total Drug Exposure (PY)	643.76	1032.87	1676.63
	Incidence Rates (95% CI)	0.31 (0.04, 1.12)	0.00 (0.00, 0.36)	0.12 (0.01, 0.43)
Adjudicated Non-Melanoma Skin Cancer: Squamous Cell	N	885	1971	2856
	Number of Subjects with Event, n (%)	0	4 (0.2)	4 (0.1)

Table 60. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent and Adjudicated Non-Melanoma Skin Cancer - All Exposure Pool

Events		Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	All Abrocitinib
	Total Drug Exposure (PY)	645.35	1032.24	1677.59
	Incidence Rates (95% CI)	0.00 (0.00, 0.57)	0.39 (0.11, 0.99)	0.24 (0.06, 0.61)

Includes Studies: B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Includes data up to the end of risk period (the smallest of [last dose date + 28 days], [death date] and [data cut date (B7451014 & B7451015 only)]).
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for subjects with events, and up to the end of risk period for subjects without events.
n: Number of subjects with the event. Incidence Rates: Number of subjects with events per 100 patient-years.
Confidence intervals (CI) were calculated for incidence rates based on the assumption that the actual count of cases arises from a Poisson distribution.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Date of ADAM Dataset Creation: 22JUN2020 Output File: ./ad_scs/AEP_1/adae_imm_nmsc Date of Generation: 22JUN2020 (22:43)
Table iAEP.14.3.1.2.2.6.1 is for Pfizer internal use.

日本人集団

全曝露併合データでは，判定委員会に判定された非黒色腫皮膚癌を発症した被験者は認められなかった（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.18.j）

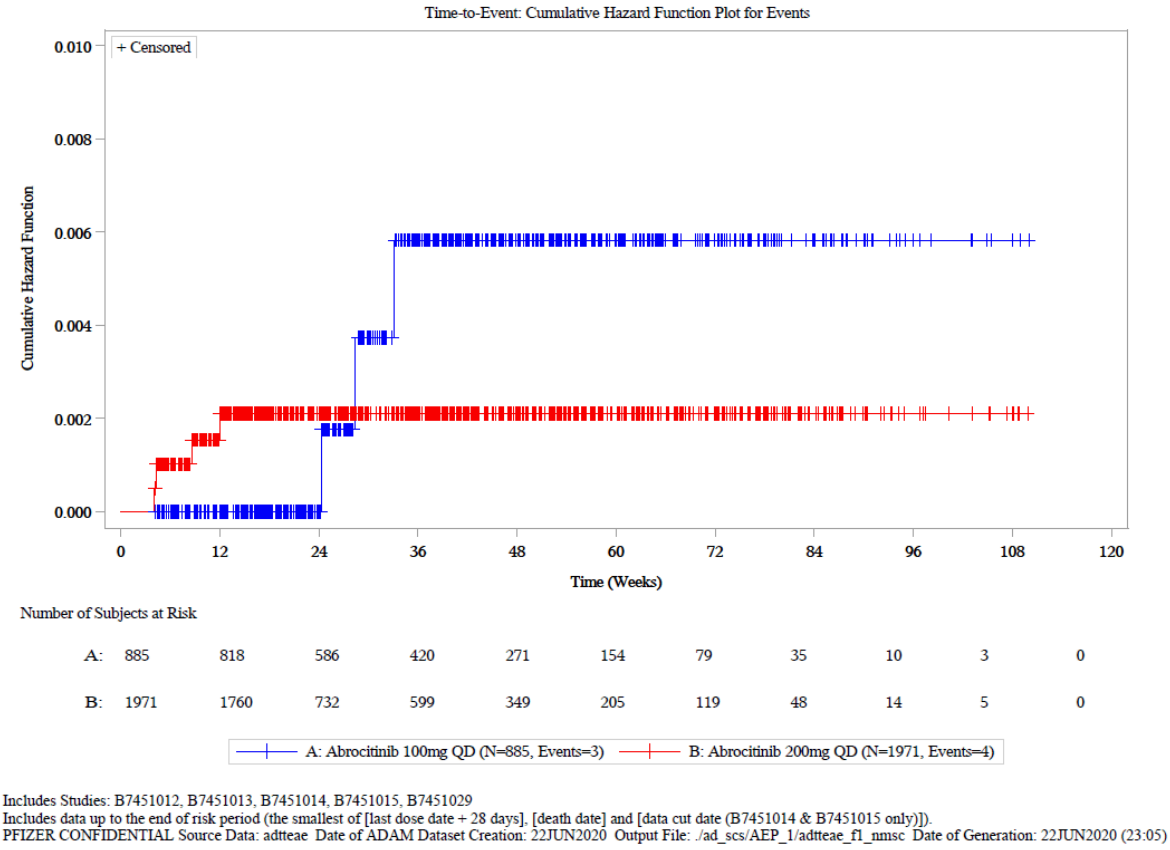
2.1.5.3.3.2. 非黒色腫皮膚癌のリスク因子：全曝露併合データ

リスク因子または部分集団解析のための事象数が不十分であった。ただし，扁平上皮癌の被験者はすべて 60 歳を超えていた（2.1.5.3.3.4 項）。

2.1.5.3.3.3. 非黒色腫皮膚癌の発現までの期間：全曝露併合データ

非黒色腫皮膚癌はいずれも試験の早期（第 36 週より前）に発現した。これは，少なくともいくつかの病変が無作為割付け前に存在していた可能性を示唆している（Figure 16）。

Figure 16. Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for Treatment-Emergent and Adjudicated Non-Melanoma Skin Cancer - All Exposure Pool



Includes Studies: B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Includes data up to the end of risk period (the smallest of [last dose date + 28 days], [death date] and [data cut date (B7451014 & B7451015 only)]).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Date of ADAM Dataset Creation: 22JUN2020 Output File: ./ad_scs/AEP_1/adtteae_f1_nmsc Date of Generation: 22JUN2020 (23:05)

Source: M 5.3.5.3 SCS Figure AEP.14.3.1.2.2.6.3

2.1.5.3.3.4. 非黒色腫皮膚癌の簡潔な叙述：全曝露併合データ

被験者 B7451014/10124007，アブロシチニブ 200 mg QD：米国の 72 歳白人女性被験者であり，ベースライン時に中等症のアトピー性皮膚炎が認められたが，シクロスポリンや全身性ステロイド治療，光線療法のいずれも受けていなかった。第 84 日に非重篤な中等度の有害事象として**口唇扁平上皮癌**（報告用語：下唇の左右表面の扁平上皮癌）が発現した。2012 年に口唇扁平上皮癌および右下顔面の扁平上皮癌の既往があった。被験者は口唇および右下顔面のモース術を受けた。本事象は未回復であり，治験薬の用量は変更されなかった。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され，判定委員会により悪性腫瘍事象と判定された。

被験者 B7451014/10994002，アブロシチニブ 200 mg QD：米国の 63 歳白人男性被験者であり，ベースライン時に重症のアトピー性皮膚炎が認められたが，シクロスポリンや全身性ステロイド治療，光線療法の施行歴はなく，第 28 日に**皮膚有棘細胞癌**（報告用語：腹部扁平上皮癌）の非重篤な軽度の有害事象が発現した。2014 年に基底細胞癌（左頬部基底細胞癌）の既往があり切除術を受け，2018 年に扁平上皮癌（鼻部扁平上皮癌）の既往があり切除術を受けた。本事象

は未回復であり，治験薬の用量は変更されなかった。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され，判定委員会により悪性腫瘍事象と判定された。

被験者 B7451014/10994009，アブロシチニブ 200 mg QD：米国の 65 歳の白人男性被験者であり，ベースライン時に重症のアトピー性皮膚炎が認められたが，シクロスポリンやステロイドの全身投与，光線療法による治療歴はなく，第 30 日に非重篤な中等度の有害事象として**扁平上皮癌**（報告用語：左前腕背側および左上腕後側の扁平上皮癌）が発現した。2012 年に光線角化症および扁平上皮癌切除の既往があった。本事象は未回復であり，治験薬の用量は変更されなかった。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され，判定委員会により悪性腫瘍事象と判定された。

被験者 B7451015/10475010（B7451012/10431016），アブロシチニブ 100 mg QD：アトピー性皮膚炎の病歴があるオーストラリアの 52 歳白人男性は，先行試験から通算した実薬投与第 232 日に非重篤な中等度の有害事象として**基底細胞癌**（報告用語：頸背部の基底細胞癌）を発現した。被験者は頸部背部の切除生検を受け，病理報告書で基底細胞癌と診断された。本事象は回復したと判断され（第 283 日），治験薬の用量は変更されなかった。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され，判定委員会により悪性腫瘍事象と判定された。

被験者 B7451015／11105002（B7451013/10353001）はアブロシチニブ 100 mg QD の投与を受けた。米国の 39 歳黒人アフリカ系アメリカ人女性であり，アトピー性皮膚炎の既往があった。先行試験から通算した実薬投与第 199 日に重度の**重篤な有害事象の皮膚 T 細胞性リンパ腫第 1 期**（報告用語：皮膚 T 細胞性リンパ腫，ステージ 1）が発現した。なお，治験薬投与開始前に複数回の生検を実施し，アトピー性皮膚炎が確認されていた。皮膚 T 細胞性リンパ腫の最終診断は，2 つの生検により確認された［それぞれ試験開始前に行った前回の生検から 7 ヵ月後［第 199 日］および 10 ヵ月後（第 285 日以降）］。被験者はトリアムシノロンアセトニド 0.1%およびベタメタゾンジプロピオン酸エステルクリーム 0.5%の投与を受け，ナローバンド紫外線 B 療法を受けた。治験薬の投与は中止された（第 333 日）。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。また，判定委員会により皮膚 T 細胞リンパ腫と判定された。

被験者 B7451015/13915001（B7451013/10843001），アブロシチニブ 100 mg QD：アトピー性皮膚炎の既往を有するカナダの 61 歳白人男性（先行試験はプラセボ群）は，第 170 日に非重篤な軽度の有害事象として**基底細胞癌**（報告用語：基底細胞癌）を発現した。本事象は最終報告時点で持続していた。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。また，判定委員会により悪性腫瘍事象と判定された。

被験者 B7451029/12339001，アブロシチニブ 200 mg QD：米国の 67 歳の白人男性被験者は，ベースライン時に重症のアトピー性皮膚炎を有し，過去に全身性ステロイド療法を受けており，光線療法の使用歴はないが，第 60 日に非重篤な軽度の有害事象として**光線角化症**（報告用語：増殖性日光角化症）が発現した。皮膚癌の既往はなかった。本事象は未回復であり，治験薬の用量は変更されなかった。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され，判定委員会により悪性腫瘍事象と判定された。

2.1.5.3.3.5. 非黒色腫皮膚癌：Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）

申請時のカットオフ（2020 年 4 月 22 日）より後に，新たに判定された非黒色腫皮膚癌はなかった（M5.3.5.3 Safety Update 2.1.5.2.2 項）。

2.1.5.4. 心血管系安全性

本項は 3 つのパートで構成される。最初に，心血管事象（MACE およびその他の非 MACE を含む）について説明する。2 項目では，非致死性静脈血栓塞栓症イベント（すなわち，肺塞栓症および深部静脈血栓症）について説明する。最後に，脂質パラメータについて考察する。

2.1.5.4.1. 本項の要約：心血管安全性

関節リウマチ患者では，他の JAK 阻害剤および IL-6 阻害剤で，総コレステロール，LDL-C，HDL-C の用量依存的な増加が認められている[26,27]。脂質パラメータのこれらの変化と MACE との関連は，これまでに確立されていない[28,29]。他の JAK 阻害剤では，特に高用量および心血管系疾患が多い集団において，静脈血栓塞栓症が認められている。アブロシチニブの第 3 相プログラムでは，外部の盲検下にある判定委員会が心血管事象を判定した（1.1.3.3 項）。

- アブロシチニブの投与を受けたすべての被験者において，判定委員会に判定された肺塞栓症が 3 例［0.18/100 人年（95% CI: 0.04, 0.52）］，判定された深部静脈血栓症が 2 例［0.12/100 人年（95% CI: 0.01 ,0.43）］認められ，いずれもアブロシチニブ 200 mg QD 群の被験者であった。

- 判定委員会に判定された MACE は 3 例［発現率 0.18/100 人年（95% CI: 0.04,0.52）］で，心筋梗塞が 2 例，突然死が 1 例であった。すべての事象は，60 歳以上の CV リスク因子を有する被験者に発現した。

2.1.5.4.2. 判定された心血管事象（非致死的静脈血栓塞栓症イベントを除く）

以下の項では，MACE および非 MACE について説明する。

MACE

全曝露併合データでは，MACE を示唆する重篤な有害事象が 3 例（心筋梗塞 2 例，突然死 1 例）認められた（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.2.2.2.1）。これらの事象はすべて判定委員会で判定され，MACE の基準に合致した（M5.3.5.3 SCS Table AEP.16.2.7.2.1）。これらの MACE の発現率は 0.18/100 人年（95% CI: 0.04, 0.52）であった（Table 61）。この発現率は，青少年および成人の中等症から重症の AD 患者を対象とした外部コホート研究 KPNC（B7451044 試験）試験（2.1.6.3.3 項）で報告された MACE の背景発現率［0.26（95% CI: 0.21, 0.32）］と同様であった。

イベント数は，正式なイベント発生までの期間またはリスク因子分析には不十分であった，各被験者は 60 歳以上で，心血管系リスク因子を有していた。これらの事象は試験の早期には集積せず，いずれもアブロシチニブの投与開始から 3～6 ヵ月後に発現した。

- 被験者 B7451013/10763001，アブロシチニブ 100 mg QD：ブルガリアの 73 歳白人女性で治験薬投与中止の 22 日後，第 107 日に**突然死の重篤な有害事象**を報告した。この事象は心臓死と判定された。被験者にはスクリーニング時に実施した胸部 X 線検査で認められた大動

脈硬化および石灰化の既往歴があり，また未治療の高血圧の既往歴があった。被験者は併用薬の投与を受けなかった。剖検は実施されなかった。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

- 被験者 B7451012/10051001，アブロシチニブ 200 mg QD：米国の BMI 32 kg/m^2 の 60 歳白人男性で，耐糖能障害の既往歴が報告された。第 104 日に**心筋梗塞の重篤な有害事象**が発現した。被験者は自宅で意識を消失し，救急車で病院に搬送された。被験者は心筋梗塞と診断されて入院し，ステントが留置された。第 106 日に心筋梗塞の事象から回復し，クロピドグレルを投与し，治験を中止した。治験責任医師の意見では，心筋梗塞の事象は治験薬と関連なしと判断した。

- 被験者 B7451015/10795001（B7451014/11134007），アブロシチニブ 200 mg QD：米国の 63 歳白人男性で，高血圧，COPD および高コレステロール血症の病歴が報告された。先行試験から通算した実薬投与第 159 日に**心筋梗塞の重篤な有害事象**が発現した。被験者は胸痛のため救急外来を受診し，ST 上昇型心筋梗塞と診断された。被験者は入院し，3 本のステント留置による心カテーテル検査を受けた。本事象により治験を中止し，本事象は第 159 日に消失したと判断された。験責任医師は，心筋梗塞の事象は治験薬と関連なしと判断した。

Table 61. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Adjudicated Major Adverse Cardiovascular Events, Non-Major Adverse Cardiovascular Events and Adjudicated Non-Fatal Venous Thromboembolism Events (CMQ) - All Exposure Pool

Events		Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	All Abrocitinib
Adjudicated Major Adverse Cardiovascular Events	N	885	1971	2856
	Number of Subjects with Event, n (%)	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
	Total Drug Exposure (PY)	645.35	1032.62	1677.97
	Incidence Rates (95% CI)	0.15 (0.00, 0.86)	0.19 (0.02, 0.70)	0.18 (0.04, 0.52)
Adjudicated Non-Major Adverse Cardiovascular Events	N	885	1971	2856
	Number of Subjects with Event, n (%)	2 (0.2)	0	2 (0.1)

Table 61. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Adjudicated Major Adverse Cardiovascular Events, Non-Major Adverse Cardiovascular Events and Adjudicated Non-Fatal Venous Thromboembolism Events (CMQ) - All Exposure Pool

Events		Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	All Abrocitinib
	Total Drug Exposure (PY)	644.90	1032.87	1677.77
	Incidence Rates (95% CI)	0.31 (0.04, 1.12)	0.00 (0.00, 0.36)	0.12 (0.01, 0.43)
Adjudicated Non-Fatal Venous Thromboembolism Events (CMQ) [1]	N	885	1971	2856
	Number of Subjects with Event, n (%)	0	5 (0.3)	5 (0.2)
	Total Drug Exposure (PY)	645.35	1032.31	1677.66
	Incidence Rates (95% CI)	0.00 (0.00, 0.57)	0.48 (0.16, 1.13)	0.30 (0.10, 0.70)
Adjudicated Non-Fatal Venous Thromboembolism Events (CMQ): Pulmonary embolism [1]	N	885	1971	2856
	Number of Subjects with Event, n (%)	0	3 (0.2)	3 (0.1)
	Total Drug Exposure (PY)	645.35	1032.57	1677.92
	Incidence Rates (95% CI)	0.00 (0.00, 0.57)	0.29 (0.06, 0.85)	0.18 (0.04, 0.52)
Adjudicated Non-Fatal Venous Thromboembolism Events (CMQ): Deep vein thrombosis	N	885	1971	2856
	Number of Subjects with Event, n (%)	0	2 (0.1)	2 (0.1)
	Total Drug Exposure (PY)	645.35	1032.60	1677.95

Table 61. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Adjudicated Major Adverse Cardiovascular Events, Non-Major Adverse Cardiovascular Events and Adjudicated Non-Fatal Venous Thromboembolism Events (CMQ) - All Exposure Pool

Events		Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	All Abrocitinib
	Incidence Rates (95% CI)	0.00 (0.00, 0.57)	0.19 (0.02, 0.70)	0.12 (0.01, 0.43)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029. Includes treatment-emergent and adjudicated events.
Includes data up to the end of risk period (the smallest of [last dose date + 28 days], [death date] and [data cut date (B7451014 & B7451015 only)]).
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for subjects with events, and up to the end of risk period for subjects without events.
n: Number of subjects with the event. Incidence Rates: Number of subjects with events per 100 patient-years.
Confidence intervals (CI) were calculated for incidence rates based on the assumption that the actual count of cases arises from a Poisson distribution.
[1] Pulmonary embolism event (not adjudicated) was included.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Date of ADAM Dataset Creation: 22JUN2020 Output File: ./ad_scs/AEP_1/adae_imm_cvall Date of Generation: 22JUN2020 (22:37)
Table iAEP.14.3.1.2.2.7.4 is for Pfizer internal use.

判定された非 MACE

2 例に有害事象が発現し，その内訳は発作 1 例および回転性めまい 1 例であり，一過性虚血発作の基準を満たすと判定委員会に判定された。

- 被験者 B7451012/10021014，アブロシチニブ 100 mg QD：55 歳の白人女性被験者が第 14 日に**痙攣発作の重篤な有害事象**（報告用語；おそらく痙攣発作）を発現した。発作障害，髄膜炎（2015 年），および肺高血圧症の既往があった。被験者は顔面脱力を伴う左側の間欠的な脱力を発現し，入院し，脳波を含む検査を受けたが，結果は正常範囲内であった。脳の MRI および超音波検査は正常範囲内であり，重大な異常は認められなかった。被験者は第 16 日に本事象から回復した。治験薬に対する措置は取られず，同様の事象の再発はなかった。治験責任医師はこの事象を治験薬と関連なしと判断した。

- 被験者 B7451015/15315004（B7451029/11969005），アブロシチニブ 100 mg QD：チェコ共和国の 75 歳白人男性（B7451029 試験ではデュピルマブ群）は，B7451015 試験第 85 日に**回転性めまいの重篤な有害事象**（報告用語：回転性めまい）を発現した。既往歴には，高血圧，

高コレステロール血症，心房細動があった。被験者は浮動性めまいおよび複視のため神経科に入院した。被験者は，回転性めまい，複視および歩行障害と診断され，退院した。回転性めまいの原因として短期間の椎骨脳底動脈不全が考えられた。被験者は第 88 日に本事象から回復した。併発した有害事象は軽度の霧視であった（第 85～146 日）。本事象に対する治験薬の処置はなく，他の有害事象は認められなかった。治験責任医師はこの事象を治験薬と関連なしと判断した。

日本人集団

全曝露併合データでは，判定委員会に判定された MACE と非 MACE 心血管事象は発現しなかった（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.18.j）。

2.1.5.4.2.1. 判定された心血管事象：Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）

申請時カットオフ（2020 年 4 月 22 日）より後に，新たに 1 例の心不全（死亡例，2.1.2 項）が MACE と判定された。Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）の MACE の発現率は，0.19/100 人年（95% CI: 0.05, 0.47）であり，申請時の全曝露併合データ（0.18/100 人年［95% CI: 0.04, 0.52］）と同様であった（M5.3.5.3 Safety Update 2.1.5.3.1 項）。

非 MACE については，申請時カットオフより後に新たに判定された事象はなかった（M5.3.5.3 Safety Update 2.1.5.3.2 項）。

2.1.5.4.3. 静脈血栓塞栓症イベント（肺塞栓症および深部静脈血栓症）

判定委員会で判定された静脈血栓塞栓症イベントは，肺塞栓症および深部静脈血栓症であった。イベント数が少ないため，意味のあるリスク因子またはイベント発現までの期間の解析は実施できなかった。これらの事象の簡潔な叙述を 2.1.5.4.3.1 項に示す。すべての症例で共通のリスク因子はなかった。

肺塞栓症

全曝露併合データでは，肺塞栓症の有害事象が 3 例認められた（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.2.2.2.1）。いずれも重篤であり，肺塞栓症の基準を満たすとして解析した。1 例は外部判定委員会が設置される前に実施した後期第 2 相試験で発現したが，発現率に含めた。肺塞栓症の発現率は 0.18/100 人年（95% CI: 0.04, 0.52）であった。イベント数はわずかであったが，2.1.6 項に記載したコホート研究の AD 患者の発現率よりも高かった。

- 外部コホート研究の B7451044 試験（2.1.6.3.3 項）での AD を有する成人における肺塞栓症の発現率は 0.08/100 人年（95% CI: 0.05, 0.12）であった。
- デンマークで実施されたコホート研究（2.1.6.1.3 項）では，12 歳以上の AD 患者における肺塞栓症の発現率（1 万人年あたり）は 6.46/1 万人年（95% CI: 5.26, 7.94）であった。

深部静脈血栓症

全曝露併合データでは，2 例の有害事象が深部静脈血栓症の基準を満たすと判定委員会に判定された。以下に簡潔に記述する。深部静脈血栓症の発現率は 0.12/100 人年（95% CI: 0.01, 0.43）であった。これは，2.1.6 項に記載したコホート研究の AD 患者の発現率と同様であった。

日本人集団

全曝露併合データでは，判定委員会に判定された静脈血栓塞栓症イベントは発現しなかった（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.18.j）。

2.1.5.4.3.1. 静脈血栓塞栓症イベントの簡潔な叙述：全曝露併合データ

被験者 B7451006/10721002，アブロシチニブ 200 mg QD：55 歳の白人男性は背部痛，回転性めまい，喘息，環境アレルギーの既往があった。被験者は，第 80 日に**肺塞栓症の重篤な有害事象**（報告用語：肺塞栓症）を発現した。被験者は右側胸膜性胸痛のため緊急外来を受診した。胸部 X 線検査，CT および血液検査を含む精密検査では，右肺に複数の小さな血栓が認められた。超音波検査では深部静脈血栓症は認められなかった。リバーロキサバンが投与された。同日，被験者は救急外来から退院し，本事象は第 155 日に回復した。本事象を受けて治験薬の投与が中止された。治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと判断した。

被験者 B7451015/10055004（B7451012/10321006），アブロシチニブ 200 mg QD：68 歳の白人女性は，子宮脱，閉経，高血圧，血中コレステロール増加，第 1 度房室ブロックの既往があった。先行試験から通算した実薬投与第 98 日に，**肺塞栓症の重篤な有害事象**（報告用語：両側肺塞栓症）が認められた。被験者は医師の診療を受け，胸部 X 線検査が実施された。被験者は緊急外来に搬送され，一晩入院した。CT および胸部 X 線検査で両側肺塞栓症が確認された。被験者は 6 ヵ月間のアピキサバン投与を受け，治験を中止した。被験者は第 102 日に本事象から回復した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと判断した。

被験者 B7451015/10155001（B7451012/10031004），アブロシチニブ 200 mg QD：16 歳黒人またはアフリカ系アメリカ人男性（B7451012 試験ではプラセボ群）は，B7451015 試験第 565 日に**肺塞栓症の重篤な有害事象（報告用語：肺塞栓症）**を発現した。深部静脈血栓症および肺塞栓症の既往歴はなかった。第 574 日および第 578 日にいずれも重篤な有害事象である気胸（右水気胸）と急性腎障害（急性腎不全）が併発した。併発した 2 件の重篤な有害事象は，治験責任医師によりそれぞれ治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与は中止され，急性肺塞栓症の転帰は第 574 日に後遺症を伴って回復した。治験責任医師は，急性肺塞栓症は治験薬と関連ありと判断した。

被験者 B7451015/13585003（B7451013/10113003），アブロシチニブ 200 mg QD：44 歳の白人女性は先行試験から通算した実薬投与第 232 日に**血栓症の重篤な有害事象**（報告用語：ふくらはぎの血栓症）を発現し，これは重要な医学的事象であった。被験者の治験薬の最終投与は第 224 日で，その後第 227 日に関節鏡手術が実施された。被験者は血栓症予防としてペミパリンの投与を受けた。第 232 日，被験者は腓腹筋痛を発症し，救急外来を受診した。超音波検査では，腓骨静脈および筋枝に血栓症が認められた。本事象を受けて，治験薬の投与は中止された。本事象は第 276 日に回復した。治験責任医師は，本事象を治験薬，併用薬，または治験手順と関連なしと判断した。本事象は関節鏡手術に関連すると報告された。

被験者 B7451014/11874001，アブロシチニブ 200 mg QD：高血圧の病歴を有する 50 歳のアジア人女性は，第 48 日に非重篤で中等度の**表在性血栓性静脈炎**（報告用語：小さな血栓形成，左大伏在静脈，左浅大腿静脈）を発現し，最終報告時点で継続中であった。本事象による治験薬の変更はなかった。この被験者には，第 9～85 日まで，その他の有害事象として中等度の末梢性浮腫が発現した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと判断した。

2.1.5.4.3.2. 静脈血栓塞栓症イベント：Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）

申請時カットオフ（2020 年 4 月 22 日）より後に，新たに 1 例の深部静脈血栓症が静脈血栓塞栓症イベントと判定された。Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）の静脈血栓塞栓症イベント，肺塞栓症および深部静脈血栓症の発現率は申請時の全曝露併合データと同様であった（M5.3.5.3 Safety Update 2.1.5.3.3 項）。新たに判定された事象の簡潔な叙述は M5.3.5.3 Safety Update 2.1.5.3.3 項に示した。

2.1.5.4.4. 脂質パラメータの変化

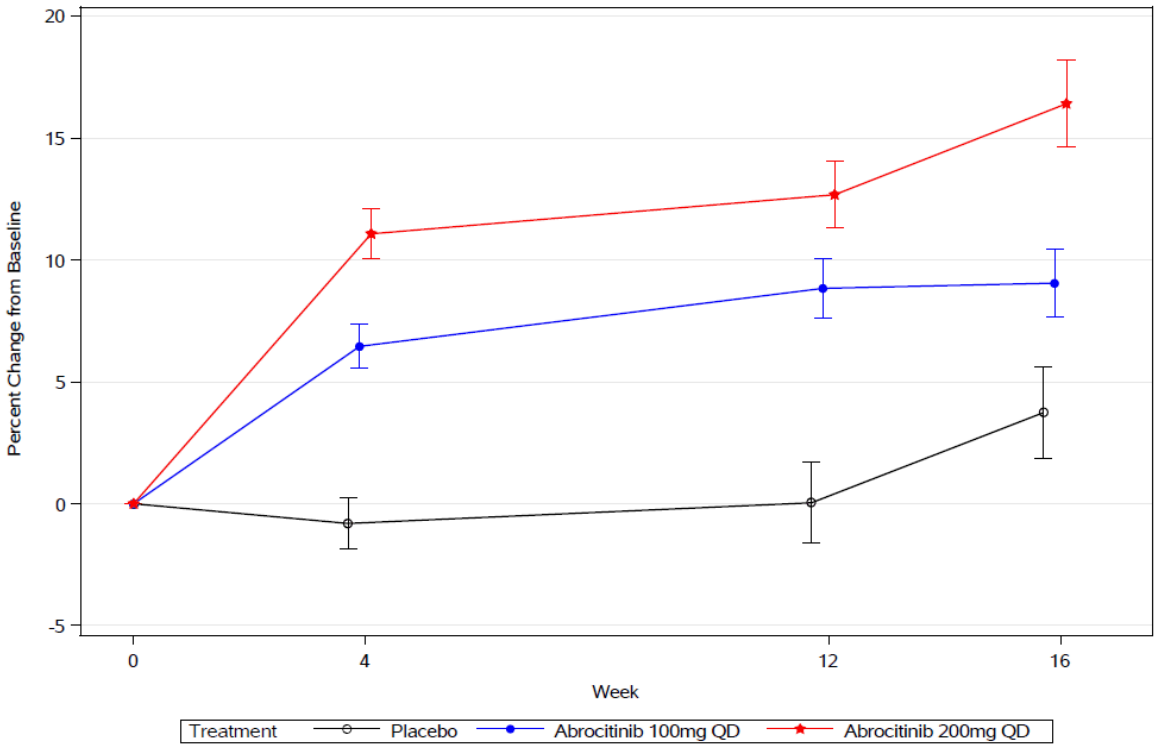
プラセボ群を比較対照として，本項では更新主要併合データの LDL-C，HDL-C および LDL/HDL 比に焦点を当てる。総コレステロールの経時的変化は LDL-C と一致していた。プラセボ群と比較して，トリグリセリド値に意味のある変化は認められなかった。

2.1.5.4.4.1. LDL-C

更新主要併合データのアブロチニブ群の第 4 週の LDL-C の変化率はプラセボ群と比べて用量依存的に上昇し，これは投与期間の最終来院（B7451006，B7451012，B7451013 および B7451036 試験では第 12 週，B7451029 試験では第 16 週）まで維持された（Figure 17）。ベースライン時（いずれも中央値でプラセボ群：75 mg/dL，アブロシチニブ 100 mg QD 群：76 mg/dL，アブロシチニブ 200 mg QD 群：73 mg/dL）から最終評価時までの変化量の中央値は，プラセボ群（-1 mg/dL）と比較してアブロシチニブ 100 mg 群および 200 mg 群（それぞれ 5 mg/dL および 7 mg/dL）で大きかった（Table 73）。第 16 週の LDL-C の変化率（B7451029 試験）は，アブロシチニブ群およびプラセボ群で他の試験の第 12 週の変化率（B7451006，B7451012，B7451013 および B7451036 試験）よりも高いが，両群間の関係は同様であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.4.2.2，Figure 17）。

全曝露併合データでは，9 ヵ月時（n=617）まで LDL-C の継続的な上昇が認められ，その後のデータはさらに限定的であった（Figure 18）。第 9 ヵ月時点の LDL-C の中央値は，アブロシチニブ 100 mg QD 群で 114.0 mg/dL，アブロシチニブ 200 mg QD 群で 108.0 mg/dL であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.4.4.2.1）。

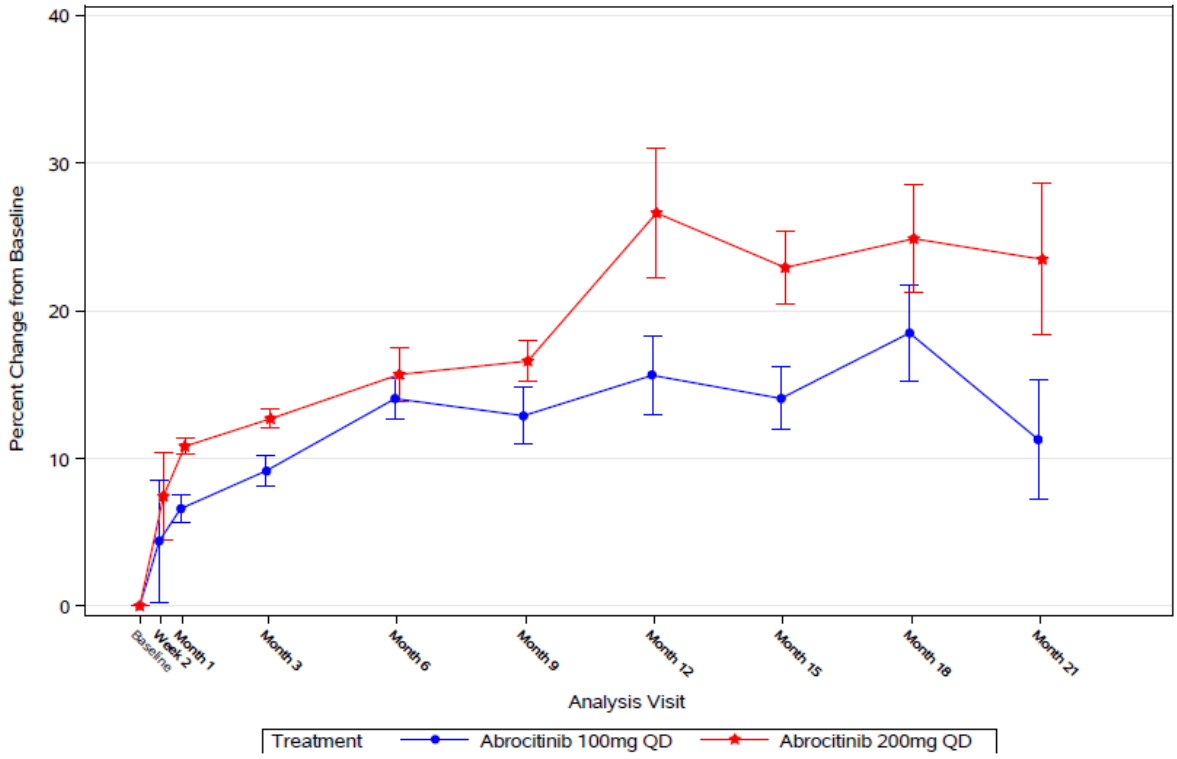
Figure 17. Mean (+/-SE) Percent Change from Baseline in LDL-c by Visit – Short Term Studies



Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Included data on study treatment or during lag time (28 days).
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
SE = Standard Error
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 13APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adlb_lip_f1 Date of Generation: 15APR2021 (22:12)

Source: M5.3.5.3 SCS Figure STS.14.3.4.4.2.3

Figure 18. Mean (+/-SE) Percent Change from Baseline in LDL-c by Visit – All Exposure Pool



Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Included data on abrocitinib treatment or during lag time (28 days).
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1) of abrocitinib treatment.
SE = Standard Error
Plot data up to Month 21 as very few subjects at Month 24 and 27.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 28MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adlb_lip_f1 Date of Generation: 28MAY2020 (19:23)

Source: M 5.3.5.3 SCS Figure AEP.14.3.4.4.2.3

第 4 週および最終来院時（第 12 週または第 16 週）のいずれにおいても，アブロシチニブ群ではプラセボ群と比較してベースラインを上回るカテゴリーへの被験者のシフトが多く認められた（Table 62）。大部分の被験者はベースライン値が 130 mg/dL 未満であり，治験期間を通じてそのカテゴリーに留まった。シフトがあった被験者のほとんどは，1 つ違いのカテゴリーにシフトした。

Table 62. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Shift Table of Subjects in LDL Cholesterol Categories by Visit - Short Term Studies

		Placebo (N=438)				Abrocitinib 100mg QD (N=703)				Abrocitinib 200mg QD (N=684)			
		Baseline				Baseline				Baseline			
		< 130	≥ 130 - < 160	≥ 160 - < 190	≥ 190	< 130	≥ 130 - < 160	≥ 160 - < 190	≥ 190	< 130	≥ 130 - < 160	≥ 160 - < 190	≥ 190
Analysis Visit	Post-Baseline												
Week 4	< 130	284 (82.8%)	20 (5.8%)	1 (0.3%)	0	429 (74.0%)	17 (2.9%)	4 (0.7%)	0	429 (75.9%)	13 (2.3%)	3 (0.5%)	0
	≥ 130 - < 160	12 (3.5%)	13 (3.8%)	1 (0.3%)	0	48 (8.3%)	32 (5.5%)	7 (1.2%)	1 (0.2%)	54 (9.6%)	13 (2.3%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)
	≥ 160 - < 190	2 (0.6%)	0	5 (1.5%)	2 (0.6%)	9 (1.6%)	16 (2.8%)	6 (1.0%)	0	10 (1.8%)	13 (2.3%)	4 (0.7%)	0
	≥ 190	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)	4 (0.7%)	3 (0.5%)	8 (1.4%)	7 (1.2%)	4 (0.7%)
Week 12	< 130	181 (82.6%)	9 (4.1%)	1 (0.5%)	0	262 (71.2%)	13 (3.5%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	298 (79.7%)	4 (1.1%)	0	0
	≥ 130 - < 160	8 (3.7%)	15 (6.8%)	2 (0.9%)	0	36 (9.8%)	21 (5.7%)	4 (1.1%)	0	31 (8.3%)	10 (2.7%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)
	≥ 160 - < 190	0	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	4 (1.1%)	11 (3.0%)	6 (1.6%)	0	9 (2.4%)	6 (1.6%)	6 (1.6%)	0
	≥ 190	0	0	0	0	1 (0.3%)	3 (0.8%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	2 (0.5%)	3 (0.8%)
Week 16	< 130	105 (77.8%)	8 (5.9%)	1 (0.7%)	0	166 (70.0%)	8 (3.4%)	0	0	166 (70.3%)	7 (3.0%)	0	0
	≥ 130 - < 160	7 (5.2%)	7 (5.2%)	2 (1.5%)	0	24 (10.1%)	9 (3.8%)	5 (2.1%)	0	29 (12.3%)	7 (3.0%)	2 (0.8%)	0
	≥ 160 - < 190	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	4 (1.7%)	10 (4.2%)	7 (3.0%)	1 (0.4%)	7 (3.0%)	6 (2.5%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)
	≥ 190	0	0	0	1 (0.7%)	0	3 (1.3%)	0	0	2 (0.8%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	0

Table 62. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Shift Table of Subjects in LDL Cholesterol Categories by Visit - Short Term Studies

		Placebo (N=438)				Abrocitinib 100mg QD (N=703)				Abrocitinib 200mg QD (N=684)			
		Baseline				Baseline				Baseline			
		< 130	≥ 130 - < 160	≥ 160 - < 190	≥ 190	< 130	≥ 130 - < 160	≥ 160 - < 190	≥ 190	< 130	≥ 130 - < 160	≥ 160 - < 190	≥ 190
Analysis Visit	Post-Baseline												

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Included data on study treatment or during lag time (28 days).
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
N: Number of subjects in Safety Analysis Set population
Safety Analysis Set population was defined as all subjects from applicable trials in the study pools who received at least one dose of study medication.
Patients missing baseline were excluded.
Percentage used number of subjects with non-missing LDL Cholesterol results and baseline in each analysis visit as denominator.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 13APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adlb_ldl_s Date of Generation: 22APR2021 (04:00)
Table STS.14.3.4.7 is for Pfizer internal use.

2.1.5.4.4.2. 総コレステロール

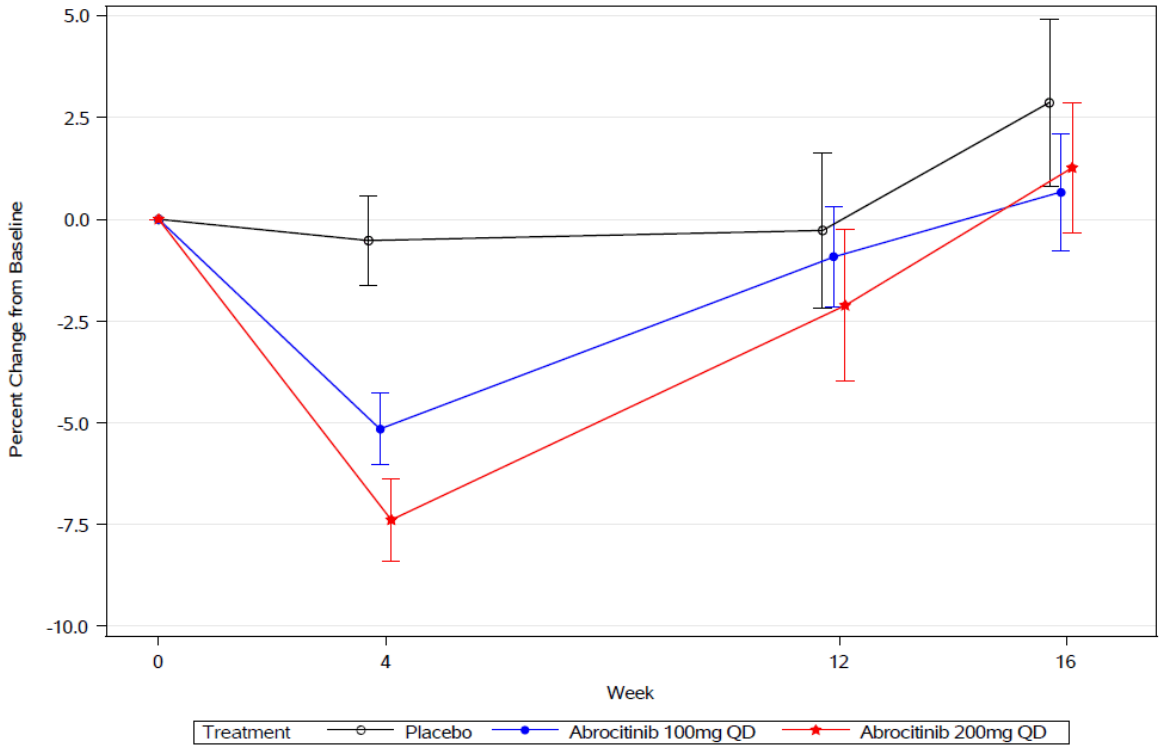
更新主要併合データおよび全曝露併合データのいずれにおいても，総コレステロールの変化率は LDL-C と同様であった（M5.3.5.3 SCS Figure STS.14.3.4.4.2.3，M5.3.5.3 SCS Figure AEP.14.3.4.4.2.3）。

2.1.5.4.4.3. LDL/HDL 比

更新主要併合データで，LDL/HDL 比のベースラインの平均値はすべての投与群で同様であった（プラセボ群：1.861，アブロシチニブ 100 mg QD 群：1.894，アブロシチニブ 200 mg QD 群：1.818）（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.4.2.1）。第 4 週に LDL/HDL 比の用量依存的な変化率の低下が認められたが，第 12 週（B7451006，B7451012，B7451013 および B7451036 試験）および第 16 週（B7451029 試験）にはプラセボと比較して LDL/HDL 比に意味のある差は認められなかった（Figure 19）。

全曝露併合データでは，LDL/HDL 比は最初の 3 ヵ月間は低下し，その後は 5%～10%まで上昇したが，9 ヵ月以降の被験者数は更に少なかったため，推定値の精度は低かった（Figure 20）。

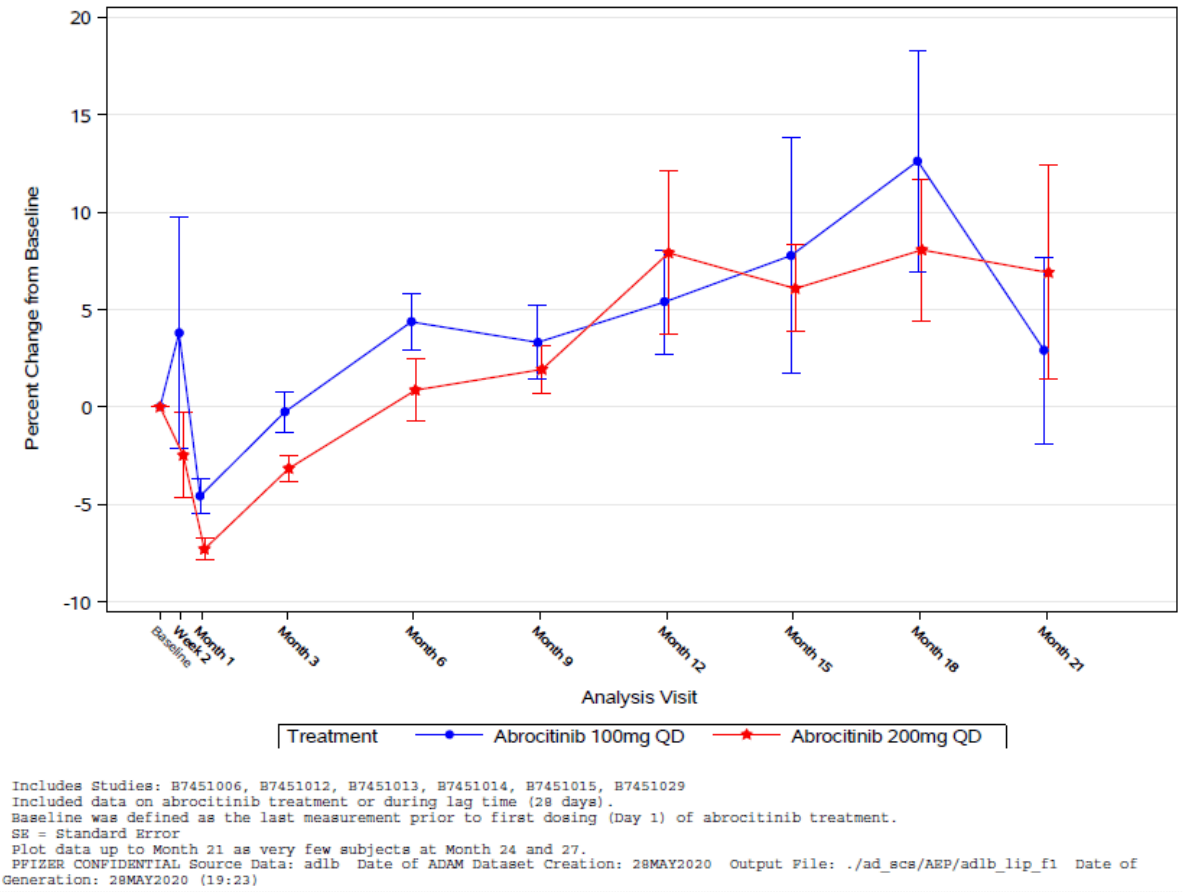
Figure 19. Mean (+/-SE) Percent Change from Baseline in LDL/HDL-c Ratio by Visit – Short Term Studies



Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Included data on study treatment or during lag time (28 days).
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
SE = Standard Error
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 13APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adlb_lip_f1 Date of Generation: 15APR2021 (22:12)

Source: M 5.3.5.3 SCS Figure STS.14.3.4.4.2.3

Figure 20. Mean (+/-SE) Percent Change from Baseline in LDL/HDL-c Ratio by Visit – All Exposure Pool



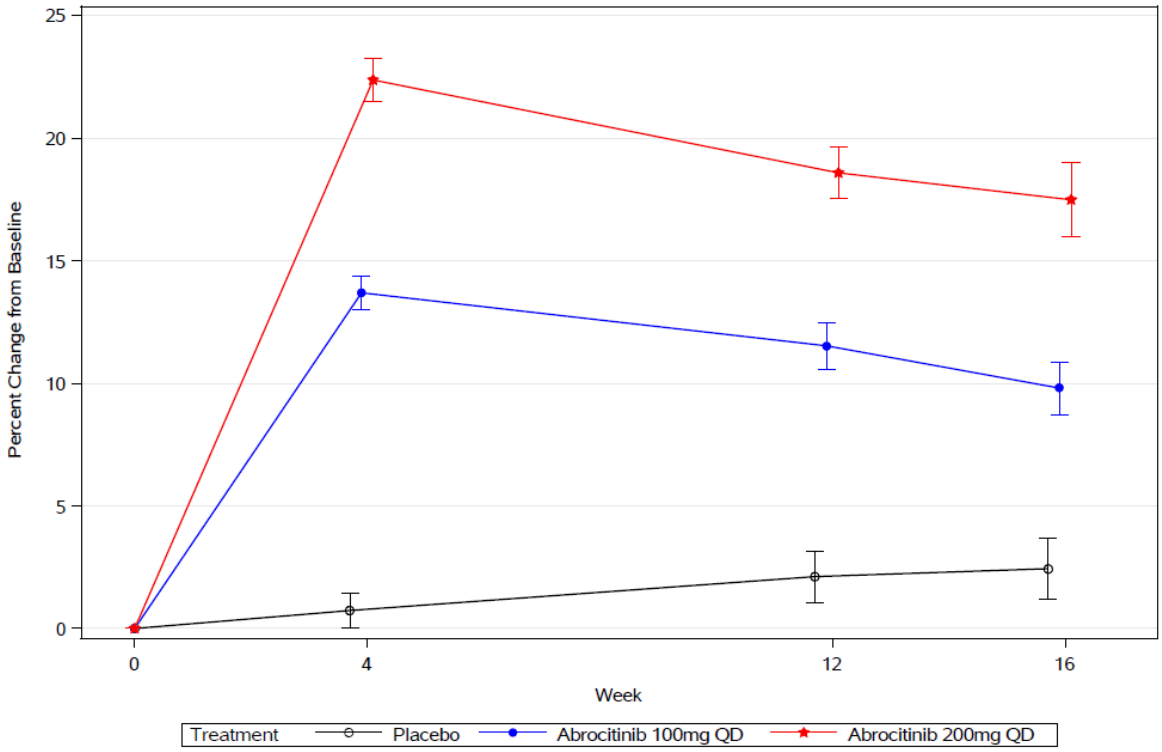
Source: M 5.3.5.3 SCS Figure AEP.14.3.4.4.2.3

2.1.5.4.4.4. HDL-C

更新主要併合データで，HDL-C のベースライン平均値はすべての投与群で同様であった（プラセボ群：55.2 mg/dL，アブロシチニブ 100 mg QD 群：56.5 mg/dL，アブロシチニブ 200 mg QD 群：56.7 mg/dL）（M5.3.5.3 SCS Table STS. 14.3.4.4.2.1）。第 4 週に HDL-C の用量依存的な変化率の上昇が認められ，最終来院（B7451006，B7451012，B7451013 および B7451036 試験では第 12 週，B7451029 試験では第 16 週）まで維持された（Figure 21）。HDL-C の変化率の増加は LDL-C よりも大きかった。

全曝露併合データでは，HDL は治験期間を通じてベースラインより高い値を維持した（Figure 22）。

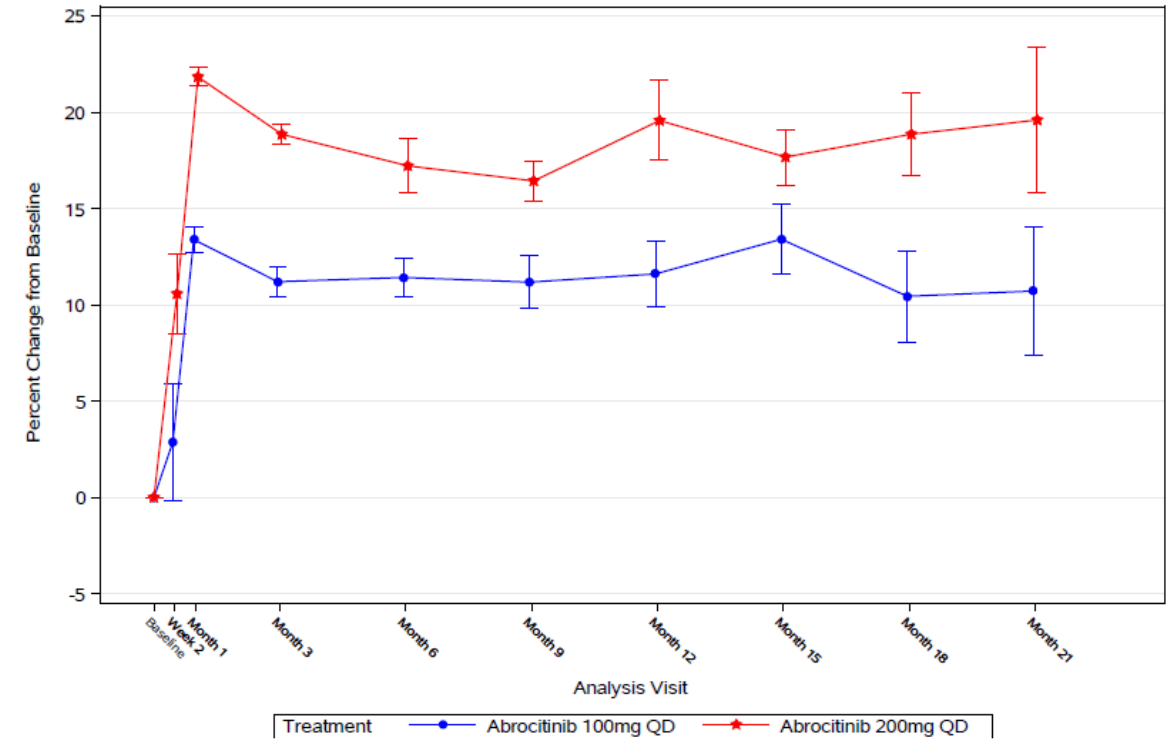
Figure 21. Mean (+/-SE) Percent Change from Baseline in HDL-c by Visit – Short Term Studies



Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Included data on study treatment or during lag time (28 days).
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
SE = Standard Error
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 13APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adlb_lip_f1 Date of Generation: 15APR2021 (22:12)

Source: M 5.3.5.3 SCS Figure STS.14.3.4.4.2.3

Figure 22. Mean (+/-SE) Percent Change from Baseline in HDL-c by Visit – All Exposure Pool



Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Included data on abrocitinib treatment or during lag time (28 days).
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1) of abrocitinib treatment.
SE = Standard Error
Plot data up to Month 21 as very few subjects at Month 24 and 27.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 28MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adlb_lip_f1 Date of Generation: 28MAY2020 (19:23)

Source: M 5.3.5.3 SCS Figure AEP.14.3.4.4.2.3

2.1.5.4.4.5. トリグリセリド

更新主要併合データではアブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群では，プラセボ群と比較して意味のある変化は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.4.2.2）。

2.1.5.5. 過敏症

本項での過敏症は狭義の SMQ に含まれる治療を要した事象として記載する（Appendix 5.3）。

2.1.5.5.1. 過敏症：更新主要併合データ

過敏症を発現した被験者の割合は投与群間で同様であった（Table 63）。プラセボ群の 3 例（アナフィラキシー反応，剥脱性皮膚炎，血管浮腫）およびアブロシチニブ 200 mg QD 群の 1 例（アナフィラキシーショック）で重篤な有害事象を発現した（Table 24）。アブロシチニブ群の被験者に発現したアナフィラキシーショックは食物アレルギーに関連したものであり，詳細は全曝露併合データに含まれた重篤な事象とともに記載した（2.1.5.5.2 項）。

Table 63. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Hypersensitivity (CMQ) Requiring Treatment by System Organ Class and Preferred Term - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	10 (2.3)	18 (2.6)	10 (1.5)	28 (2.0)
Eye Disorders	1 (0.2)	5 (0.7)	2 (0.3)	7 (0.5)
Eye oedema	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Eye swelling	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Eyelid oedema	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)
Swelling of eyelid	0	2 (0.3)	0	2 (0.1)
Gastrointestinal Disorders	2 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Lip swelling	2 (0.5)	0	0	0
Tongue oedema	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Immune System Disorders	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.3)
Anaphylactic reaction	1 (0.2)	0	0	0
Anaphylactic shock	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Hypersensitivity	0	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.2)
Infections And Infestations	0	3 (0.4)	0	3 (0.2)
Kaposi's varicelliform eruption	0	3 (0.4)	0	3 (0.2)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Rhinitis allergic	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	7 (1.6)	7 (1.0)	4 (0.6)	11 (0.8)
Angioedema	2 (0.5)	0	0	0
Dermatitis exfoliative	1 (0.2)	0	0	0
Drug eruption	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Perioral dermatitis	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Rash	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Urticaria	3 (0.7)	5 (0.7)	3 (0.4)	8 (0.6)

Table 63. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Hypersensitivity (CMQ) Requiring Treatment by System Organ Class and Preferred Term - Short Term Studies

Number of Subjects Evaluable for AEs	Placebo (N=438)	Abrocitinib 100mg QD (N=703)	Abrocitinib 200mg QD (N=684)	All Abrocitinib (N=1387)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 15APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adae_s039_hrt Date of Generation: 16APR2021 (01:59)
Table STS.14.3.1.2.3 is for Pfizer internal use.

日本人集団

更新主要併合データでは，アブロシチニブ 100 mg QD 群 3 例（7.0%）に過敏症を発現した。事象はカポジ水痘様発疹 2 例（4.7%）およびアレルギー性鼻炎 1 例（2.3%）であった（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table STS.14.3.1.2.3.j）。

2.1.5.5.2. 過敏症：全曝露併合データ

すべてのアブロシチニブ投与例に発現した過敏症のうち，重篤な有害事象は 3 例であった。以下に記載した事象は，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され，食物アレルギーに起因する可能性が高かった。3 例はいずれも治験薬の投与を変更することなく治験を継続した。

アブロシチニブ 100 mg QD 群

被験者 B7451015/10475007（B7451012/10431013），アブロシチニブ 100 mg QD：26 歳の白人男性は先行試験から通算した実薬投与第 377 日に**過敏症の重篤な有害事象**（報告用語：アレルギー反応）を発現し，発現当日に消失した。報告によると，被験者は意識を消失し，被験者の姉妹が発見した際にエピネフリンが投与され，意識が回復した。被験者にはピーナッツに対する既知のアナフィラキシーがあったが，ピーナッツ含有製品と接触したかどうかは不明であった。被験者は救急科を受診し，一晩経過観察された。本事象は治験責任医師により治験薬と関

連なしと判断されたが，原因は不明であった。被験者は治験薬の投与を変更することなく治験を継続した。

被験者 B7451015/14075003（B7451013/10853005），アブロシチニブ 100 mg QD：34 歳の白人女性は，**アナフィラキシー反応の重篤な有害事象**（報告用語：セロリを摂取後の全身性アナフィラキシー）を発現した（B7451013 試験ではプラセボ群）。食物アレルギー（セロリまたは他の食物）の既往があった。本事象は B7451015 試験第 6 日に発現し，回復した。被験者はヒドロコルチゾン，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム，アンタゾリン塩酸塩および水酸化カルシウムの投与を受けた。緊急救命室で 1 時間 45 分過ごした後，全身状態良好となり被験者は帰宅した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断されたが，セロリに対するアレルギーと考えられた。被験者は治験薬の投与を変更することなく治験を継続した。

アブロシチニブ 200 mg QD 群

被験者 B7451013/10893006，アブロシチニブ 200 mg QD：15 歳白人女性。第 79 日にカシューナッツ 1 粒摂食後**アナフィラキシーショックの重篤な有害事象**（報告用語：アナフィラキシーショック）が発現した。被験者は気分不良，全身性発疹，低血圧及び虚脱を伴うアナフィラキシーショックを発現したが，アドレナリン静脈内投与後，急速に回復した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断されたが，おそらくアレルギーと判断された。本被験者は治験薬の投与を変更することなく治験を継続し，本事象は第 81 日に消失した。

Table 64. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Hypersensitivity (CMQ) Requiring Treatment by System Organ Class and Preferred Term - All Exposure Pool

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	34 (3.8)	48 (2.4)	82 (2.9)
Eye Disorders	7 (0.8)	6 (0.3)	13 (0.5)
Conjunctival oedema	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Eye allergy	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Eye oedema	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Eye swelling	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Eyelid oedema	2 (0.2)	3 (0.2)	5 (0.2)

Table 64. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Hypersensitivity (CMQ) Requiring Treatment by System Organ Class and Preferred Term - All Exposure Pool

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Swelling of eyelid	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.1)
Gastrointestinal Disorders	2 (0.2)	0	2 (0.1)
Lip swelling	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Tongue oedema	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
General Disorders And Administration Site Conditions	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Swelling face	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Immune System Disorders	6 (0.7)	10 (0.5)	16 (0.6)
Anaphylactic reaction	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
Anaphylactic shock	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Atopy	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Drug hypersensitivity	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Hypersensitivity	3 (0.3)	7 (0.4)	10 (0.4)
Infections And Infestations	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
Kaposi's varicelliform eruption	2 (0.2)	0	2 (0.1)
Rash pustular	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	4 (0.5)	9 (0.5)	13 (0.5)
Bronchospasm	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
Rhinitis allergic	3 (0.3)	7 (0.4)	10 (0.4)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	14 (1.6)	23 (1.2)	37 (1.3)
Acute generalised exanthematous pustulosis	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Angioedema	3 (0.3)	2 (0.1)	5 (0.2)
Drug eruption	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Perioral dermatitis	1 (0.1)	3 (0.2)	4 (0.1)
Rash	2 (0.2)	4 (0.2)	6 (0.2)
Urticaria	7 (0.8)	12 (0.6)	19 (0.7)

Table 64. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Hypersensitivity (CMQ) Requiring Treatment by System Organ Class and Preferred Term - All Exposure Pool

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Urticaria cholinergic	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Urticaria papular	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_s039_hrt Date of Generation: 29MAY2020 (17:30)
Table AEP.14.3.1.2.1.5.2 is for Pfizer internal use.

日本人集団

全曝露併合データでは，過敏症事象を発現した被験者アブロシチニブ 100 mg QD 群の 2 例（3.9%）のみであった。事象はいずれもカポジ水痘様発疹であった（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.5.2.j）。

2.1.5.6. 青少年における骨および成長への影響

慢性毒性試験に使用したラット（投与開始時約 6～7 週齢）およびサル（投与開始時約 2～4 歳齢）の年齢は，ヒトの青少年期（12 歳以上）と同等であることから，非臨床安全性データパッケージは，12 歳以上の被験者におけるアブロシチニブの使用することの妥当性を裏付けていると考えられる。急速な成長期にあるラットでは，病理組織学的検査で骨形成不全が認められた（1 ヵ月以下の短期毒性試験）。骨に対する影響が認められなかった曝露量は，ヒトに臨床用量 200 mg QD 投与時の非結合型 AUC の 6 倍以上であった。ラットを用いた慢性毒性試験およびサルを用いた毒性試験では，骨への影響は認められなかった。

この非臨床所見は青少年に対するリスクとは考えられないが，長期継続投与試験（B7451015 試験）に移行した青少年被験者では身長 SDS を検討した。骨折または成長障害の有害事象を以下に示す。

身長 SDS

身長測定値が得られた各時点において，年齢および性別で米国人集団に標準化した SDS を算出した。そのため，これらの所見は年齢および性別で標準化されている。第 6 ヵ月および第 12 ヵ月の SDS の変化は-0.9 から 1.3 の範囲であり，中央値は 0 であったことから，被験者の成長曲線に意味のある変化はないことが示唆される（Table 65）。

Table 65. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Summary of Standard Deviation Score (SDS) for Height Measurement and Its Change from Baseline Overtime for Adolescent Subjects - All Exposure Pool

		Abrocitinib 100mg QD (N=885)		Abrocitinib 200mg QD (N=1971)		All Abrocitinib (N=2856)	
	Summary Statistics	Result	Change from Baseline	Result	Change from Baseline	Result	Change from Baseline
Baseline [1]	n	64		298		362	
	Mean (SD)	-0.2 (1.0)		-0.2 (1.1)		-0.2 (1.0)	
	Median (Q1, Q3)	0 (-1, 0)		0 (-1, 1)		0 (-1, 1)	
	Range (Min, Max)	(-4.2, 2.0)		(-3.4, 3.7)		(-4.2, 3.7)	
Day 180 (+/- 30 days) [2]	n	50	50	98	98	148	148
	Mean (SD)	-0.1 (0.9)	-0.0 (0.3)	-0.0 (1.0)	-0.0 (0.3)	-0.1 (1.0)	-0.0 (0.3)
	Median (Q1, Q3)	0 (-1, 0)	0 (0, 0)	0 (-1, 1)	0 (0, 0)	0 (-1, 1)	0 (0, 0)
	Range (Min, Max)	(-2.1, 2.4)	(-0.7, 1.1)	(-3.2, 2.8)	(-0.9, 1.3)	(-3.2, 2.8)	(-0.9, 1.3)

Table 65. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Summary of Standard Deviation Score (SDS) for Height Measurement and Its Change from Baseline Overtime for Adolescent Subjects - All Exposure Pool

		Abrocitinib 100mg QD (N=885)		Abrocitinib 200mg QD (N=1971)		All Abrocitinib (N=2856)	
		Result	Change from Baseline	Result	Change from Baseline	Result	Change from Baseline
	Summary Statistics						
Day 360 (+/- 30 days) [2]	n	28	28	66	66	94	94
	Mean (SD)	-0.1 (0.9)	-0.0 (0.4)	-0.1 (1.0)	-0.0 (0.3)	-0.1 (1.0)	-0.0 (0.3)
	Median (Q1, Q3)	0 (-1, 0)	0 (0, 0)	0 (-1, 1)	0 (0, 0)	0 (-1, 1)	0 (0, 0)
	Range (Min, Max)	(-1.9, 1.5)	(-0.8, 1.2)	(-3.4, 1.7)	(-0.6, 1.1)	(-3.4, 1.7)	(-0.8, 1.2)
Day 540 (+/- 30 days) [2]	n	6	6	9	9	15	15
	Mean (SD)	0.4 (1.1)	0.3 (0.5)	-0.1 (1.1)	-0.1 (0.5)	0.1 (1.1)	0.0 (0.5)
	Median (Q1, Q3)	1 (0, 1)	0 (0, 0)	0 (0, 1)	0 (0, 0)	0 (0, 1)	0 (0, 0)
	Range (Min, Max)	(-1.4, 1.5)	(-0.5, 1.2)	(-2.9, 1.0)	(-0.8, 0.7)	(-2.9, 1.5)	(-0.8, 1.2)
Day 720 (+/- 30 days) [2]	n	1	1	2	2	3	3
	Mean (SD)	-0.5 (NA)	0.2 (NA)	-1.0 (0.2)	-0.5 (0.2)	-0.8 (0.3)	-0.2 (0.4)
	Median (Q1, Q3)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	-1 (-1, -1)	0 (-1, 0)	-1 (-1, 0)	0 (-1, 0)
	Range (Min, Max)	(-0.5, -0.5)	(0.2, 0.2)	(-1.1, -0.8)	(-0.6, -0.3)	(-1.1, -0.5)	(-0.6, 0.2)

Table 65. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Summary of Standard Deviation Score (SDS) for Height Measurement and Its Change from Baseline Overtime for Adolescent Subjects - All Exposure Pool

	Abrocitinib 100mg QD (N=885)		Abrocitinib 200mg QD (N=1971)		All Abrocitinib (N=2856)	
Summary Statistics	Result	Change from Baseline	Result	Change from Baseline	Result	Change from Baseline

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
SDS: Standardized to the US population by age and gender.
[1] Measurement on or prior to first abrocitinib dosing date.
[2] Relative to first abrocitinib dosing date.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: advs Date of ADAM Dataset Creation: 01JUN2020 Output File: ./ad_scs/AEP/advs_s101_sds Date of Generation: 01JUN2020 (04:13)
Table AEP.14.3.5.2 is for Pfizer internal use.

申請時の全曝露併合データと同様に，Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）でも各測定時の身長 SDS の変化の中央値は 0 であった（M5.3.5.3 Safety Update 2.1.6.2 項）。

青少年における骨折

全曝露併合データで 2 例の青少年で骨折が認められた（Table 66）。骨折の発現率は一般的な青少年集団の範囲内である[30] 。

被験者 B7451012/10081003，アブロシチニブ 200 mgQD：第 19 日に非重篤な中等度の**足関節部骨折**が報告された 13 歳白人女性。本事象に対する治験薬の処置はなく，本事象は第 50 日に回復した。その他の骨折は報告されなかった。治験責任医師は，本事象を治験薬と関連なしと判断したが，これは被験者がチアリーダーであることが原因であった。

被験者 B7451014/10074018，アブロシチニブ 200 mg QD：13 歳白人男性は，第 48 日に非重篤な**右足骨折**を発現した。本事象は当初，軽度と報告され，被験者が長期継続投与試験に参加した時点で中等度に分類され，第 113 日に消失した。治験薬に関する措置は取られなかった。その他の骨折は報告されなかった。本事象は，治験薬との関連性はないと判断されたが，被験者が遊んでいたこと，足を適切に着地および跳躍できなかったことが原因であった。

更新主要併合データではさらにプラセボ投与被験者 1 例で骨折が報告された。13 歳白人男性被験者（B7451013/10823002）に，第 38 日に非重篤な軽度の**橈骨骨折**が認められた。本事象に対する治験薬の処置はなく，本事象は第 58 日に消失した。治験薬との因果関係は関連なしと判断されたが，スケートによる転倒によるものと判断された。

また，B7451036 試験で手骨折（アブロシチニブ 100 mg QD 群）が報告されたが，データベースリリース後に報告されたため，いずれの併合データにも含まれていない。本事象は，因果関係は関連なしと判断された（B7451036 総括報告書 Table 14.3.1.2.3.1，Errata）。

Table 66. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Fractures (CMQ) among Subjects of Baseline Age < 18 (years) - All Exposure Pool

	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	All Abrocitinib
N	64	300	364
Number of Subjects with Event, n (%)	0	2 (0.7)	2 (0.5)
Total Drug Exposure (PY)	63.65	174.83	238.48
Incidence Rates (95% CI)	0.00 (0.00, 5.80)	1.14 (0.14, 4.13)	0.84 (0.10, 3.03)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Includes data up to the end of risk period (the smallest of [last dose date + 28 days], [death date] and [data cut date (B7451014 & B7451015 only)]).
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for subjects with events, and up to the end of risk period for subjects without events.
n: Number of subjects with the event. Incidence Rates: Number of subjects with events per 100 patient-years.
Confidence intervals (CI) were calculated for incidence rates based on the assumption that the actual count of cases arises from a Poisson distribution.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_imm_fra Date of Generation: 01JUN2020 (22:20)
Table iAEP.14.3.1.2.1.13.1 is for Pfizer internal use.

Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）では，上記の他に，青少年に更に 2 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群：胸骨骨折，アブロシチニブ 200 mg QD 群：手骨折）の骨折が報告された（M5.3.5.3 Safety Update 2.1.6.2 項）。

成長関連有害事象

全曝露併合データにおいて，成長障害に関連した事象は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.14.2）。

2.1.5.7. 消化管穿孔

消化管穿孔は主に下部消化管に発現し，関節リウマチに使用される他の JAK 阻害剤および IL-6 拮抗剤の使用に関連して発現することは稀である[31]。関節リウマチ患者では，高齢患者，憩室炎の基礎疾患を有する患者，コルチコステロイドを使用中の患者および/または非ステロイド性抗炎症薬を慢性的に使用中の患者でリスクが増大する。これらのリスク因子は AD 患者集団ではあまり認められない。
消化管穿孔は，CMQ（Appendix 5.8）を用いて評価した。

消化管穿孔の事象はすべて上部消化管の事象であった（Table 67）。消化管穿孔が報告された被験者は，全曝露併合データの 3 例（0.1%）で，内訳はアブロシチニブ 100 mg QD 群で 2 例（0.2%），200 mg QD 群で 1 例（0.1%）であった。発現率は 0.18/100 人年であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.12.1）。このうち 1 例は重篤であり，治験中止に至った。事象は以下のとおりである。

Table 67. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Gastrointestinal Perforation (CMQ) by System Organ Class and Preferred Term - All Exposure Pool

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
Gastrointestinal Disorders	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
Duodenal ulcer	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Duodenal ulcer haemorrhage	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Gastric ulcer	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Gastritis erosive	1 (0.1)	0	1 (<0.1)

Table 67. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Incidence of Treatment-Emergent Gastrointestinal Perforation (CMQ) by System Organ Class and Preferred Term - All Exposure Pool

Number of Subjects Evaluable for AEs	Abrocitinib 100mg QD (N=885)	Abrocitinib 200mg QD (N=1971)	All Abrocitinib (N=2856)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of Subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 28 days after last dose of study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_s039_gp Date of Generation: 29MAY2020 (17:25)
Table AEP.14.3.1.2.1.12.2 is for Pfizer internal use.

被験者 B7451015／11875004（B7451013/10173003），アブロシチニブ 100 mg QD：消化性潰瘍疾患の病歴がない 83 歳白人被験者は，**出血性十二指腸潰瘍の重篤な有害事象**（重度，先行試験から通算した実薬投与第 269 日），ならびに非重篤な事象として十二指腸炎，びらん性胃食道逆流性疾患およびびらん性胃炎（軽度，第 285 日）を発現した。被験者は倦怠感を呈し，非重篤な有害事象の鉄欠乏性貧血と診断された。被験者は 2 回入院し，1 回目は輸血を受け，2 回目は胃線維および直腸鏡検査を受けた。これらの検査により胃潰瘍が確認された。ヘモグロビン減少の中止基準も該当した。ベースラインのヘモグロビン値は 12.7 g/dL であった。第 269 日および第 272 日のヘモグロビン値はそれぞれ 7.7 および 8.4 g/dL であった。本被験者では，重篤な有害事象として出血性十二指腸潰瘍が第 269 日に併発し，第 285 日に回復した。この有害事象により被験者は治験を中止した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

日本人集団

全曝露併合データでは，アブロシチニブ 100 mg QD 群に胃潰瘍が 1 例（2.0%）発現した（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.12.2.j）。

2.1.6. 特定のリスクのコンテキスト化を支持する疫学研究および文献（臨床試験，観察研究）の要約

本項には，3 件の外部コホート研究の要約を記載し，観察研究の文献および外部コホート研究の結果の簡潔な要約を示す。

2.1.6.1. 外部コホート研究

アブロシチニブ投与時の特定の注目すべき安全性事象の発現率を裏付ける観察研究の文献が限られているため，3 件の外部コホート研究を実施した。これらの研究について，試験デザインおよび主な結果を下記に示した。詳細は M5.3.5.3 B7451044 試験総括報告書，M5.3.5.3 B7451045 試験総括報告書，および M5.3.5.3 VTE 試験報告書に示した。

本項では，3 件の外部コホート研究の要約を示す。最初の 2 件の研究では，KPNC および THIN を用いて，AD を対象としたアブロシチニブ投与時に特定の注目すべき安全性事象を検討している。他の 1 件の研究では，デンマークの国全体での AD 患者の静脈血栓塞栓症イベントの発現率が検討された。

2.1.6.1.1. 外部コホート研究：Kaiser Permanente Northern California

外部データベースを利用して AD 患者の仮想コホートを確立することを目的とした取り組みとして実施した（M5.3.5.3 B7451044 試験総括報告書）。中等症から重症の AD を有する患者（12 歳以上）の安全性事象に関連する疫学的データを効率的に用意するため，KPNC データベースを利用した。

KPNC は，大規模で多様な地域住民集団に包括的な医療および医薬品のベネフィットを提供する，閉鎖型の料金前払い統合医療提供システムである。カリフォルニア北部に居住する 320 万人を対象としており，加入者は，被保険者人口の 33%，サービス地域の全人口の 28%を占めており，社会人口統計学的特性および健康特性に関して，カリフォルニア北部の一般人口と非常に類似している。

2000～2018 年に中等症から重症の AD と診断された 12 歳以上の KPNC 健康保険加入者 8197 人を患者に含めた。患者は，試験の基準日前に少なくとも 12 ヵ月間の健康保険加入していた患者を対象とした。

安全性評価項目は以下のとおりであった：
重篤な感染症，日和見感染，結核，帯状疱疹，悪性腫瘍，リンパ増殖性障害，MACE，静脈血栓塞栓症，深部静脈血栓症，肺塞栓症，血栓塞栓症，血小板減少症，脂質プロファイルの変化，喘息による入院，自殺既遂，全死亡。

解析計画，登録基準，ベースライン特性に関する詳細は試験報告書に記載した（M5.3.5.3 B7451044 試験総括報告書）。本試験の評価項目の発現率は，中等症から重症の成人 AD 患者 100 人年あたりで算出し，2.1.6.3 項に要約した。

2.1.6.1.2. 外部コホート研究：The Health Improvement Network

成人（18 歳以上）および小児（18 歳未満）AD 患者の後ろ向きコホートを，THIN データベース内で非 AD 患者とマッチさせた（M5.3.5.3 B7451045 試験総括報告書）。なお，本試験の小児集

団の年齢の中央値（3～9 歳）は，アブロシチニブ開発プログラムの青少年集団の年齢の中央値よりも低かったため，本要約では成人データに焦点を当てる。

THIN は 2002 年に設立された 1380 万人を超える人々を含む電子医療記録データベースであり，650 を超えるプライマリ・ケア診療所が参加し，英国人口の 6%を広く占めている。これには，1994 年までさかのぼって一般開業医によって記録された患者の人口統計学的特性，医学的診断，臨床検査結果および処方が含まれる。電子医療記録を用いて，ベースラインの患者特性，AD の重症度で層別化した特定の安全性事象の発現率，ならびに未調整および調整ハザード比を，AD 患者と非 AD 患者の間で比較した。

本研究には約 110 万名の AD 患者（曝露患者）と 470 万名の非 AD 患者（非曝露対照）が含まれた。

評価した安全性の評価項目は，ウイルス再活性化（HZ，HSV，EBV，およびヘルペス性湿疹），日和見感染，重篤な感染症（入院を必要とする），悪性腫瘍，リンパ増殖性障害，血小板減少症，MACE，心筋梗塞，脳卒中，脂質異常症，静脈血栓塞栓症，深部静脈血栓症，肺塞栓症，死亡（全死因および心血管系特異的），精神的健康の有害なアウトカム，喘息，喘息増悪，および AD 再燃であった。

THIN コホートの解析計画，登録基準，ベースライン特性に関する詳細は，試験報告書に記載した（M5.3.5.3 B7451045 試験総括報告書）。本試験の評価項目の発現率は，中等症から重症の成人 AD 患者 100 人年あたりで算出し，2.1.6.3 項に要約した。

2.1.6.1.3. AD 患者における静脈血栓塞栓事象の発現率

治験依頼者による前述の取り組みに加えて，AD 患者の静脈血栓塞栓事象発現率を評価するため，集団コホート研究をデザインした。デンマークの国全体（2000 年 1 月～2018 年 12 月）のデータを利用して，AD 患者 17341 例（12 歳以上）を特定した。AD 患者は年齢および性別により一般集団の対照と 1：10 でマッチさせた（対照の一般集団の例数 173410 例）。

この集団コホート研究は，AD の静脈血栓塞栓事象の発現率を得るためにデザインされた（M5.3.5.3 VTE 試験報告書）。

根拠および背景：AD は小児および成人によくみられる負担の大きい皮膚障害である。AD における静脈血栓塞栓事象のリスクについて明確な理解は得られていない。

研究の目的：目的は，年齢層別に AD 患者の深部静脈血栓症および肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓事象のリスクを理解し，一般集団と比較することであった。

研究デザイン：集団コホート研究

データソースおよび研究対象集団：データはデンマーク国全体の管理的縦断的な登録情報から得た。デンマークの全人口のうち，2000 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までの間に 12 歳以上の全個人を特定した。AD 患者を症例群とし，年齢および性別で一般集団の対照群と 1：10 でマッチさせた。

データ解析：AD 患者および一般集団について 1 万人年の曝露あたりの発現率とその 95% CI を示した。

結果：合計 17341 人の AD 患者が含まれ，173410 人の一般集団の対照となる個人を年齢と性別で一致させた。年齢の中央値（四分位範囲）は 27.9（18.8～43.1）であり，女性が多かった（60.5%）。年齢層は，AD 患者の 12 歳以上 18 歳未満が 3909 例，18 歳以上 65 歳未満が 12408 例，65 歳以上が 1024 例であった。

Table 68. Summary of Follow-up Time, Number of Events, and Incidence Rates (per 10,000 Person-years) of Deep Vein Thrombosis among Patients with Atopic Dermatitis and Age- and Sex-Matched Controls from the General Population

	Follow-up Time (years)	Events	Incidence Rate per 10,000 PY	95% CI
All				
Atopic dermatitis	139,872	not shown [1]	6.43	5.23-7.91
General population	1,408,406	809	5.74	5.36-6.15
12 to < 18 years				
Atopic dermatitis	10,484	<5	0.95	0.13-6.77
General population	104,753	10	0.95	0.51-1.77
18 to < 65 years				
Atopic dermatitis	119,853	72	6.01	4.77-7.57
General population	1,199,062	588	4.90	4.52-5.32
≥65 years				
Atopic dermatitis	9,534	17	17.83	11.08-28.68
General population	104,591	211	20.17	17.63-23.09

This table shows data only for patients without a history of any venous thromboembolism before study entry.
[1] The total number is not shown due to national data security requirements, since this would allow for "back-tracking" of the number in the group with <5 events.

Table 69. Summary of Follow-up Time, Number of Events, and Incidence Rates (per 10,000 Person-years) of Pulmonary Embolism among Patients with Atopic Dermatitis and Age- and Sex-Matched Controls from the General Population

	Follow-up Time (years)	Events	Incidence Rate per 10,000 PY	95% CI
All				
Atopic dermatitis	140,812	not shown [1]	6.46	5.26-7.94
General population	1,415,739	710	5.01	4.66-5.40
12 to < 18 years				
Atopic dermatitis	10,482	<5	0.95	0.13-6.77
General population	104,775	6	0.57	0.26-1.27
18 to < 65 years				
Atopic dermatitis	120,595	44	3.65	2.72-4.90
General population	1,199,062	403	3.35	4.52-5.32
≥65 years				

Table 69. Summary of Follow-up Time, Number of Events, and Incidence Rates (per 10,000 Person-years) of Pulmonary Embolism among Patients with Atopic Dermatitis and Age- and Sex-Matched Controls from the General Population

	Follow-up Time (years)	Events	Incidence Rate per 10,000 PY	95% CI
Atopic dermatitis	9,735	46	47.25	35.39-63.09
General population	106,479	301	28.27	25.25-31.65

[1] The total number is not shown due to national data security requirements, since this would allow for "back-tracking" of the number in the group with <5 events.

2.1.6.2. 観察研究の文献および外部コホート研究の結果

解析計画は，人口統計学的特性，疾患特性および合併症に関して，アブロシチニブ臨床試験プログラム内の患者を比較するようデザインした（M5.3.5.3 B7451044 試験総括報告書，B7451045 試験総括報告書）。KPNC および THIN のコホート研究とアブロシチニブの AD 臨床開発プログラムとの比較は，米国のみに本拠地を置く KPNC および英国に本拠地を置く THIN コホート，事象の収集および定義（比較するコホートは管理コードを用いて収集したが一部の事象は未判定であった），およびアブロシチニブ AD 開発プログラムの特に注目すべき安全性事象の発現数が限られているなど，様々な集団特性を考慮して行う必要がある。以下に，観察研究の文献および外部コホート研究における，青年（12 歳以上 18 歳未満）および成人（18 歳以上）の特に注目すべき安全性事象の発現率および 100 人年あたりの 95% CI を要約する。KPNC 研究は中等症から重症 AD 患者のみを対象としており，THIN データは，中等症および重症 AD 患者の発現率のみに焦点を当てて要約した。さらに，THIN では青少年の発現率が得られなかったため，成人の発現率のみを要約した。

2.1.6.3. 主な特に注目すべき有害事象のリスクの状況

2.1.6.3.1. 感染症

観察研究の文献では，入院データを用いた研究 1 件のみが AD 患者の感染症を報告していることが判明した [9]。発現率は報告されなかったが，感染症の有病率は，AD 患者の方が非 AD 患者よりも統計学的に有意に高かった。例えば，帯状疱疹の有病率は，非 AD 患者が 0.1%（95% CI: 0.1, 0.1），AD 患者が 0.4%（95% CI: 0.3, 0.4）であった。重篤な感染症の有病率は，非 AD 患者で 25.4%（95% CI: 25.2, 25.6），AD 患者で 42.1%（95% CI: 41.6, 42.6）であった [9]。

重篤な感染症：KPNC では，AD 患者における重篤な感染症の発現率は，青少年で 0.12/100 人年（95% CI: 0.06, 0.25），成人で 0.8/100 人年（95% CI: 0.7, 0.9）であった。THIN における発現率は，中等症および重症の成人 AD 患者でそれぞれ 0.96/100 人年（95% CI: 0.95, 0.98）および 1.37/100 人年（95% CI: 1.34, 1.4）であった。

日和見感染：KPNC の中等症～重症 AD 患者における日和見感染（結核および帯状疱疹を除く）の発現率は，青少年で 0.35/100 人年（95% CI: 0.22, 0.54），成人で 0.78/100 人年（95% CI: 0.68, 0.89）であった。THIN における日和見感染（結核を含む）の発現率は，中等症および重症の成人 AD 患者でそれぞれ 0.02/100 人年（95% CI: 0.02, 0.02）および 0.03/100 人年（95% CI: 0.02, 0.03）であった。

結核：KPNC の中等症から重症の AD 患者における結核の発現率は，青少年で 0.1/100 人年（95% CI: 0.05, 0.23），成人で 0.08/100 人年（95% CI: 0.05, 0.11）であった。

帯状疱疹：KPNC では，中等症から重症の AD 患者における帯状疱疹の発現率は，青少年で 0.1/100 人年（95% CI: 0.05, 0.23），成人で 0.89/100 人年（95% CI: 0.79, 1.00）であった。THIN における発現率は，中等症および重症の成人 AD 患者でそれぞれ 0.57/100 人年（95% CI: 0.56, 0.58）および 0.75/100 人年（95% CI: 0.73, 0.77）であった。

全体として，KPNC および THIN データベースにおける感染症の発現率は，アブロシチニブ群およびプラセボ群のいずれにおいても AD 臨床プログラムで認められた発現率よりも低かった（2.1.5.1 項）。

2.1.6.3.2. 悪性腫瘍

観察研究の文献では，1992～2006 年の THIN データを用いた研究のみが，年齢で層別化した AD 患者における悪性腫瘍の発現率を報告していた[32]。しかし，外部コホート研究の 1 つとして，リスクのコンテキスト化に関するより新しい THIN データを解析したため，この古い研究からの発現率は要約しなかった。
すべての悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）：KPNC では，中等症から重症の AD 患者における非黒色腫皮膚癌および子宮頸部上皮内癌を除くすべての悪性腫瘍の発現率は，青少年および成人でそれぞれ 0.07/100 人年（95% CI: 0.03, 0.18）および 0.51/100 人年（95% CI: 0.44, 0.60）であった。THIN における何らかの悪性腫瘍の発現率は，中等症 AD 患者で 0.96/100 人年（95% CI: 0.95, 0.98），重症 AD 患者で 1.78/100 人年（95% CI: 1.75, 1.81）であった。

非黒色腫皮膚癌：KPNC によると，中等症から重症の成人 AD 患者における非黒色腫皮膚癌の発現率は 0.48/100 人年（95% CI: 0.41, 0.56）であった。青少年では非黒色腫皮膚癌の事象は認められなかった。THIN における非黒色腫皮膚癌の発現率は，中等症の AD 患者で 0.25/100 人年（95% CI: 0.25, 0.26），重症の AD 患者で 0.88/100 人年（95% CI: 0.86, 0.90）であった。KPNC では，基底細胞癌は 0.30/100 人年（95% CI: 0.25, 0.37），扁平上皮癌は 0.23/100 人年（95% CI: 0.18, 0.30）であった。

黒色腫：KPNC の中等症から重症の AD を有する成人における黒色腫の発現率は 0.04/100 人年（95% CI: 0.02, 0.07）であった。青少年では黒色腫は認められなかった。THIN における黒色腫の発現率は，中等症 AD 患者で 0.03/100 人年（95% CI: 0.03, 0.04），重症 AD 患者で 0.10/100 人年（95% CI: 0.10, 0.11）であった。

リンパ腫：KPNC の中等症から重症 AD 患者におけるリンパ腫の発現率は，青少年で 0.03/100 人年（95% CI: 0.01, 0.14），成人で 0.04/100 人年（95% CI: 0.02, 0.07）であった。THIN におけるリンパ腫の発現率は，中等症 AD 患者で 0.03（95% CI: 0.03, 0.04），重症 AD 患者で 0.07/100 人年（95% CI: 0.06, 0.07）であった。

全体として，KPNC および THIN データベースにおける悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）および非黒色腫皮膚癌の発現率は，AD の臨床プログラムで認められた発現率と同様であった（2.1.5.3 項）。

2.1.6.3.3. 心血管事象

観察研究の文献によると，AD 患者における 100 人年あたりの発現率は，心筋梗塞が 0.05 件（軽度 AD[33]）～0.21 件[34]，脳卒中が 0.005 件（軽症 AD[35]）～0.28 件（全体 [34]），心血管系の死亡が 0.08 件（軽症 AD）～0.29 件（重症 AD）であった [31]。

KPNC 試験全体では，12 歳以上の中等症から重症の AD 患者における MACE，静脈血栓塞栓症イベント，深部静脈血栓症および肺塞栓症の発現率は，それぞれ 0.26/100 人年（95% CI: 0.21, 0.32），0.2/100 人年（95% CI: 0.15, 0.25），0.16/100 人年（95% CI: 0.12, 0.21）および 0.07/100 人年（95% CI: 0.05, 0.10）であった。中等症～重症の成人 AD 患者において，MACE，静脈血栓塞栓事象，深部静脈血栓症，および肺塞栓症の発現率はそれぞれ 0.31/100 人年（95% CI: 0.26, 0.38），0.22/100 人年（95% CI: 0.18, 0.28），0.18/100 人年（95% CI: 0.14, 0.23）および 0.08/100 人年（95% CI: 0.05, 0.12）であった。青少年では，静脈血栓塞栓事象，深部静脈血栓症および肺塞栓症の発現率はそれぞれ 0.05/100 人年（95% CI: 0.02, 0.16），0.05/100 人年（95% CI: 0.02, 0.16）および 0.02/100 人年（0.0, 0.12）であった。青少年で MACE は発生しなかった。

THIN では，中等症および重症の成人 AD 患者における発現率は，心血管系事象で 0.25/100 人年および 0.38/100 人年，心筋梗塞で 0.13/100 人年および 0.18/100 人年，深部静脈血栓症で 0.11/100 人年および 0.16/100 人年，肺塞栓症で 0.06/100 人年および 0.09/100 人年であった。

全体として，KPNC データベースの MACE と深部静脈血栓症の発現率は，AD 臨床プログラムで認められた発現率と同様であった。KPNC データベースの肺塞栓症事象の発現率は，AD 臨床プログラムで認められた発現率よりも低かった（2.1.5.4 項）。

2.1.6.3.4. 全死因死亡

観察研究の文献では，1 件の研究が AD における全死因死亡を報告した。デンマークの成人 AD 患者 8686 例の死亡リスクは，一般集団におけるリスクと比較して，全死因死亡のハザードが統計学的に高かった（ハザード比 1.27，95% CI: 1.11, 1.45）。これに対応する死亡率（AD 患者 1000 例あたり）は 5.79（95% CI: 5.11, 6.56）であった[36] 。
KPNC の中等症から重症の AD の成人では，死亡率は 0.21/100 人年（95% CI: 0.17, 0.27）であった。青少年で死亡例はなかった。THIN における成人の中等症 AD 患者および重症 AD 患者の死亡率は，それぞれ 1.34/100 人年（95% CI: 1.32, 1.35）および 1.75/100 人年（95% CI: 1.72, 1.78）であった。

全体として，KPNC および THIN データベースにおける成人の発現率（死亡率）は，AD 臨床プログラムで認められた発現率（死亡率）と同様またはそれ以上であった（2.1.2 項）。

2.1.7. デュピルマブとの比較試験（B7451029 試験）

この多施設共同，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 相試験の目的は，中等症から重症の成人 AD 患者を対象として，外用剤併用時のアブロシチニブ 100 mg QD または 200 mg QD 投与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評価することである。治験デザインの概要を Table 1 に示し，治験の概略を Appendix 2.5 に示す。

さらに，B7451029 試験で 16 週間のデュピルマブ投与で改善を示さなかった被験者を長期継続投与試験（B7451015 試験）に組み入れ，アブロシチニブ 100 mg QD または 200 mg QD を投与する群に無作為に割り付けた。

2.1.7.1. 安全性の要約：B7451029 試験およびデュピルマブで改善を示さなかった被験者の安全性

B7451029 試験ではプラセボ群と実薬対照としてのデュピルマブ群の両方を設定した。

- 有害事象を報告した被験者の割合は，アブロシチニブ 100 mg QD 群，デュピルマブ群，プラセボ群よりもアブロシチニブ 200 mg QD 群の方が高かった。
- 重篤な有害事象，重度の有害事象，治験中止に至った有害事象を報告した被験者の割合は低く，投与群間で同様であった。
- アブロシチニブを投与された被験者では悪心，単純ヘルペス，ざ瘡および帯状疱疹をより頻回に発現した。一方，デュピルマブを投与された被験者では結膜炎をより頻回に発現した。

長期継続投与試験（B7451015 試験）では，デュピルマブ群の被験者をアブロシチニブ 100 mg QD 群または 200 mg QD 群に無作為に割り付けた。デュピルマブ投与で改善を示さなかった被験者について，アブロシチニブへの切り替え後にさらに評価した。

- デュピルマブ投与で改善を示さなかった部分集団に特有の安全性シグナルは認められなかった。

2.1.7.2. 有害事象の概要

アブロシチニブ 200 mg QD 群では有害事象の発現頻度が高かった（Table 70）。

重篤な有害事象，重度の有害事象，治験中止に至った有害事象を報告した被験者の割合は低く，投与群間で同様であった。

- 重篤な有害事象や重度の有害事象で複数の被験者で報告された事象はなかった（B7451029 試験総括報告書 12.2.2.1 項，12.3.1.2 項）。
- アブロシチニブ各群では，治験中止に至った有害事象で複数の被験者に発現した事象はなかった（B7451029 試験総括報告書 12.2.3.1 項）。

Table 70. PF-04965842 Protocol B7451029 Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Analysis Set

	Placebo	PF-04965842 100mg QD	PF-04965842 200mg QD	Dupilumab 300mg Q2W
Number (%) of Subjects	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

Table 70. PF-04965842 Protocol B7451029 Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number (%) of Subjects	Placebo n (%)	PF-04965842 100mg QD n (%)	PF-04965842 200mg QD n (%)	Dupilumab 300mg Q2W n (%)
Subjects evaluable for adverse events	131	238	226	242
Number of adverse events	150	269	308	223
Subjects with adverse events	70 (53.4)	121 (50.8)	140 (61.9)	121 (50.0)
Subjects with serious adverse events	5 (3.8)	6 (2.5)	2 (0.9)	2 (0.8)
Subjects with severe adverse events	3 (2.3)	5 (2.1)	4 (1.8)	2 (0.8)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	5 (3.8)	6 (2.5)	10 (4.4)	8 (3.3)
Subjects discontinued study drug due to AE and continued Study [2]	2 (1.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	9 (6.9)	15 (6.3)	12 (5.3)	9 (3.7)

Included data up to 28 days after last dose of study.
Except for the number of adverse events subjects were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment
[1] Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study. Three subjects (13089008, 13469002, 12479010) had an AE that started before Week 16 and discontinued due to that AE after Week 16. Those AEs were also included in this table.
[2] Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01FEB2020 (21:40) Source Data: adae Output
File: ./nda1_cdisc/B7451029_CSR/adae_s010 Date of Generation: 07FEB2020 (07:53)
Table 14.3.1.2.1 is for Pfizer internal use.

高頻度（2%以上）で認められた事象のうち，悪心，単純ヘルペス，およびざ瘡の発現頻度がアブロシチニブ群で高かった。アブロシチニブ群のこれらの事象については 2.1.1 項で詳細に考察する。

結膜炎の発現頻度は，デュピルマブ群（6.2%）の方が，プラセボ群（2.3%），アブロシチニブ 100 mg QD 群（0.8%），アブロシチニブ 200 mg QD 群（1.3%）よりも高かった。

2.1.7.3. 特に注目すべき事象

器官別大分類では感染症および寄生虫症が，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群（それぞれ 28.2%および 30.5%），プラセボ群（26.7%），デュピルマブ群（28.5%）のいずれでも最も多く報告された（B7451029 試験総括報告書 12.2.2.1 項）。

- 重篤な感染症が認められた被験者の割合は低く，アブロシチニブ 100 mg QD 群で 2 例（0.8%）であった（B7451029 試総括報告書 12.2.2.3 項）。

- 帯状疱疹を報告した被験者の割合は低かった［アブロシチニブ 200 mg QD 群 4 例（1.8%），アブロシチニブ 100 mg QD 群 2 例（0.8%）］。帯状疱疹は主に軽度から中等度の事象であり，アブロシチニブの投与は継続，あるいは一時中止された。治験薬投与を中止した被験者はおらず，これらの事象はほぼ消失した。デュピルマブ群およびプラセボ群では帯状疱疹は認められなかった（B7451029 試験総括報告書 12.2.2.3 項）。

MACE および静脈血栓塞栓症は発現しなかった。デュピルマブ群の 1 例に浸潤性乳管癌の重篤な有害事象が報告され，この重篤な有害事象により治験を中止した。

臨床検査データ（B7451029 試験総括報告書 12.4.2 項）

- 血小板数はアブロシチニブ両用量群において用量依存的に減少して第 4 週に最低値を示したが，大多数の被験者がアブロシチニブの投与を継続したにもかかわらず，第 16 週までにベースライン値に回復した。事前に規定したモニタリング基準および中止基準のいずれも該当した被験者はいなかった。リンパ球数，好中球数およびヘモグロビンの中央値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。デュピルマブ群ではベースラインからの変化は認められなかった。

- アブロシチニブ両用量群で認められるがデュピルマブ群では認められないその他の変化：総コレステロール，LDL-C および HDL-C の用量依存的な増加が認められた。第 16 週まで LDL/HDL 比の増加は認められなかった。

- CK の用量依存的な増加が認められた。横紋筋融解症は報告されなかった。

2.1.7.4. デュピルマブ投与で改善を示さなかった被験者における安全性

B7451029 試験でデュピルマブに無作為化された被験者は，B7451015 試験でアブロシチニブ 100 mg または 200 mg QD に無作為化された。デュピルマブ投与で改善を示さなかった被験者については，アブロシチニブへの切り替え後にさらに評価した。これらの被験者の B7451015 試験で評価した安全性について以下に示す。

- デュピルマブ投与で改善を示さなかった部分集団に特有の安全性シグナルは認められなかった。

- 全体として，114 例が改善を示さなかった被験者に分類され（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.4.1），82 例が改善を示した被験者に分類された（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.4.2）。デュピルマブ群（それぞれ改善を示さなかった被験者および改善を示した

被験者）は，アブロシチニブ 200 mg QD 群（39 例および 30 例）よりも 100 mg QD 群（75 例および 52 例）の方に多く割り付けられた。

- 有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象および投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合に，改善を示した被験者と改善を示さなかった被験者の部分集団間で顕著な差は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.4.1; Table AEP.14.3.1.4.2）。

- 改善を示さなかった被験者では重篤な有害事象が 4 例（3.5%）に報告された。このうち 3 例（4.0%）はアブロシチニブ 100 mg QD 群の被験者（ヘルペス性状湿疹，膵炎，回転性めまい）に報告され，1 例（2.6%）はアブロシチニブ 200 mg QD 群の被験者（鼠径部感染）に報告された（M5.3.5.3 SCS Table AEP.16.2.7.3）。

2.1.8. COVID-19 パンデミックの安全性データ報告に及ぼす影響

COVID-19 のパンデミックについては，重大な影響が生じる前に主要データが収集されたため，有効性解析への影響は限定的であった。最後のデータは 2020 年 4 月 22 日の時点で収集されていたため，安全性データを収集していた最後の数週は国際的なパンデミックへの対策の影響を受けていた可能性がある。

国際的な隔離対策に対応して，臨床開発プログラムでは各国の規制当局のアドバイスと一致した複数の措置を実施した。例えば，長期継続投与試験である B7451015 試験では被験者が安全に継続できると治験責任医師および治験依頼者が判断した場合，被験者は近医で安全性に関する臨床検査データの収集が可能であり，また規定来院を電話連絡で行うことを可能とした。

COVID-19 によるパンデミックの影響を評価するため，臨床検査データおよびバイタルサインのための来院の有無を評価する解析を実施した。本解析では，2 つの試験期間（全世界のパンデミック後の期間である 2020 年 3 月 1 日から 2020 年 4 月 22 日のデータカットオフ日まで，および全世界のパンデミック前の期間である 2020 年 1 月 8 日から 2020 年 2 月 29 日まで）で，予定された規定来院の予測例数および実際にその規定来院を行った例数（%）を算出した。

この解析から，臨床検査データ（Table 71）およびバイタルサインのデータ（Table 72）では，2020 年 3 月 1 日以前および以降の期間に予定された規定来院の欠測がほとんどなかったことが示唆された。

Table 71. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Expected Number of Subjects and Actual Number of Subjects (%) with Laboratory Values by Study Visit and Selected Study Period (Jan. 8 - Apr. 22, 2020) - All Exposure Pool

		Abrocitinib 100mg QD (N=885)		Abrocitinib 200mg QD (N=1971)		All Abrocitinib (N=2856)	
Study Period	Study Visit	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)
Jan. 8 - Feb. 29, 2020	Month 1	67	67 (100.0)	62	62 (100.0)	129	129 (100.0)
	Month 3	73	73 (100.0)	31	31 (100.0)	104	104 (100.0)
	Month 6	125	125 (100.0)	140	139 (99.3)	265	264 (99.6)
	Month 9	70	69 (98.6)	104	104 (100.0)	174	173 (99.4)
	Month 12	64	64 (100.0)	75	75 (100.0)	139	139 (100.0)
	Month 15	37	37 (100.0)	49	48 (98.0)	86	85 (98.8)
	Month 18	20	20 (100.0)	32	32 (100.0)	52	52 (100.0)
	Month 21	9	9 (100.0)	13	13 (100.0)	22	22 (100.0)
	Month 24	5	5 (100.0)	6	6 (100.0)	11	11 (100.0)
	Month 27	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)	4	4 (100.0)
	Month 30	0	0	0	0	0	0
	Month 33	0	0	0	0	0	0
	Total	464	463 (99.8)	510	508 (99.6)	974	971 (99.7)
Mar. 1 - Apr. 22, 2020	Month 1	0	0	0	0	0	0
	Month 3	75	75 (100.0)	71	71 (100.0)	146	146 (100.0)

Table 71. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Expected Number of Subjects and Actual Number of Subjects (%) with Laboratory Values by Study Visit and Selected Study Period (Jan. 8 - Apr. 22, 2020) - All Exposure Pool

		Abrocitinib 100mg QD (N=885)		Abrocitinib 200mg QD (N=1971)		All Abrocitinib (N=2856)	
Study Period	Study Visit	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)
	Month 6	40	40 (100.0)	7	7 (100.0)	47	47 (100.0)
	Month 9	110	109 (99.1)	167	167 (100.0)	277	276 (99.6)
	Month 12	87	87 (100.0)	112	112 (100.0)	199	199 (100.0)
	Month 15	50	50 (100.0)	55	55 (100.0)	105	105 (100.0)
	Month 18	36	36 (100.0)	54	53 (98.1)	90	89 (98.9)
	Month 21	16	16 (100.0)	25	25 (100.0)	41	41 (100.0)
	Month 24	3	3 (100.0)	6	6 (100.0)	9	9 (100.0)
	Month 27	1	1 (100.0)	3	3 (100.0)	4	4 (100.0)
	Month 30	0	0	0	0	0	0
	Month 33	0	0	0	0	0	0
	Total	417	416 (99.8)	498	497 (99.8)	915	913 (99.8)

Table 71. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Expected Number of Subjects and Actual Number of Subjects (%) with Laboratory Values by Study Visit and Selected Study Period (Jan. 8 - Apr. 22, 2020) - All Exposure Pool

		Abrocitinib 100mg QD (N=885)		Abrocitinib 200mg QD (N=1971)		All Abrocitinib (N=2856)	
Study Period	Study Visit	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
*% was calculated based on expected number of subjects.
Calculation of 'Expected Number of Subjects' for a given study visit took account of the subjects' target day of visit and the visit window, and the subjects' actual study visits. A subject with the study visit was counted under 'Expected' during the study period the visit occurred.
For a subject without a given study visit, if the upper-bound of the study visit landed within the data cutoff date, the subject would be counted under 'Expected' during the study period where the target day fell, otherwise the subject would not be counted under 'Expected' as the visit would still be expected to occur post the data cutoff date.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 28MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adlb_dur_s2 Date of Generation: 02JUN2020 (04:29)
Table AEP.14.3.4.8.2 is for Pfizer internal use.

Table 72. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Expected Number of Subjects and Actual Number of Subjects (%) with Vital Signs by Study Visit and Selected Study Period (Jan. 8 - Apr. 22, 2020) - All Exposure Pool

		Abrocitinib 100mg QD (N=885)		Abrocitinib 200mg QD (N=1971)		All Abrocitinib (N=2856)	
Study Period	Study Visit	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)
Jan. 8 - Feb. 29, 2020	Month 1	67	67 (100.0)	62	62 (100.0)	129	129 (100.0)

Table 72. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Expected Number of Subjects and Actual Number of Subjects (%) with Vital Signs by Study Visit and Selected Study Period (Jan. 8 - Apr. 22, 2020) - All Exposure Pool

		Abrocitinib 100mg QD (N=885)		Abrocitinib 200mg QD (N=1971)		All Abrocitinib (N=2856)	
Study Period	Study Visit	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)
	Month 3	73	73 (100.0)	30	30 (100.0)	103	103 (100.0)
	Month 6	125	125 (100.0)	138	137 (99.3)	263	262 (99.6)
	Month 9	71	70 (98.6)	105	103 (98.1)	176	173 (98.3)
	Month 12	64	64 (100.0)	76	75 (98.7)	140	139 (99.3)
	Month 15	36	36 (100.0)	48	47 (97.9)	84	83 (98.8)
	Month 18	20	20 (100.0)	32	32 (100.0)	52	52 (100.0)
	Month 21	9	9 (100.0)	13	13 (100.0)	22	22 (100.0)
	Month 24	5	5 (100.0)	6	6 (100.0)	11	11 (100.0)
	Month 27	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)	4	4 (100.0)
	Month 30	0	0	0	0	0	0
	Month 33	0	0	0	0	0	0
	Total	464	463 (99.8)	509	504 (99.0)	973	967 (99.4)
Mar. 1 - Apr. 22, 2020	Month 1	0	0	0	0	0	0
	Month 3	75	75 (100.0)	75	75 (100.0)	150	150 (100.0)
	Month 6	40	39 (97.5)	7	7 (100.0)	47	46 (97.9)
	Month 9	108	107 (99.1)	163	163 (100.0)	271	270 (99.6)

Table 72. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Expected Number of Subjects and Actual Number of Subjects (%) with Vital Signs by Study Visit and Selected Study Period (Jan. 8 - Apr. 22, 2020) - All Exposure Pool

		Abrocitinib 100mg QD (N=885)		Abrocitinib 200mg QD (N=1971)		All Abrocitinib (N=2856)	
Study Period	Study Visit	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)
	Month 12	87	87 (100.0)	110	108 (98.2)	197	195 (99.0)
	Month 15	47	47 (100.0)	51	51 (100.0)	98	98 (100.0)
	Month 18	37	37 (100.0)	52	51 (98.1)	89	88 (98.9)
	Month 21	16	16 (100.0)	25	25 (100.0)	41	41 (100.0)
	Month 24	3	3 (100.0)	6	6 (100.0)	9	9 (100.0)
	Month 27	1	1 (100.0)	3	3 (100.0)	4	4 (100.0)
	Month 30	0	0	0	0	0	0
	Month 33	0	0	0	0	0	0
	Total	413	412 (99.8)	491	488 (99.4)	904	900 (99.6)

Table 72. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Expected Number of Subjects and Actual Number of Subjects (%) with Vital Signs by Study Visit and Selected Study Period (Jan. 8 - Apr. 22, 2020) - All Exposure Pool

		Abrocitinib 100mg QD (N=885)		Abrocitinib 200mg QD (N=1971)		All Abrocitinib (N=2856)	
Study Period	Study Visit	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)	Expected Number of Subjects	Actual Number of Subjects (%*)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029

*% is calculated based on expected number of subjects.

Calculation of 'Expected Number of Subjects' for a given study visit took account of the subjects' target day of visit and the visit window, and the subjects' actual study visits. A subject with the study visit was counted under 'Expected' during the study period the visit occurred.

For a subject without a given study visit, if the upper-bound of the study visit landed within the data cutoff date, the subject would be counted under 'Expected' during the study period where the target day fell, otherwise the subject would not be counted under 'Expected' as the visit would still be expected to occur post the data cutoff date.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: advs Date of ADAM Dataset Creation: 01JUN2020 Output File: ./ad_scs/AEP/advs_dur_s2 Date of Generation: 02JUN2020 (04:17)

Table AEP.14.3.5.4 is for Pfizer internal use.

2.2. 個別有害事象の文章による説明

カットオフ時に完了した試験および進行中の試験で叙述が作成された患者一覧表（Clinical Safety Narratives TOC）を M5.3.5.3 に含めた。

叙述は該当する試験の総括報告書に含めた。申請時に総括報告書が作成されていない B7451014 試験については，本申請用に作成された 14.3.3 Narratives of Death, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events を B7451014 試験の資料として含めた。なお，カットオフ以降に治験が完了した B7451036 試験では，前述の「叙述が作成された患者一覧表」に記載された重篤な有害事象のほか非重篤の有害事象の叙述も総括報告書には含めた。また，B7451029 試験については，総括報告書で対象とした 16 週以降，治験終了時までに新たに入手した情報も「叙述が作成された患者一覧表」に含まれ，該当する叙述は B7451029 試験 14.3.3 Narratives of Death, Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events - EOS に含めた。

カットオフ時に進行中の試験で盲検期であった被験者の情報は盲検化された情報として提示した（一覧表，叙述）。進行中の B7451014 および B7451015 試験の症例の盲検化された叙述の情報はそれぞれ 2020 年 3 月 16 日をカットオフとした。カットオフ時に盲検解除前であった試験の盲検下の情報については 1.1.3.1.4 項参照。

3. 臨床検査値の評価

アブロシチニブの安全性に関する特に注目すべき事象に関連する臨床検査データは，2.1.5 項の該当する項に記載した。

- 血小板数の変化を 2.1.5.2.1 項に示す。
- ヘモグロビンの変化を 2.1.5.2.4 項に示す。
- リンパ球数の変化を 2.1.5.2.2 項に示す。さらに，2.1.5 項では，重篤な感染症（2.1.5.1.1.3.2 項）とすべての帯状疱疹感染症（2.1.5.1.3.3.2 項）とリンパ球数減少との関係について考察する。
- 好中球数の変化を 2.1.5.2.3 項に示す。さらに，2.1.5 項では，重篤な感染症（2.1.5.1.1.3.2 項）および帯状疱疹感染（2.1.5.1.3.3.2 項）の好中球数減少との関連性について考察する。
- 脂質の変化は心血管系の安全性とともに 2.1.5.4.4 項に記載した。

以下の項では，CK，クレアチニンおよび肝機能検査の解析を示す。これらの臨床検査パラメータは JAK クラス内で注目すべきである。その他の臨床検査パラメータの評価では，安全性上の懸念を示す傾向は認められなかった（Table 73）。

Table 73. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Laboratory Test Data: Median Changes from Baseline to Last Observation - Short Term Studies

	Placebo			Abrocitinib 100mg QD			Abrocitinib 200mg QD			All Abrocitinib		
Parameter (Unit)	**N**	**Median Baseline**	**Median Change from Baseline**	**N**	**Median Baseline**	**Median Change from Baseline**	**N**	**Median Baseline**	**Median Change from Baseline**	**N**	**Median Baseline**	**Median Change from Baseline**
Hemoglobin (g/dL)	433	15.5	0.0	694	15.4	-0.1	676	15.5	-0.3	1370	15.5	-0.2
Hematocrit (%)	349	46.8	-0.8	530	46.8	-0.8	533	47.1	-1.6	1063	47.1	-0.8
Erythrocytes (10^6/mm^3)	433	4.97	0.00	694	4.97	-0.07	676	4.99	-0.15	1370	4.97	-0.10
Reticulocytes/Erythrocytes (%)	393	16	0	646	16	0	627	16	0	1273	16	0
Platelets (10^3/mm^3)	432	259	2	691	259	-17	672	256	-24	1363	258	-20
Leukocytes (10^3/mm^3)	433	6.7	0.0	694	6.7	0.0	676	6.7	-0.2	1370	6.7	-0.1
Neutrophils/Leukocytes (%)	433	63.6	-0.4	694	63.5	0.5	676	63.5	-0.8	1370	63.5	0.0
Eosinophils/Leukocytes (%)	433	4.6	-0.2	694	4.2	-0.6	676	4.1	-1.1	1370	4.1	-0.8
Basophils/Leukocytes (%)	433	0.6	0.0	694	0.6	0.0	676	0.6	-0.1	1370	0.6	0.0
Lymphocytes/Leukocytes (%)	433	28.4	0.7	694	28.4	0.3	676	28.6	2.4	1370	28.5	1.3
Monocytes/Leukocytes (%)	433	5.4	0.0	694	5.6	0.1	676	5.5	0.0	1370	5.5	0.0
Ery. Mean Corpuscular Volume (10^-15L)	432	94	0	692	94	0	675	94	0	1367	94	0
Ery. Mean Corpuscular Hemoglobin (pg/cell)	377	30.1	0.0	639	30.1	0.0	621	30.1	0.0	1260	30.1	0.0

Table 73. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Laboratory Test Data: Median Changes from Baseline to Last Observation - Short Term Studies

	Placebo			Abrocitinib 100mg QD			Abrocitinib 200mg QD			All Abrocitinib		
Parameter (Unit)	**N**	**Median Baseline**	**Median Change from Baseline**	**N**	**Median Baseline**	**Median Change from Baseline**	**N**	**Median Baseline**	**Median Change from Baseline**	**N**	**Median Baseline**	**Median Change from Baseline**
Ery. Mean Corpuscular HGB Concentration (g/dL)	376	24.5	0.0	637	24.6	0.1	620	24.5	0.2	1257	24.5	0.1
Bilirubin (mg/dL)	430	0.5	0.0	690	0.4	0.0	676	0.4	0.0	1366	0.4	0.0
Direct Bilirubin (mg/dL)	30	0.1	0.0	28	0.1	0.0	32	0.1	0.0	60	0.1	0.0
Indirect Bilirubin (mg/dL)	407	0.3	0.0	665	0.3	0.0	652	0.3	0.0	1317	0.3	0.0
Protein (g/dL)	434	7.3	-0.1	695	7.3	-0.1	678	7.3	-0.1	1373	7.3	-0.1
Albumin (g/dL)	433	4.8	0.0	695	4.7	0.0	678	4.7	0.1	1373	4.7	0.1
Aspartate Aminotransferase (U/L)	433	27	-1	695	28	1	677	29	2	1372	29	2
Creatine Kinase (U/L)	433	154	-1	695	158	51	678	156	83	1373	156	63
Alanine Aminotransferase (U/L)	433	26	0	695	27	0	678	26	1	1373	27	1
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)	378	22	0	640	23	2	623	23	3	1263	23	3
Lactate Dehydrogenase (U/L)	373	500	-9	621	514	2	613	513	9	1234	513	5
Alkaline Phosphatase (U/L)	433	73	-1	695	73	-5	678	75	-6	1373	74	-5
Urea Nitrogen (mg/dL)	434	29.9	0.0	695	30.6	0.0	678	29.9	0.7	1373	30.2	0.4

Table 73. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Laboratory Test Data: Median Changes from Baseline to Last Observation - Short Term Studies

Parameter (Unit)	Placebo			Abrocitinib 100mg QD			Abrocitinib 200mg QD			All Abrocitinib		
	N	Median Baseline	Median Change from Baseline	N	Median Baseline	Median Change from Baseline	N	Median Baseline	Median Change from Baseline	N	Median Baseline	Median Change from Baseline
Creatinine (mg/dL)	434	1.2	0.0	695	1.2	0.0	678	1.2	0.0	1373	1.2	0.0
Urate (mg/dL)	434	4.7	0.0	695	4.7	-0.1	678	4.8	-0.2	1373	4.8	-0.1
Sodium (mEq/L)	433	141	0	695	141	0	678	141	0	1373	141	0
Potassium (mEq/L)	434	4.2	0.0	694	4.2	0.0	678	4.2	0.0	1372	4.2	0.0
Chloride (mEq/L)	434	103	0	695	103	0	678	103	0	1373	103	0
Bicarbonate (mEq/L)	434	26.2	0.0	694	26.1	-0.1	677	26.2	-0.1	1371	26.2	-0.1
Calcium (mg/dL)	434	9.8	0.0	695	9.8	0.0	678	9.8	-0.1	1373	9.8	0.0
Phosphate (mg/dL)	129	3.3	0.0	236	3.2	0.0	223	3.2	0.0	459	3.2	0.0
Cholesterol (mg/dL)	414	142	-1	659	142	10	642	142	14	1301	142	12
Triglycerides (mg/dL)	410	70	1	655	69	1	636	70	0	1291	69	1
Glucose (mg/dL)	434	95	0	694	94	1	678	95	1	1372	95	1
pH (Scalar)	378	5.3	0.0	638	5.3	0.0	624	5.3	0.0	1262	5.3	0.0
LDL Cholesterol (mg/dL)	407	75	-1	647	76	5	632	73	7	1279	74	6
Neutrophils Band Form/Leukocytes (%)	1	3	0	1	16	-11	0	-	-	1	16	-11
Neutrophils (10^3/mm^3)	433	3.83	-0.10	694	3.85	-0.04	676	3.81	-0.21	1370	3.83	-0.11

Table 73. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Laboratory Test Data: Median Changes from Baseline to Last Observation - Short Term Studies

Parameter (Unit)	Placebo			Abrocitinib 100mg QD			Abrocitinib 200mg QD			All Abrocitinib		
	N	Median Baseline	Median Change from Baseline	N	Median Baseline	Median Change from Baseline	N	Median Baseline	Median Change from Baseline	N	Median Baseline	Median Change from Baseline
Eosinophils (10^3/mm^3)	433	0.29	-0.01	694	0.27	-0.03	676	0.25	-0.07	1370	0.27	-0.05
Basophils (10^3/mm^3)	433	0.03	0.00	694	0.03	0.00	676	0.03	0.00	1370	0.03	0.00
Lymphocytes (10^3/mm^3)	433	1.58	0.02	694	1.60	0.03	676	1.60	0.05	1370	1.60	0.04
Monocytes (10^3/mm^3)	433	0.32	0.00	694	0.33	0.00	676	0.32	-0.01	1370	0.32	0.00

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036

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

Last observation was defined as the last observation while on study drug or during the lag (28 days).

Normalized data had been used in the computations.

Ery. = Erythrocyte.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 13APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adlb_s201 Date of Generation: 15APR2021 (22:12)

Table STS.14.3.4.3 is for Pfizer internal use.

補助的な表：M 5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.1; Table STS.14.3.4.4.1.1; Table STS.14.3.4.4.2.1; Table STS.14.3.4.4.3; Table STS.14.3.4.4.4.1; Table STS.16.2.8.1.2; Table STS.16.2.8.1.3; Table STS.16.2.8.1.4; Table AEP.14.3.4.1; Table AEP.14.3.4.3; Table AEP.14.3.4.4.1.1; Table AEP.14.3.4.4.2.1; Table AEP.14.3.4.4.3; Table AEP.14.3.4.4.4.1; Table AEP.14.3.7.1; Table AEP.16.2.8.1.2; Table AEP.16.2.8.1.3; Table AEP.16.2.8.1.4

臨床検査値の評価の要約：

- 12 週間にわたる CK およびクレアチニン値の経時的変化に関して，アブロシチニブ群とプラセボ群の間に差は認められなかった。CK またはクレアチニン値で懸念される閾値に達した被験者はほとんどおらず，更新主要併合データでの発現頻度は，アブロシチニブ群とプラセボ群で同様であった。

3.1. CK

他の JAK 阻害剤では CK 増加が認められている。そのため，アブロシチニブの開発プログラムにおいて CK をモニタリングした。CK 値に関する中止基準は事前に規定しなかった。

更新主要併合データにおいて，CK のベースライン値は投与群間で同様であった。CK は用量依存的に増加し，第 8 週にプラトーに達した（Figure 23）。最終観察時の変化量の中央値は，プラセボ群（-1 U/L）と比較して，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群（それぞれ 51 U/L，83 U/L）で増加した（Table 73）。基準値上限の 2 倍を超えた被験者の割合にも用量依存的な増加が認められたが，基準値上限の 5 倍および 10 倍を超えた被験者の割合はアブロシチニブ群とプラセボ群で同様であった（Table 74）。

更新主要併合データで，血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象を報告した被験者は用量依存的に増加した（Table 14）。更新主要併合データでは横紋筋融解症の事象の報告はなかった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.3）。

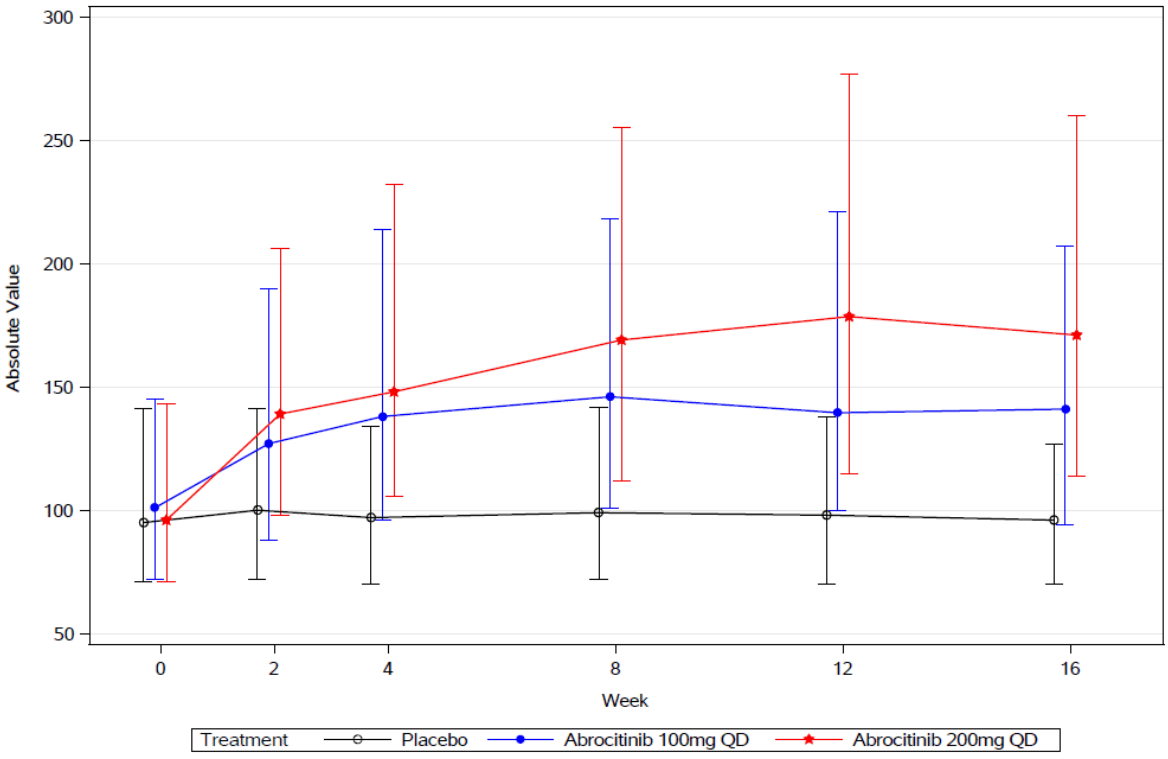
全曝露併合データで，CK は増加した後，治験期間を通じてプラトーに達したままであり，基準値上限の 5 倍を超える CK 値が認められた被験者はアブロシチニブ群で 5.4%であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.4.5.5.1）。横紋筋融解症は報告されなかった。筋炎が 2 例に発現し，いずれも重篤であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.1.3，Table AEP.14.3.2.2.2.1）。

被験者 B7451014/12124018，アブロシチニブ 200 mg QD：ブラジルの 15 歳白人女性被験者は第 85 日に**筋炎の重篤な有害事象**（報告用語：筋炎）を発現し，医学的に重要と判断された。体重増加，全身性疼痛および浮腫，筋肉のこわばりが発現した。報告によると，被験者は第 57 日以降体重が増加し，体重が 10 kg 増加したこと，筋肉組織および皮膚組織の固縮として説明された硬さを伴う激しい筋肉痛，ならびに腹部触診で評価された。第 57 日の CK は 171 IU/L（基準範囲 18～187）であった。LDH は上昇［275 U/L（基準範囲 105～230）］した。第 85 日に被験者を評価したところ，CK は 4164，LDH は 374 であった。 クレアチニンは試験期間を通じて正常であった。筋炎のため治験薬の投与を中止し，最終投与日は第 97 日であった。第 98 日，被験者は治験実施医療機関を受診し，腕および脚の筋肉痛および足の筋痙攣を報告した。 発熱はなかった。 左右腕および左右大腿部の MRI では，軟骨基質に 3 cm の楕円形病変が認められたが，病変に関する追加情報はなかった。MRI で筋損傷の徴候や筋炎の徴候は認められなかっ

た。第 99 日に CK は低下したが，依然として数値は高かった（635 IU/L）。第 109 日の CK は 117 であり，本事象は第 126 日に回復した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。

被験者 B7451015／10175001（B7451012/10691001），アブロシチニブ 200 mg QD：米国の 12 歳黒人女性は，先行試験から通算した実薬投与第 106 日に骨髄炎の重篤な有害事象［報告用語：骨髄炎（左大腿骨近位部）］と同時に**筋炎の重篤な有害事象**（報告用語：筋炎）を発現した。MRI で筋炎と診断され，左股関節周囲の筋肉組織の筋炎および筋肉内膿瘍が認められた。CK 上昇の報告はなかった。被験者は治験を中止した。本事象は第 126 日に回復した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。

Figure 23. Line Plot of Median (Q1, Q3) Creatine Kinase (U/L) Data by Visit – Short Term Studies



Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Included data on study treatment or during lag time (28 days).
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 13APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adlb_ck_f1 Date of Generation: 15APR2021 (22:12)

Source: M 5.3.5.3 SCS Figure STS.14.3.4.4.4.3

Table 74. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Number (%) of Subjects with Selected Creatine Kinase (U/L) Range - Short Term Studies

	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	All Abrocitinib
Creatine Kinase (N)	434	695	678	1373
> 2x ULN	28 (6.5)	70 (10.1)	108 (15.9)	178 (13.0)
> 5x ULN	11 (2.5)	16 (2.3)	28 (4.1)	44 (3.2)
> 10x ULN	8 (1.8)	3 (0.4)	15 (2.2)	18 (1.3)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Included data on study treatment or during lag time (28 days).
Data reflected the highest test values. N was number of subjects who had a post-baseline visit.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 13APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adlb_ck_s4 Date of Generation: 22APR2021 (03:05)
Table STS.14.3.4.5.5.1 is for Pfizer internal use.

Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）では，申請時カットオフ（2020 年 4 月 22 日）より後に新たに横紋筋融解症または筋炎は報告されなかった（M5.3.5.3 Safety Update 3.1 項）。

3.2. 血清クレアチニン

他の JAK 阻害剤では，クレアチニン増加が認められている。そのため，アブロシチニブの開発プログラムではクレアチニン値をモニタリングした[37]。第 3 相試験の治験実施計画書には，スクリーニング時およびベースライン時の平均値から 50%を超える血清クレアチニン値の上昇が 2 回連続して認められ，かつ，血清クレアチニン値が 0.5 mg/dL 以上上昇した場合を中止基準として事前に規定した。第 2 相試験の治験実施計画書には，クレアチニン値が基準値上限の 1.5 倍を超えた場合を中止基準として事前に規定された。

更新主要併合データでは，いずれの投与群でもクレアチニンに意味のある経時変化は認められなかった（Table 73）。治験実施計画書に事前に規定した中止基準に該当した被験者はいなかった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.2.5）。

血中クレアチニン増加がプラセボ群とアブロシチニブ 100 mg QD 群にそれぞれ 1 例発現した（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.3）。アブロシチニブ 100 mg で急性腎障害が 1 例認められた。これらの事象は重篤，重度ではなく，治験中止には至らなかった（Table 17，Table 24 および Table 26）。

全曝露併合データでは，アブロシチニブ投与例で血中クレアチニン異常が 2 例，血中クレアチニン増加が 3 例発現した（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.1.3）。急性腎障害は 3 例発現した。急性腎障害の 1 例は重篤であり，血中クレアチニン増加の 1 例は重度であった。急性腎障害の 1 例および血中クレアチニン増加の 1 例は投与中止に至った（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.2.2.2.1; Table AEP.14.3.1.1.5.1, Table AEP.14.3.1.1.7.1）。

3.3. 肝機能検査値

トランスアミナーゼ上昇は JAK 阻害剤の投与に関連しており，その機序は完全には解明されていないが，IL-6 の阻害に関連している可能性がある [8]。そのため，臨床試験では肝機能検査値をモニタリングし，外部の盲検下にある判定委員会（1.1.3.3 項）が有害事象および臨床検査値上昇を判定して DILI の可能性を評価した。

治験実施計画書では以下の中止基準を事前に規定した：

- AST または ALT が 2 回連続して基準値上限の 3 倍を超え，かつ総ビリルビン値が 1 回以上基準値上限の 2 倍を超える場合
- 基準値上限の 3 倍を超える AST または ALT の上昇が 2 回連続して認められ，INR 異常値を伴う場合
- AST または ALT の上昇が 2 回連続して基準値上限の 3 倍を超え，かつ肝障害と一致する症状を伴う場合
- 総ビリルビン値または症状の有無にかかわらず，基準値上限の 5 倍を超える AST または ALT の上昇が 2 回連続して認められた場合

本項の要約：肝機能検査値

- プラセボ対照試験を通じて，ALT または AST の中央値に意味のある経時的変化は認められなかった。注目すべき閾値（ALT または AST が基準値上限の 3 倍超，基準値上限の 5 倍超）に該当する被験者の割合の増加は認められなかった。
- Hy's Law 例の可能性を示唆する臨床検査値が認められた被験者はいなかった。
- 重篤な有害事象として DILI が 2 例報告された。判定委員会に判定された有害事象または臨床検査値上昇の症例のうち，DILI である可能性があると判定されたものはなかった（25%～50%の確率）。

3.3.1. 経時的変化および注目すべき閾値：更新主要併合データ

更新主要併合データで，AST のベースライン値（中央値：21.0～21.0 U/L）および ALT のベースライン値（中央値：17.0~18.0 U/L）は投与群間で同様であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.4.3）。プラセボ群，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群のベースラインから最終観察時までの変化量の中央値に，経時的な意味のある変化は認められなかった（AST でそれぞれ-1 U/L，1 U/L および 2 U/L，ALT でそれぞれ 0 U/L，0 U/L および 1 U/L ，Table 73）。

更新主要併合データで，全投与群のほとんどの被験者（80%超）の ALT および AST はすべて基準値上限未満であった（Table 75）。基準値上限の 1 倍超，3 倍超および 5 倍超を満たした被験者の割合は，プラセボ群と比較してアブロシチニブ群で高くなかった。Hy's Law に該当する可能性のある被験者はいなかった。治験実施計画書に事前に規定した中止基準に該当した被験者はほとんどいなかった。

- B7451006 試験：中止例なし
- B7451012 試験：アブロシチニブ 200 mg QD 群の 1 例（B7451012/10291010）で ALT および AST が基準値上限の 5 倍を超え，長期継続投与試験（B7451015 試験）でも同様に確認された（B7451012 試験総括報告書 12.4.2.1.5 項）。
- B7451013 試験：中止例なし（B7451013 試験総括報告書 12.4.2.1.5 項）
- B7451029 試験：プラセボ群の 1 例およびアブロシチニブ 200 mg QD 群の 1 例が肝機能検査値上昇により治験を中止した。
- B7451036 試験：アブロシチニブ 100 mg QD 群の 1 例で AST が基準値上限の 5 倍を 2 回連続超え中止した（B7451036 試験総括報告書 12.4.2 項）。

更新主要併合データで，高位グループ語の肝胆道系検査の有害事象を報告した被験者の割合は，プラセボ群（1.1%），アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群（それぞれ 1.4% および 1.2%）で同様であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.3）。

Table 75. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Number (%) of Subjects with Liver Function Test Values as Multiples of the Upper Limit of Normal - Short Term Studies

	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	All Abrocitinib
ALT (N)	434	695	678	1373
<= 1x ULN	367 (84.6)	584 (84.0)	558 (82.3)	1142 (83.2)
> 1x ULN	67 (15.4)	111 (16.0)	120 (17.7)	231 (16.8)
> 3x ULN	5 (1.2)	6 (0.9)	4 (0.6)	10 (0.7)
> 5x ULN	1 (0.2)	0	2 (0.3)	2 (0.1)
AST (N)	434	695	677	1372
<= 1x ULN	373 (85.9)	591 (85.0)	535 (79.0)	1126 (82.1)
> 1x ULN	61 (14.1)	104 (15.0)	142 (21.0)	246 (17.9)

Table 75. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Number (%) of Subjects with Liver Function Test Values as Multiples of the Upper Limit of Normal - Short Term Studies

	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	All Abrocitinib
> 3x ULN	7 (1.6)	2 (0.3)	11 (1.6)	13 (0.9)
> 5x ULN	2 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.7)	6 (0.4)
Total Bilirubin (N)	434	695	678	1373
<= 1x ULN	409 (94.2)	658 (94.7)	637 (94.0)	1295 (94.3)
> 1x ULN	25 (5.8)	37 (5.3)	41 (6.0)	78 (5.7)
> 3x ULN	1 (0.2)	0	0	0
Combined Tests (N)	434	695	678	1373
Gilbert's Syndrome (Bilirubin > 2x ULN and ALT/ AST < 3x ULN)	4 (0.9)	4 (0.6)	1 (0.1)	5 (0.4)
Hy's Law (Bilirubin > 2x ULN and ALT or AST > 3x ULN)	0	0	0	0

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Included data on study treatment or during lag time (28 days).
Data reflected the highest test values. N was number of subjects who had a post-baseline visit for AST, ALT or Bilirubin.
ALT = Alanine Aminotransferase; AST = Aspartate Aminotransferase; ULN = Upper Limit of Normal
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 13APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adlb_hy_s1 Date of Generation: 15APR2021 (21:52)
Table STS.14.3.4.5.6.1 is for Pfizer internal use.

Table 76. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Number (%) of Subjects with Liver Function Test Values as Multiples of the Upper Limit of Normal - All Exposure Pool

	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	All Abrocitinib
ALT (N)	876	1956	2832
<= 1x ULN	660 (75.3)	1523 (77.9)	2183 (77.1)

Table 76. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Number (%) of Subjects with Liver Function Test Values as Multiples of the Upper Limit of Normal - All Exposure Pool

	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	All Abrocitinib
> 1x ULN	216 (24.7)	433 (22.1)	649 (22.9)
> 3x ULN	14 (1.6)	27 (1.4)	41 (1.4)
> 5x ULN	2 (0.2)	7 (0.4)	9 (0.3)
AST (N)	876	1956	2832
<= 1x ULN	672 (76.7)	1464 (74.8)	2136 (75.4)
> 1x ULN	204 (23.3)	492 (25.2)	696 (24.6)
> 3x ULN	11 (1.3)	31 (1.6)	42 (1.5)
> 5x ULN	1 (0.1)	11 (0.6)	12 (0.4)
Total Bilirubin (N)	876	1956	2832
<= 1x ULN	812 (92.7)	1809 (92.5)	2621 (92.5)
> 1x ULN	64 (7.3)	147 (7.5)	211 (7.5)
> 3x ULN	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Combined Tests (N)	876	1956	2832
Gilbert's Syndrome (Bilirubin > 2x ULN and ALT/ AST < 3x ULN)	7 (0.8)	9 (0.5)	16 (0.6)
Hy's Law (Bilirubin > 2x ULN and ALT or AST > 3x ULN)	0	0	0

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Included data on abrocitinib treatment or during lag time (28 days).
Data reflected the highest test values. N was number of subjects who had a post-baseline visit for AST, ALT or Bilirubin.
ALT = Alanine Aminotransferase; AST = Aspartate Aminotransferase; ULN = Upper Limit of Normal
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Date of ADAM Dataset Creation: 28MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adlb_hy_s1 Date of Generation: 28MAY2020 (17:11)
Table AEP.14.3.4.5.6.1 is for Pfizer internal use.

3.3.2. 判定された肝事象

薬物性肝障害の有害事象

薬物性肝障害の有害事象が 2 例発現した。1 例（B7451029/11959001）が判定プロセスを完了し，最終評価で DILI の可能性は低いと判定委員会に判定された。他の 1 例（B7451013/10733003）はデータベースリリース時点で判定プロセスを完了していなかった。

- 被験者 B7451029/11959001，アブロシチニブ 100 mg QD： 62 歳の白人男性に，**薬物性肝障害の重篤な有害事象**（報告用語：潜在的 DILI），非重篤な有害事象としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がすべて第 85 日から発現した（判定基準：AST または ALT が 2 回連続で基準値上限の 3 倍超）。薬物性肝障害の重篤な有害事象を受けて投与を一時中止し，第 134 日に回復した。ALT 増加および AST 増加は第 169 日に回復した。判定者の評価コメントによると，この男性はベースライン値が高値であり，ALT が持続的に基準値上限の 3 倍を超えている肥満男性であり，したがって，DILI の可能性は低いと評価された。非アルコール性脂肪性肝疾患の可能性があり，さらに，認められた低グレードの筋酵素値異常は，ミオパチーを示している可能性がある。治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。

- 被験者 B7451015/13535003（B7451013/10733003），アブロシチニブ 100 mg QD：26 歳白人男性は，先行試験から通算した実薬投与第 113 日に**薬物性肝障害**の重篤な有害事象（報告用語：薬剤誘発性肝障害）を発現し，治験実施計画書に規定されたモニタリング基準（AST または ALT が連続して 2 回，基準値上限の 5 倍超）に該当した。また，尿路感染のためセファレキシンを 2 週間服用した（肝機能値上昇の直前に開始）。さらに，被験者はレクリエーショナルコカイン， 3,4-メチレンジオキシメタンフェタミンおよびアルコールを摂取していた。本事象を受けて治験薬の投与は中止され，本事象は第 161 日に消失した。この症例は判定プロセスを完了していない。治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。

判定委員会に判定されたその他の肝事象

DILI 症例の可能性を判定するため，計 24 例の肝事象が判定された。ほとんどの症例（17 例）は，おそらく関連なしまたは関連なしと判定された。他の 7 例は DILI の可能性ありと判定された（確率 25%～50%）。DILI がおそらく関連あり，高い可能性で関連あり，または明らかに関連ありと判定された症例はなかった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.2.8）。Hy's Law 例と判定された事象はなかった（Table 76）。

DILI が疑われると判定された 7 例の事象を以下に簡潔に記述する（M5.3.5.3 SCS Table AEP.16.2.7.2.4，Table AEP.16.2.7.2.6）。

- 被験者 B7451015/14805005（B7451029/11399001），アブロシチニブ 100 mg QD：脂肪肝の既往歴がある 46 歳のアジア人男性被験者で，B7451015 試験第 79 日に AST または ALT が 2 回連続して基準値上限の 3 倍超に達し（報告用語：肝機能検査値上昇の非重篤な有害事象），DILI の可能性ありと判定された。注目すべき点は，この被験者が B7451029 試験に参加してデュピルマブ投与を受けていたときからトランスアミナーゼ値が高値であり，被験者の肝機能値は B451015 試験中に増加し続け，判定基準に達した。判定者は，本被験者は病的な肥満であり，治験薬の投与を継続したにもかかわらず自然に改善したこと，また，脂肪肝の病歴が交絡因子であるとコメントしている。治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと判断した。

- 被験者 B7451015/11875003（B7451013/10173002），アブロシチニブ 200 mg QD： 69 歳の白人女性被験者で，重篤な有害事象として先行試験から通算した実薬投与第 267 日に慢性肝炎および「AST または ALT が基準値上限の 5 倍超」の 2 件の事象が発現し，いずれも DILI の可能性ありと判定された。判定者は，被験者は慢性腎盂腎炎のため抗生物質（ノルフロキサシン）を併用投与されていたとコメントした。 本事象を受けて被験者は治験を中止し，慢性肝炎の事象は第 272 日に消失した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。

- 被験者 B7451014/11584004，アブロシチニブ 200 mg QD： 56 歳の白人男性被験者で，第 83 日にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の非重篤な有害事象を発現し，基準値上限の 5 倍以上の AST または ALT が認められた。本事象は，解析期間終了日の第 83 日には未回復であった。治験薬の投与は一度も一時中止されず，B7451014 試験終了時の被験者は B7451015 試験に登録された。判定者は，原因が治験薬，肝機能検査値の上昇前に使用していたアセトアミノフェンおよびアルコールの摂取であるかどうかを判断することは困難であると述べている。

- 被験者 B7451014/12114009，アブロシチニブ 200 mg QD：22 歳の白人女性被験者で，第 57 日に肝機能検査異常の非重篤な中等度の有害事象を発現し，基準値上限の 3 倍以上の AST または ALT が 2 回連続認められた。 本事象を受けて治験薬の投与は一時中止され，本事象は第 80 日に回復した。判定者のコメントによると，被験者はベースライン時の ALT および AST が異常値（高値）を示した顕著な肥満であった。超音波検査で脂肪肝が認められ，既存の肝臓の問題を示唆する軽度の肝細胞性肝損傷があった。判定者は本被験者の治療反応の状況より治験薬と関連している可能性があると述べた。

- 被験者 B7451014/13214014，アブロシチニブ 200 mg QD：36 歳のアジア人男性被験者で，第 28 日にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の非重篤な中等度の有害事象を発現し，基準値上限の 3 倍以上の AST または ALT が 2 回連続認められた。治験薬投与に変更はなく，これらの有害事象は第 83 日の解析期間終了時にも回復していなかった（第 12 週以降に正常値に回復）。判定者のコメントによると，被験者はベースライン時に既に肝機能検査異常（高値）を示しており，治験薬の投与を継続したにもかかわらず，基準範囲に戻った。判定者は，治験薬投与開始後，短時間でベースラインから肝機能検査値が上昇したことより治験薬と関連している可能性があるとした。しかし，ベースライン時には未確定の肝疾患があり，これも原因として考えられるため，治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定した。なお，B7451014 試験の終了時に本被験者は B7451015 試験に登録されており，肝機能検査値は基準範囲内であった。

- 被験者 B7451029/10109006，アブロシチニブ 200 mg QD：脂肪肝およびアルコール摂取の既往歴がある 46 歳のアジア人女性被験者で，第 57 日に非重篤な軽度の有害事象としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，第 88 日に基準値上限の 5 倍以上の ALT，および 2 回連続で基準値上限の 3 倍以上の AST または ALT を発現した。本事象を受けて治験薬の投与は中止され，本事象は第 121 日に回復した。判定者のコメントによると，本被験者は脂肪肝を有し，2018 年からウルソデオキシコール酸の投与を受けており，ベースライン時の ALT は基準値上限の 1.5 倍であり，2 ヵ月

後には約 5 倍に増加し，その後 2 週間後には基準値上限の 2 倍に減少し，その後基準値上限の 5 倍に増加した。治験薬はトランスアミナーゼの変動中に一時中止されなかったため，スパイクの上下は治験薬によるものではないことが示唆される。判定者は，治験薬がトランスアミナーゼ増加の原因となった可能性はあるが，基礎疾患の脂肪肝が交絡因子（その他の可能性のある原因）であると判定した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと判断した。

- 被験者 B7451015/10395006（B7451029/11789001），アブロシチニブ 200 mg QD：29 歳のアジア人男性被験者で，先行試験から通算した実薬投与第 316 日に肝酵素上昇の非重篤な軽度の有害事象を発現し，2 回連続で基準値上限の 3 倍以上の AST または ALT が認められた。本事象は第 327 日には消失しておらず，本事象を受けて治験薬の投与は中止された。判定者のコメントによると，肥満男性の ALT 値は正常値をわずかに上回っていたが，基準値上限の 5 倍近くまで急激に上昇したため，薬剤の投与は中止された。基準値上限の 4 倍前後で推移しており，精密検査は行われておらず，結論に達することは困難であった。治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。

3.3.3. 肝機能検査：Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）

申請時のカットオフ（2020 年 4 月 22 日）より後に新たに報告された重篤な薬物性肝障害は 1 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群）であった。

Full Cumulative Pool では計 42 の肝事象が判定された。そのうち 2 例（いずれもアブロシチニブ 100 mg QD 群）が probable（確率 50-75%）と判定された。そのうち 1 例［重篤な薬物性肝障害，被験者 B7451015/13535003（B7451013/10733003）］は申請時のデータにも含まれていたが，判定は完了していなかった（3.3.2 項）。また，Hy's Law に該当した事象はなかった（M5.3.5.3 Safety Update 3.2 項）。

申請時と同様に，全投与群のほとんどの被験者（75%超）の ALT および AST はすべて基準値上限未満であった（M5.3.5.3 Safety Update 3.2.1 項）。

4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインおよび心電図の要約：

- バイタルサインに関して懸念される傾向は認められなかった。

- Thorough QT 試験（B7451027）では，濃度と QTc（および心拍数）との間に正の関係が認められた。濃度-QTc の関係が確立されていることから，アブロシチニブは AD 患者の C_{max} の 2 倍の用量（200 mg）まで，FDA が規定している QTc 延長に関する閾値を超えないと予想される。

4.1. 血圧および脈拍数

本項では，比較対照としてプラセボ群がある更新主要併合データを用いて検討した。

4.1.1. 血圧および脈拍数のベースラインからの変化量

収縮期血圧

更新主要併合データでは，ベースライン時の収縮期血圧の中央値はプラセボ群（120 mmHg）ならびにアブロシチニブ 100 mg および 200 mg QD 群（いずれも 120 mmHg）で同様であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.5.2）。プラセボ群およびアブロシチニブ群では，第 12 週（B7451006，B7451012，B7451013 および B7451036 試験）および第 16 週（B7451029 試験）の収縮期血圧に意味のある変化は認められなかった（変化量の中央値の範囲：-1～0 mmHg）。

B7451012 試験では，投与後の収縮期血圧を第 1 日および第 12 週の C_{max} 付近で測定した。プラセボ群とアブロシチニブ群のいずれも，第 1 日（変化量の中央値の範囲：0～2 mmHg）および第 12 週（変化量の中央値の範囲：0～-1 mmHg）の投与後に中央値の増加は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.5.2）。

拡張期血圧

更新主要併合データのベースライン時の拡張期血圧の中央値は，プラセボ群（76 mmHg）ならびにアブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群（いずれも 76 mmHg）で同様であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.5.2）。プラセボ群およびアブロシチニブ群では，第 12 週（B7451006，B7451012，B7451013 および B7451036 試験）および第 16 週（B7451029 試験）の時点で，拡張期血圧に意味のある変化は認められなかった（変化量の中央値の範囲：-2～1 mmHg）。

B7451012 試験では，第 1 日および第 12 週の投与後に C_{max} 付近で拡張期血圧を測定した。プラセボ群とアブロシチニブ群のいずれも，第 1 日（すべての投与群の変化量の中央値：0 mmHg）および第 12 週（変化量の中央値の範囲：-1～0 mmHg）の投与後に中央値の増加は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.5.2）。

脈拍数

更新主要併合データにおいて，ベースライン時の脈拍数の中央値は，プラセボ群（72 bpm）とアブロシチニブ 100 mg および 200 mg QD 群（それぞれ 71 bpm および 72 bpm）で同様であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.5.2）。プラセボ群およびアブロシチニブ群では，第 12 週（B7451006，B7451012，B7451013 および B7451036 試験）および第 16 週（B7451029 試験）の脈拍数に意味のある変化は認められなかった（変化量の中央値の範囲：-2～1 bpm）。

B7451012 試験では，脈拍数は第 1 日および第 12 週の C_{max} 付近の投与後に測定した。プラセボ群およびアブロシチニブ群のいずれにおいても，第 1 日（変化量の中央値の範囲：1～2 bpm）および第 12 週（変化量の中央値の範囲：0～2 bpm）の投与後の中央値に増加は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.5.2）。

4.1.2. ベースライン後のバイタルサインおよびバイタルサインに関連する有害事象の分類

収縮期血圧，拡張期血圧および脈拍数の変化のカテゴリーに該当する被験者で，プラセボ群と比較して，アブロシチニブ群に意味のある変化の傾向は認められなかった（Table 77）。

Table 77. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Categorization of Post-Baseline Vital Signs Data - Short Term Studies

		Placebo		Abrocitinib 100mg QD		Abrocitinib 200mg QD		All Abrocitinib	
Parameter (units)	**Criteria**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Value < 50 mmHg	436	4 (0.9)	700	4 (0.6)	681	16 (2.3)	1381	20 (1.4)
	Change >= 20mmHg increase	436	16 (3.7)	700	33 (4.7)	681	35 (5.1)	1381	68 (4.9)
	Change >= 20mmHg decrease	436	23 (5.3)	700	36 (5.1)	681	42 (6.2)	1381	78 (5.6)
Pulse Rate (bpm)	Value < 40 bpm	436	0	700	0	681	0	1381	0
	Value > 120 bpm	436	0	700	1 (0.1)	681	2 (0.3)	1381	3 (0.2)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Value < 90mmHg	436	9 (2.1)	700	10 (1.4)	681	11 (1.6)	1381	21 (1.5)
	Change >= 30mmHg increase	436	10 (2.3)	700	18 (2.6)	681	21 (3.1)	1381	39 (2.8)
	Change >= 30mmHg decrease	436	15 (3.4)	700	18 (2.6)	681	23 (3.4)	1381	41 (3.0)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Includes data up to 28 days after last dose of study.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
N=number of subjects evaluated against criteria. n=number of subjects who met criteria.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: advs Date of ADAM Dataset Creation: 13APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/advs_s501 Date of Generation: 20APR2021 (02:53)
Table STS.14.3.5.3 is for Pfizer internal use.

更新主要併合データで，有害事象として血圧上昇が報告された被験者は，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群では少数で（両群とも 0.3%），プラセボ群では報告されなかった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.3）。高血圧性血管障害の高位グループ語（高血圧および本態性高血圧症の事象）ではプラセボ群（0.5%），アブロシチニブ 100 mg QD 群（1.0%）および 200 mg QD 群（0.7%）で事象を報告した被験者の割合は少なかった。アブロシチニブ 100 mg QD 群の 1 例（0.1%）で心拍数増加が報告された。高血圧クリーゼおよびセロトニン症候群の有害事象は認められなかった。

4.2. BMI

年齢および性別の差を説明するため，BMI を用いて体重の変化を記述する。

更新主要併合データのベースライン時の BMI の中央値は，プラセボ群（24 kg/m^2）とアブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群（両群とも 25 kg/m^2）で同様であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.5.2）。第 12 週で，プラセボ群（0 kg/m^2），アブロシチニブ 100 mg QD 群（0 kg/m^2）および 200 mg QD 群（1 kg/m^2）であり，意味のある中央値の変化は認められなかった。

全曝露併合データでは，ベースライン時の BMI の中央値はアブロシチニブ 100 mg QD 投与群と 200 mg QD 投与群で同じであった（25 kg/m^2）（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.5.1）。アブロシチニブ 100 mg QD 群では，第 15 ヵ月（27 kg/m^2）まで意味のある中央値の変化は認められなかった。中央値は第 21 ヵ月に 32 kg/m^2 に増加した。アブロシチニブ 200 mg QD 群では意味のある中央値の変化は認められなかった（第 18 ヵ月および第 21 ヵ月で 25 kg/m^2）。

4.3. 青少年の身長

長期継続投与試験（B7451015 試験）では，身長を 12 週間ごとに測定した。これらのデータを 2.1.5.6 項に示す。B7451015 試験に登録した青少年被験者には過去の身長を 3 回分，5 歳以降，少なくとも 6 ヵ月の間隔をあけて提供するよう依頼したが，このデータは限定的であったため，要約表には含めなかった。なお，全曝露併合データの身長 SDS は 2.1.5.6 項に示した。

4.4. 心電図所見

Trough QT 試験（B7451027 試験）

Trough QT 試験では，QTc とアブロシチニブ濃度の関係に基づく主要解析を実施した。この試験では，QTcF 間隔に濃度依存的な影響が認められた。しかし，アブロシチニブの濃度が治療濃度を上回ったとき，QTcF の 95% CI の上限は 10 msec を超えなかった。これは，フルコナゾール 200 mg を投与された AD 患者の C_{max} に相当する。したがって，QT/QTc 間隔に臨床的に意味のある変化はない（B7451027 試験総括報告書）。

心電図臨床試験データ

第 3 相試験では， QT 間隔に関する除外基準および中止基準を設けた。さらに，心電図を 2～4 週間間隔でモニタリングした。

- 除外基準：
  - スクリーニング時の心電図で著しい QTcF 間隔の延長（450 msec 超）が認められる。
  - トルサード・ド・ポワントのリスク因子の既往歴を有する（例：心不全，低カリウム血症，QT 延長症候群の家族歴）。
  - QT/QTcF 間隔を延長する併用薬を使用している。

- 中止基準：500 msec を超える著しい QTcF 間隔の延長，またはスクリーニング時から 60 msec を超える変化が認められた場合。

更新主要併合データで，いずれの投与群においても QTcF が 500 msec を超えた被験者はいなかった（Table 78）。アブロシチニブ 200 mg QD 群の 1 例（B7451013/11523006）で，スクリーニング時からの変化量が 60 msec を超えており，スクリーニング時の値 383 msec から 452 msec に増加した（スクリーニング時からの変化量は 69 msec）。被験者の第 1 日の QTcF は 452 msec であり，ベースラインからの変化量は 0 msec であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.16.2.8.3.1）。

全曝露併合データで，アブロシチニブ 200 mg QD 群の 1 例で QTcF が 500 msec 超となり，アブロシチニブ 200 mg QD 群の 5 例でスクリーニング時からの変化量が 60 msec 超となった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.6.3）。5 例のうち，QTcF が 462 msec を超えた被験者はいなかった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.16.2.8.3.2）。

Table 78. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Categorization of Post-Baseline QTcF - Short Term Studies

		Placebo		Abrocitinib 100 mg QD		Abrocitinib 200 mg QD		All Abrocitinib	
Parameter (units)	**Criteria**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
QTcF Interval, Single Beat (msec)	Value > 500	379	0	639	0	624	0	1263	0
	Change from Screening > 60	379	0	639	0	624	1 (0.2)	1263	1 (0.1)

Includes Studies: B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Includes data up to 28 days after last dose of study.
N=number of subjects evaluated against criteria. n=number of subjects that met criteria.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adeg Date of ADAM Dataset Creation: 14APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adeg_s501 Date of Generation: 19APR2021 (21:53)
Table STS.14.3.6.3 is for Pfizer internal use.

補助的な表： M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.5.1; Table STS.14.3.5.2; Table STS.16.2.8.2.1; Table STS.16.2.8.2.2; Table AEP.14.3.5.1; Table AEP.14.3.7.1; Table AEP.16.2.8.2.1

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1. 内因性要因

本項には，年齢（12～18 未満，18～65 歳，65 歳以上），性別（男性，女性），人種（白人，黒人，アジア人，その他），民族（ヒスパニック，非ヒスパニック），ベースライン時の疾患重症度［IGA=3（中等症），IGA=4（重症）］，BMI（25 kg/m^2 未満，25 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/m^2 以上），体重（100 kg 以下，100 kg 超）およびベースライン時の eGFR（90 mL/min 未満，90 mL/min 以上）による部分集団の安全性データの要約を示す。

曝露量，人口統計学的特性，有害事象，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象および特に注目すべき有害事象について，1.1.3.4 項に示す部分集団解析を実施した。また，特定の注目すべき事象に関連すると考えられる要因も評価した。一部の注目すべき事象については発現した事象数が限られているため，意味のある結論に達することはできなかった。

更新主要併合データの事象数が少なかったため，特に個々の基本語および注目すべき事象について，解析結果の解釈には限界があった。そのため，本項では，必要な場合を除き，全曝露併合データおよび Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）の結果に焦点を当てる。

5.1.1. ベースライン時の年齢

本項では，青少年被験者（12 歳以上 18 歳未満）および高齢被験者（65 歳以上）の安全性について述べる。

青少年（ベースライン時の年齢 18 歳未満）の安全性の要約：アブロシチニブは青少年集団に安全で忍容性は良好であった。有害事象および臨床検査プロファイルから，青少年集団に特有のリスクはないことが示唆された。

高齢被験者（ベースライン時の年齢 65 歳以上）の安全性の要約：全体として，アブロシチニブは高齢被験者において安全で忍容性は良好であった。高齢被験者は，非高齢被験者の部分集団と比較して，有害事象により治験薬投与を中止する頻度が高かった。主な有害事象は，器官別大分類の「臨床検査」ならびに「皮膚および皮下組織障害」に属するものであった。高齢被験者では帯状疱疹の発現頻度が高かったが，重篤な感染症の発現頻度は低かった。心血管および悪性腫瘍の事象が認められた被験者のほとんどは 60 歳超であった。血液学的検査の中止基準に該当した被験者のほとんどが 65 歳以上であった。

5.1.1.1. 青少年被験者の安全性（ベースライン時の年齢 12～18 歳未満）

更新主要併合データにおける青少年の曝露量および人口統計学的特性

曝露：アブロシチニブを投与された青少年は 288 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群 146 例，200 mg QD 群 142 例），プラセボを投与された青少年は 121 例であった。全投与群の曝露期間の中央値は 85.0 日で，アブロシチニブの曝露期間が 10 週以上 14 週未満の青少年が 269 例，14 週以上は 8 例であった（M5.3.5.3 Safety Update 2.1.6.1.1 項）。

人口統計学的特性：人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性は，すべての投与群で同様であった。年齢の中央値は 15 歳で 52.1%が男性であった。大部分が白人（61.1%）とアジ

ア人（26.7%）であった。EASI の中央値は 26.4 で，IGA に基づく AD 中等症の被験者が 58.2%であった。全身治療薬の使用歴がある被験者は 28.1%であった（M5.3.5.3 Safety Update 2.1.6.1.2 項）。

更新主要併合データにおける青少年の因果関係を問わない有害事象：

有害事象の発現頻度はアブロシチニブ群の方がプラセボ群より高かった。重篤な有害事象，重度の有害事象および治験中止に至った有害事象を発現した青少年被験者の割合は，いずれの投与群でも同様であった。発現頻度の高かった器官別大分類は，感染症および寄生虫症，胃腸障害，神経系障害，皮膚および皮下組織障害，および臨床検査であった。発現頻度がいずれかの投与群で 2%以上の有害事象のうち，発現頻度がアブロシチニブ群でプラセボ群よりも高く，用量依存性を示した事象は，悪心，頭痛，ざ瘡，嘔吐，単純ヘルペス，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，浮動性めまい，上腹部痛および口腔ヘルペスであった（M5.3.5.3 Safety Update 2.1.6.1.3 項）。

更新主要併合データにおける青少年で特に注目すべき事象

青少年では死亡，日和見感染，悪性腫瘍は認められなかった。帯状疱疹はアブロシチニブ 100 mgQD 群および 200 mgQD 群でそれぞれ 1 例認められたが，プラセボ群では認められなかった（M5.3.5.3 Safety Update 2.1.6.1.4 項）。

アブロシチニブ群の被験者は，プラセボ群の被験者と比較して，基準値上限の 2 倍，5 倍および 10 倍を超えて CK 値が上昇した被験者の頻度は大幅には高くなかった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.5.5.2.1）。

プラセボ群とアブロシチニブ群で LDL-C が 130 mg/dL 以上の被験者の割合は同様であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.8.1）。

骨折に関しては 2.1.5.6 項に示した。

全曝露併合データにおける青少年の曝露量および人口統計学的特性

- 曝露：全曝露併合データでは，青少年被験者 364 例が曝露され，曝露量は 230.3 人年であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.3）。これらの被験者のうち，109 例が 48 週間以上の投与を受け，114 例が第 12 ヵ月に来院し，解析対象となった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.4.1.3; Table AEP.14.3.7.2）。

- 人口統計学的特性：青少年被験者の部分集団の年齢は 15.0 歳（中央値）であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.2.2.2.1）。18 歳以上 65 歳未満の被験者を含む部分集団と比較して，青少年被験者の部分集団ではアジア人被験者の割合が低く，体重および BMI の中央値が低く，eGFR の低いカテゴリーおよび重症疾患を有する被験者の割合が高かった。その他の集団は比較的類似していた。

全曝露併合データにおける青少年の因果関係を問わない有害事象：

全曝露併合データでは，18 歳以上 65 歳未満の被験者の部分集団と比較して，青少年被験者で何らかの有害事象が発現する頻度が高かった（Table 79）。差を生じるような有害事象の集積はなく，全体の有害事象プロファイルは類似していた（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.1.4.1.2.1）。重篤な有害事象，重度の有害事象および治験中止に至った有害事象を発現した青少年被験者の割合は，18 歳以上 65 歳未満の被験者と同様であった（Table 79）。

Table 79. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Baseline Age (< 18, 18-< 65, >= 65, >= 75 years) - All Exposure Pool

Number (%) of Subjects	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	All Abrocitinib n (%)
Baseline Age (years): < 18			
Subjects evaluable for adverse events	64	300	364
Number of adverse events	187	686	873
Subjects with adverse events	53 (82.8)	236 (78.7)	289 (79.4)
Subjects with serious adverse events	5 (7.8)	12 (4.0)	17 (4.7)
Subjects with severe adverse events	11 (17.2)	19 (6.3)	30 (8.2)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	6 (9.4)	16 (5.3)	22 (6.0)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	1 (1.6)	2 (0.7)	3 (0.8)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	5 (7.8)	30 (10.0)	35 (9.6)
Baseline Age (years): 18 -< 65			
Subjects evaluable for adverse events	770	1577	2347
Number of adverse events	1679	3408	5087
Subjects with adverse events	543 (70.5)	1121 (71.1)	1664 (70.9)
Subjects with serious adverse events	36 (4.7)	54 (3.4)	90 (3.8)
Subjects with severe adverse events	52 (6.8)	76 (4.8)	128 (5.5)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	62 (8.1)	123 (7.8)	185 (7.9)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	9 (1.2)	9 (0.6)	18 (0.8)

Table 79. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Baseline Age (< 18, 18-< 65, >= 65, >= 75 years) - All Exposure Pool

Number (%) of Subjects	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	All Abrocitinib n (%)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	73 (9.5)	162 (10.3)	235 (10.0)
Baseline Age (years): ≥ 65			
Subjects evaluable for adverse events	51	94	145
Number of adverse events	102	221	323
Subjects with adverse events	31 (60.8)	63 (67.0)	94 (64.8)
Subjects with serious adverse events	7 (13.7)	8 (8.5)	15 (10.3)
Subjects with severe adverse events	6 (11.8)	7 (7.4)	13 (9.0)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	9 (17.6)	16 (17.0)	25 (17.2)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	1 (2.0)	3 (3.2)	4 (2.8)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	5 (9.8)	14 (14.9)	19 (13.1)
Baseline Age (years): ≥ 75			
Subjects evaluable for adverse events	10	15	25
Number of adverse events	35	32	67
Subjects with adverse events	7 (70.0)	11 (73.3)	18 (72.0)
Subjects with serious adverse events	2 (20.0)	2 (13.3)	4 (16.0)
Subjects with severe adverse events	2 (20.0)	1 (6.7)	3 (12.0)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	2 (20.0)	6 (40.0)	8 (32.0)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	1 (10.0)	1 (6.7)	2 (8.0)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	1 (10.0)	2 (13.3)	3 (12.0)

Table 79. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Baseline Age (< 18, 18-< 65, >= 65, >= 75 years) - All Exposure Pool

Number (%) of Subjects	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	All Abrocitinib n (%)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Includes data up to 28 days after last dose of study.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
[1] Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
[2] Subjects who had an AE record that indicated that action taken with abrocitinib treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_s010_age Date of Generation: 29MAY2020 (14:52)
Table AEP.14.3.1.1.1.1.2.1 is for Pfizer internal use.

全曝露併合データにおける青少年で特に注目すべき事象

全曝露併合データでは，他の年齢群と比較して，重篤な感染症を発現した青少年被験者の割合に意味のある差は認められなかった（M 5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.1.2.2.1）。すべての帯状疱疹感染（CMQ）の発現率は，他の年齢群と比較して青少年部分集団で最も低かった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.2.1.2.1）。血液学的検査値が事前に規定した中止基準に該当した青少年被験者はいなかった（M 5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.4.2.1.2.1，Table AEP.16.2.8.1.4，Table AEP.14.3.4.2.4.2.1）。

- 重篤な感染症：部分集団間の発現率に意味のある差は認められなかった（18 歳未満 2.52/100 人年，18 歳以上 65 歳未満 2.37/100 人年，65 歳以上 3.63/100 人年）（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.1.2.2.1）。
- 帯状疱疹（CMQ）：青少年被験者における発現率（2.12/100 人年）は，18 歳以上 65 歳未満（3.44/100 人年）に比べて低かった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.2.1.2.1）。多変量モデルでは，青少年の発現率は 65 歳以上の発現率より低かった（2.1.5.1.3.3.2 項）。
- 臨床検査値の推移

- 全曝露併合データでは，青少年被験者の部分集団で血小板数が $75\times10^3/mm^3$ 未満を 2 回連続確認された被験者はいなかった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.4.2.1.2.1）。 アブロシチニブ 100 mg QD 群の青年被験者 1 例で，ALC $0.5\times10^3/mm^3$ 未満は 1 回確認されたが，中止基準（2 回連続確認）には該当しなかった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.4.2.3.2.1）。ヘモグロビン値が 9 g/dL 未満と 2 回連続確認された青年被験者はいなかった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.4.2.2.2.1）。

- 基準値上限の 5 倍を超える ALT または AST 値が認められた青少年被験者はいなかった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.4.5.6.2.1）。

- 悪性腫瘍，心血管および静脈血栓塞栓イベント：青少年被験者に悪性腫瘍，心血管事象が発現した被験者はいなかった（2.1.5.3 項および 2.1.5.4 項）。肺塞栓症は 1 例（アブロシチニブ 200 mg QD 群：B7451012 試験 被験者 ID10031004）に報告された（M5.3.5.3 SCS Table AEP.16.2.7.1.1）

- 骨折，骨成長，身長の解析：青少年被験者の骨折発現率は青少年の参考値と類似していた（2.1.5.6 項）。身長の成長曲線に意味のある経時的な下降はみられなかった（4.3 項）。

Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）の結果

曝露：アブロシチニブを投与された青少年は 635 例（425.9 人年）で，アブロシチニブ 100 mg QD 群では 201 例（156.3 人年），200 mg QD 群では 434 例（269.6 人年）であった。全投与群の曝露期間の中央値は 220.0 日で，曝露期間が 36 週以上の青少年が 239 例，48 週以上は 150 例，72 週以上は 70 例であった。

有害事象の発現頻度はアブロシチニブ 100 mg QD 群（71.6%），200 mg QD 群（76.3%）であった。全曝露併合データの青少年に比べて，重篤な有害事象，重度の有害事象および治験中止に至った有害事象を発現した青少年被験者の割合の増加はなかった。

血小板数，ヘモグロビン，リンパ球数および好中球の血液学的変化について，中止基準（Table 47）に該当した被験者はいなかった。悪性腫瘍は認められなかった。身長 SDS の中央値（第 180 日，360 日，540 日，720 日）はいずれも 0 であった（M5.3.5.3 Safety Update 2.1.6.2 項）。

B7451036 試験の結果

青少年のみを対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験の B7451036 試験は，併合解析のカットオフ時には治験実施中であったため，本試験の結果はいずれの併合解析にも含まれなかった。B7451036 試験の結果を下記に示す。なお，人口統計学的特徴，被験者内訳および安全性の結果の要約は Appendix 2.6 と M2.7.6 に記載した。

曝露，人口統計学的特性およびベースライン特性

- 曝露期間の中央値はいずれの投与群も 85 日であった。

- 人口統計学的特性は投与群間で同様であった。年齢の中央値は 15 歳で，50.9%が男性であった。主な被験者は白人（56.1%）とアジア系（33.0%）であった，BMI の中央値は 21.3 であった（Table 80）。

- 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，約 11.6 歳（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（Table 81）。

Table 80. 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)

Table 80. Demographic Characteristics - Safety Analysis Set

	Placebo (N=96)	PF-04965842 100mg QD (N=95)	PF-04965842 200mg QD (N=94)	Total (N=285)

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 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.

Table 81. 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)

Table 81. 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)
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.

<u>因果関係を問わない有害事象</u>

すべての有害事象：因果関係を問わない有害事象を報告した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群（62.8%）の方がアブロシチニブ 100 mg QD 群（56.8%）およびプラセボ群（52.1%）よりも高かった。

- すべての投与群を通じて有害事象を報告した被験者の割合が最も高かった器官別大分類は，感染症および寄生虫症（アブロシチニブ 100 mg QD 群 35.8%，アブロシチニブ 200 mg QD 群 36.2%，プラセボ群 31.3%）で，次いで胃腸障害（アブロシチニブ 100 mg QD 群 17.9%，アブロシチニブ 200 mg QD 群 23.4%，プラセボ群 8.3%）であった。（B7451036 総括報告書 Table 20）。

- プラセボ群と比較してアブロシチニブ群に高頻度で発現した有害事象は，悪心，嘔吐，毛包炎および血中クレアチニンホスホキナーゼであった。（B7451036 総括報告書 Table 21）。

- 重度の有害事象の発現頻度は低く，アブロシチニブ 200 mg QD 群とプラセボ群でそれぞれ 2 例（2.1%）発現し，アブロシチニブ 100 mg QD 群では発現しなかった（B7451036 総括報告書 Table 22）。

重篤な有害事象：重篤な有害事象の発現頻度は低く，プラセボ群で 2 例（2.1%，血管浮腫およびアトピー性皮膚炎），アブロシチニブ 200 mg QD 群で 1 例（1.1%，不安）に発現し，アブロシチニブ 100 mgQD 群では発現しなかった（B7451036 総括報告書 Table 25）。

治験中止に至った有害事象：治験中止に至った有害事象の発現頻度は低く，プラセボ群で 2 例（2.1%，上気道感染および創部膿瘍），アブロシチニブ 200 mg QD 群で 2 例（2.1%，胃食道逆流性疾患，悪心，嘔吐，頭痛）およびアブロシチニブ 100 mgQD 群で 1 例（1.1%，消化管感染）に発現した（B7451036 総括報告書 Table 24）。

特に注目すべき有害事象

悪性疾患，肺塞栓症，MACE は発現しなかった（B7451036 総括報告書 12.2.2.5 項）。

- 重篤な感染症は発現しなかった（B7451036 総括報告書 12.2.2.1 項）。
- 帯状疱疹：帯状疱疹はアブロシチニブ 100 mgQD 群に 1 例（1.1%）のみ発現した（B7451036 総括報告書 Table 14.3.1.2.3.1）。
- 日和見感染は報告されなかった。
- カポジ水痘様発疹はアブロシチニブ 100 mg QD 群で 1 例（1.1%）に発現した。ヘルペス性状湿疹は発現しなかった（B7451036 総括報告書 Table 14.3.1.2.3.1）。
- 1 例が手骨折（アブロシチニブ 100 mg QD 群）を報告したが，因果関係は否定された。他に骨折に関係する有害事象は報告されなかった（B7451036 総括報告書 Table 14.3.1.2.3.1, Errata）。
- 臨床検査データ
  注目すべき血液学的検査値に対する閾値を Table 47 に示す。
  - 血小板，リンパ球数および好中球については，モニタリングまたは中止の基準を満たす被験者はいなかった（B7451036 試験総括報告書 Table 26）。
  - ヘモグロビン：被験者がアブロシチニブ群 200 mg QD 群に 1 例（1.1%）がモニタリング基準に該当した（B7451036 試験総括報告書 Table 26）。
  - CK：プラセボに比べて用量依存的な CK 増加がアブロシチニブ群で認められた（B7451036 試験総括報告書　12.4.2.1.4 項）。
  - AST および ALT：AST の基準値上限の 3 倍超（事前に規定したモニタリング基準）に該当した被験者がアブロシチニブ 100 mg および 200 mg 群でそれぞれ 1 例認められ，ALT の基準値上限の 3 倍超（事前に規定したモニタリング基準）に該当した被験者がアブロシチニブ 100 mg 群に 1 例認められた。AST の基準値上限 5 倍超（事前に規定した中止基準）に該当した被験者がアブロシチニブ 100 mg 群に 1 例認められた（B7451036 試験総括報告書 Table 26 および Table 27）。Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった（B7451036 試験総括報告書　12.4.2.1.3 項）

5.1.1.2. 高齢被験者（65 歳以上）の安全性（ベースライン時の年齢 65 歳以上）

高齢被験者（ベースライン時の年齢 65 歳以上）の曝露および人口統計学的特性：全曝露併合データ

- 曝露：全曝露併合データでは 145 例の高齢被験者（65 歳以上）が曝露された。これは 79.4 人年に相当する（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.3）。

- 人口統計学的特性：年齢の中央値は 69.0 歳であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.2.2.2.1）。高齢被験者の部分集団はアジア人の割合が低く，eGFR が 90mL/min 未満の被験者の割合が高かった。

全曝露併合データにおける高齢被験者（65 歳以上）の因果関係を問わない有害事象

全曝露併合データでは，高齢被験者で有害事象が発現した割合は，18 歳以上 65 歳未満の部分集団よりも低かった（Table 79）。高齢被験者では，治験中止に至った有害事象の発現頻度が高かった。概して，差を生じるような有害事象の集積はみられず，全体的な有害事象プロファイルは類似していた。治験中止に至った事象は，「臨床検査」および「皮膚および皮下組織障害」の器官別大分類に分類されるものが最も多かった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.1.7.2.1）。

全曝露併合データにおける高齢被験者（65 歳以上）の特に注目すべき事象

全曝露併合データでは，他の年齢群と比較して，高齢被験者における重篤な感染症の発現割合に意味のある差は認められなかった。すべての帯状疱疹感染（CMQ）の発現率は，他の年齢群と比較して高齢被験者の部分集団で最も高かった。血液学的検査値が事前に規定した中止基準に該当した被験者のほとんどは，高齢被験者の部分集団であった。更新主要併合データで，LDL が 130 mg/dL 以上にシフトした高齢被験者の割合は，プラセボ群に比べてアブロシチニブ群で高かった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.8.1）。

- 重篤な感染症：部分集団間の発現率に意味のある差は認められなかった（18 歳未満 2.52/100 人年，18 歳以上 65 歳未満 2.37/100 人年，65 歳以上 3.63/100 人年）（M5.3.5.3 SCS Table AEP. 14.3.1.2.1.1.2.2.1）。

- 帯状疱疹（CMQ）：高齢被験者における発現率（7.4/100 人年）は，18 歳以上 65 歳未満の被験者（3.44/100 人年）に比べて高かった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.2.1.2.1）。多変量モデルでは，高齢被験者の発現率は 18 歳未満の被験者より高かった（2.1.5.1.3.3.2 項）。

- 悪性腫瘍：前立腺癌の 2 例はいずれも 65 歳以上であった。非黒色腫皮膚癌が認められた 7 例のうち 5 例が 60 歳以上であった（2.1.5.3.2.1 項，2.1.5.3.3.1 項）。

- 心血管および静脈血栓塞栓症事象：MACE が発現した被験者 3 例のうち，1 例は 65 歳以上，他の 2 例は 60 歳以上であった。肺塞栓症が認められた 3 例のうち 1 例は 65 歳以上であった（2.1.5.4 項）。

- 臨床検査パラメータの変化：全投与例の併合データにおいて，血小板数 $50\times10^3/mm^3$ 未満が 2 回連続確認された 2 例中 1 例は 65 歳超であった（2.1.5.2.5 項）。リンパ球数が $0.5\times10^3/mm^3$ 未満であることが 2 回連続確認された 4 例はすべて 65 歳超であった。

5.1.1.3. 高齢被験者（ベースライン時に 75 歳以上）における安全性

全曝露併合データにおける高齢被験者（ベースライン時に 75 歳以上）の曝露量と人口統計学的特性

- 曝露：全曝露併合データでは，25 例の高齢被験者（75 歳以上）が曝露された。

- 人口統計学的特性：年齢の中央値は 78.0 歳であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.2.2.2.1）。この高齢被験者部分集団はすべて白人であり，eGFR が 90 mL/min 未満の被験者の割合が高かった。その他の集団は比較的類似していた。

高齢被験者（75 歳以上）における因果関係を問わない有害事象（全曝露併合データ）

全曝露併合データで，高齢被験者で有害事象が発現した割合は，18 歳以上 65 歳未満の部分集団よりも低かった（Table 79）。高齢被験者では，治験中止に至った有害事象の発現頻度が高かった。

全曝露併合データにおける高齢被験者（75 歳以上）の特に注目すべき事象

全曝露併合データでは，他の年齢群と比較して，高齢被験者の重篤な感染症の発現割合に意味のある差は認められなかった。すべての帯状疱疹感染（CMQ）の発現率は，他の年齢群と比較して高齢被験者の部分集団で最も高かった。血液学的検査値が事前に規定した中止基準に該当した被験者のほとんどは，高齢の部分集団であった。

- 重篤な感染症：部分集団間で，発現率に意味のある差は認められなかった（18 歳未満：2.52/100 人年，18 歳以上 65 歳未満：2.37/100 人年，65 歳以上：3.63/100 人年，75 歳以上：0.00）。M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.1.2.2.1）。

- 帯状疱疹（CMQ）：高齢被験者における発現率（8.4/100 人年）は，18 歳以上 65 歳未満の被験者（3.44/100 人年）に比べて高かった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.2.1.2.1）。

- 悪性腫瘍：悪性腫瘍を発現した被験者のうち，胃腺癌の被験者 1 例は 75 歳を超えていた（M5.3.5.3 SCS Table AEP.16.2.7.2.3）。

- CV および静脈血栓塞栓症イベント：75 歳超の被験者に MACE または肺塞栓症イベントが発現した被験者はいなかった（2.1.5.4 項）。

- 臨床検査パラメータの変化：全曝露併合データにおいて，血小板数 50×103/mm3 未満が確認された 2 例中 1 例は 75 歳超であった（2.1.5.2.5 項）。リンパ球数 $0.5\times10^3/mm^3$ 未満が確認された 4 例のうち，2 例は 65 歳超であった。

補助的な図表：M 5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.2.2.2.1; Table AEP.14.3.1.1.2.2.1; Table AEP.14.3.1.1.4.1.2.1; Table AEP.14.3.1.1.5.2.1; Table AEP.14.3.1.1.7.2.1; Table AEP.14.3.1.2.1.2.2.2.1; Table AEP.14.3.1.2.1.13.2; Table AEP.14.3.1.2.1.14.1; Table AEP.14.3.2.2.2.2.1; Table AEP.14.3.4.2.1.2.1; Table AEP.14.3.4.2.2.2.1; Table AEP.14.3.4.2.3.2.1; Table AEP.14.3.4.2.4.2.1; Table AEP.14.3.4.5.5.2.1; Table AEP.14.3.4.5.6.2.1; Table AEP.14.3.4.7.2; Table AEP.14.3.4.7.3; Table AEP.14.3.7.2; Table AEP.14.4.1.3; Figure AEP.14.3.4.7.4

5.1.1.4. Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）：高齢被験者（ベースライン時に 65 歳以上および 75 歳以上）における安全性

Full Cumulative Pool（3128 例）中，65 歳以上の被験者は 145 例（4.6%，94.9 人年）であり，そのうち 25 例が 75 歳以上の被験者であった。

申請時の全曝露併合データと同様に，高齢被験者で有害事象が発現した割合は，18 歳以上 65 歳未満の部分集団よりも低かった（Table 79）。高齢者は 18 歳以上 65 歳未満の部分集団に比べて，治験中止に至った有害事象および重篤な有害事象の発現頻度が高かった。この違いは 75 歳以上の被験者に顕著であった（M5.3.5.3 Safety Update 5.1.1 項）。

5.1.2. 性別

安全性の男女別の要約：全体として，アブロシチニブは男女いずれにおいても安全で忍容性は良好であった。女性被験者に悪心および嘔吐の発現頻度発現頻度が高かった。注目すべき事象に性別による意味のある差は認められなかった。

全曝露併合データにおける男女別の曝露量と人口統計学的特性

- 曝露：男性の被験者数（1553 人，908.6 人年）は女性（1303 人，705.0 人年）に比べて多かった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.3）。

- 人口統計学的特性：男性と女性の部分集団間では多くの差が認められた（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.2.2.2.4）。BMI の中央値は男性被験者と女性被験者で同様であったが，男性被験者の方がアジア人，重症疾患を有する被験者および体重が重い被験者の割合が高かった。女性被験者では eGFR が低い被験者の割合が高かった。

全曝露併合データにおける男女別の因果関係を問わない有害事象

有害事象が発現した男性被験者の割合は，女性被験者と同様であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.1.1.1.2.4）。重度の有害事象，重篤な有害事象および治験中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は，男性部分集団と女性部分集団で同様であった。悪心および嘔吐を報告した被験者の割合は，女性（それぞれ 18.1%および 4.2%）の方が男性（それぞれ 7.6%および 2.3%）よりも高かった（M5.3.5.3 SCS Table AEP. 14.3.1.1.4.1.2.4）。

全曝露併合データにおける男女別の特に注目すべき事象

注目すべき事象に性別による意味のある差は認められなかった。

Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）における男女別安全性

- 申請時の全曝露併合データと同様に，男性の被験者数（1693 例）は女性（1435 例）より多かった。

- 人口統計学的特性は申請時の全曝露併合データと同様であった。

- 男女別の有害事象の発現頻度は申請時の全曝露併合データと同様であった。男女別の有害事象の発現頻度，重度の有害事象，重篤な有害事象および治験中止に至った有害事象の発現頻度は同様であった（M5.3.5.3 Safety Update 5.1.2 項）。

5.1.3. 人種および民族

人種別の安全性の要約：全曝露併合データの人種別の部分集団で，アブロシチニブは概して安全で忍容性は良好であった。アジア人被験者における有害事象の発現頻度は，白人および黒人の部分集団よりも高かったが，アジア人部分集団では，重篤な有害事象，重度の有害事象または治験中止に至った有害事象を発現した被験者の割合が高くなかった。悪心を報告した被験者の割合はアジア人の方が高かった。人種の部分集団に特有のリスクを示す事象の集積はなかった。

民族別の安全性の要約：有害事象を報告したヒスパニック/ラテン系の被験者の割合は，非ヒスパニック/ラテン系より低かった。重度の有害事象，重篤な有害事象および治験中止に至った有害事象が発現した被験者の割合は，ヒスパニック系と非ヒスパニック系で意味のある差は認められなかった。ヒスパニック/ラテン系の部分集団で重篤な感染症またはすべての帯状疱疹を報告した被験者の割合は，ヒスパニック/ラテン系以外の部分集団に比べて数値的に低かったが，信頼区間は広く，ほぼ重なっていた。

5.1.3.1. 人種

「その他」の部分集団の被験者数が少なく，「その他」の集団の正確な解析は限定的であった。そのため，本項では白人，黒人およびアジア人の部分集団に焦点を当てた。

全曝露併合データにおける人種別の曝露量および人口統計学的特性

- 曝露：全体の曝露量は，白人（2063 人，1125 人年）およびアジア人（553 人，350.3 人年）の部分集団が黒人（170 人，97.0 人年）およびその他（70 人， 41.4 人年）の部分集団と比較して多かった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.3）。

- 人口統計学的特性：年齢，体重，BMI，eGFR および疾患重症度に関して人種間で差が認められた（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.2.2.2.2）。アジア人被験者の年齢は低かった。黒人被験者は BMI および体重が高く，eGFR が 90 mL/min 未満の割合が低かった。白人被験者の方が重症疾患の割合が低かった。

全曝露併合データにおける人種別の因果関係を問わない有害事象

アジア人被験者では，白人および黒人の部分集団よりも有害事象の発現頻度が高かった（Table 82）。しかし，アジア人部分集団では，重篤な有害事象，重度の有害事象または治験中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は高くなかった。悪心を報告した被験者の割合は

アジア人の方が高かった。人種の部分集団を問わず，特有のリスクを示す事象の集積はなかった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.1.4.1.2.2）。

Table 82. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Race - All Exposure Pool

Number (%) of Subjects	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	All Abrocitinib n (%)
Race: White			
Subjects evaluable for adverse events	637	1426	2063
Number of adverse events	1456	2881	4337
Subjects with adverse events	446 (70.0)	1003 (70.3)	1449 (70.2)
Subjects with serious adverse events	35 (5.5)	55 (3.9)	90 (4.4)
Subjects with severe adverse events	56 (8.8)	88 (6.2)	144 (7.0)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	62 (9.7)	115 (8.1)	177 (8.6)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	9 (1.4)	10 (0.7)	19 (0.9)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	65 (10.2)	146 (10.2)	211 (10.2)
Race: Black			
Subjects evaluable for adverse events	49	121	170
Number of adverse events	105	270	375
Subjects with adverse events	31 (63.3)	81 (66.9)	112 (65.9)
Subjects with serious adverse events	1 (2.0)	7 (5.8)	8 (4.7)
Subjects with severe adverse events	3 (6.1)	4 (3.3)	7 (4.1)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	4 (8.2)	14 (11.6)	18 (10.6)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	0	2 (1.7)	2 (1.2)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	1 (2.0)	14 (11.6)	15 (8.8)
Race: Asian			
Subjects evaluable for adverse events	187	366	553
Number of adverse events	366	994	1360

Table 82. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Race - All Exposure Pool

Number (%) of Subjects	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	All Abrocitinib n (%)
Subjects with adverse events	141 (75.4)	293 (80.1)	434 (78.5)
Subjects with serious adverse events	11 (5.9)	10 (2.7)	21 (3.8)
Subjects with severe adverse events	8 (4.3)	8 (2.2)	16 (2.9)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	10 (5.3)	24 (6.6)	34 (6.1)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.5)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	16 (8.6)	39 (10.7)	55 (9.9)
Race: Other			
Subjects evaluable for adverse events	12	58	70
Number of adverse events	41	170	211
Subjects with adverse events	9 (75.0)	43 (74.1)	52 (74.3)
Subjects with serious adverse events	1 (8.3)	2 (3.4)	3 (4.3)
Subjects with severe adverse events	2 (16.7)	2 (3.4)	4 (5.7)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	1 (8.3)	2 (3.4)	3 (4.3)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	1 (8.3)	0	1 (1.4)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	1 (8.3)	7 (12.1)	8 (11.4)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Includes data up to 28 days after last dose of study.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
[1] Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
[2] Subjects who had an AE record that indicated that action taken with abrocitinib treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_s010_race Date of Generation: 29MAY2020 (15:34)
Table AEP.14.3.1.1.1.1.2.2 is for Pfizer internal use.

5.1.3.1.1. 人種別の注目すべき事象：全曝露併合データ

全体として，人種の部分集団に特有のリスクを示唆するような事象の集積はなかった。重篤な感染症の発現率の信頼区間はすべての人種の部分集団で大きく重なっていたが，黒人被験者の推定値は白人およびアジア人部分集団よりも低かった。帯状疱疹，悪性腫瘍，心血管系事象，または静脈血栓塞栓事象に関して意味のある差は認められなかった。血液学的検査で事前に規定された閾値に該当した被験者の発現率が非常に低かったため，部分集団全体で意味のある評価を行うことはできなかった。血小板数が $75\times10^3/mm^3$ 未満のアジア人被験者はいなかったが，これは 65 歳以上のアジア人被験者数が少なかったことによる交絡の可能性がある。

5.1.3.1.2. Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）

- 申請時の全曝露併合データと同様に，全体の曝露量は，白人（2221 例，1430.2 人年）およびアジア人（638 例，481.3 人年）の部分集団が黒人（185 例，120.2 人年）およびその他（84 例，57.1 人年）の部分集団と比較して多かった。

- 人口統計学的特性は申請時の全曝露併合データと同様であった。

- 申請時の全曝露併合データと同様に，アジア人被験者では，白人および黒人の部分集団よりも有害事象の発現頻度が高かったが，重篤な有害事象，重度の有害事象または治験中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は高くなかった（M5.3.5.3 Safety Update 5.1.3 項）。

5.1.3.2. 民族

全曝露併合データにおける民族別の曝露状況

ヒスパニック/ラテン系の被験者は 394 例（170.1 人年），ヒスパニック/ラテン系以外の被験者は 2435 例（1433 人年）であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.3）。

全曝露併合データにおける民族別の因果関係を問わない有害事象

ヒスパニック/ラテン系の部分集団で有害事象を報告した被験者の割合は，ヒスパニック/ラテン系以外の部分集団より低かった（Table 83）。重度の有害事象，重篤な有害事象および治験中止に至った有害事象を報告した被験者の割合は，ヒスパニック/ラテン系とそれ以外の部分集団間に意味のある差は認められなかった。

民族別の注目すべき事象

ヒスパニック/ラテン系の部分集団で重篤な感染症または帯状疱疹（CMQ）が報告された被験者の割合は，ヒスパニック/ラテン系以外の部分集団に比べて数値的に低かったが，信頼区間は広く，ほぼ重なっていた（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.1.2.2.1; Table AEP.14.3.1.2.1.2.1.2.1）。

Table 83. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Ethnicity - All Exposure Pool

Number (%) of Subjects	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	All Abrocitinib n (%)
Ethnicity: Hispanic/Latino			
Subjects evaluable for adverse events	78	316	394
Number of adverse events	85	561	646
Subjects with adverse events	33 (42.3)	225 (71.2)	258 (65.5)
Subjects with serious adverse events	2 (2.6)	6 (1.9)	8 (2.0)
Subjects with severe adverse events	4 (5.1)	17 (5.4)	21 (5.3)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	4 (5.1)	16 (5.1)	20 (5.1)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	1 (1.3)	0	1 (0.3)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	3 (3.8)	22 (7.0)	25 (6.3)
Ethnicity: Not Hispanic/Latino			
Subjects evaluable for adverse events	795	1640	2435
Number of adverse events	1856	3727	5583
Subjects with adverse events	590 (74.2)	1186 (72.3)	1776 (72.9)
Subjects with serious adverse events	45 (5.7)	68 (4.1)	113 (4.6)
Subjects with severe adverse events	64 (8.1)	85 (5.2)	149 (6.1)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	72 (9.1)	137 (8.4)	209 (8.6)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	10 (1.3)	14 (0.9)	24 (1.0)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	79 (9.9)	182 (11.1)	261 (10.7)

Table 83. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Ethnicity - All Exposure Pool

Number (%) of Subjects	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	All Abrocitinib n (%)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Includes data up to 28 days after last dose of study.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
[1] Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
[2] Subjects who had an AE record that indicated that action taken with abrocitinib treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_s010_eth Date of Generation: 29MAY2020 (15:20)
Table AEP.14.3.1.1.1.1.2.5 is for Pfizer internal use.

補助的な表：M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.2.2.2.2; Table AEP.14.3.1.1.2.2.2; Table AEP.14.3.1.1.4.1.2.2; Table AEP.14.3.1.1.5.2.2; Table AEP.14.3.1.1.7.2.2; Table AEP.14.3.1.2.1.2.2.2.2.2; Table AEP.14.3.2.2.2.2.2.2; Table AEP.14.3.4.2.1.2.2; Table AEP.14.3.4.2.2.2.2.2; Table AEP.14.3.4.2.3.2.2; Table AEP.14.3.4.2.4.2.2; Table AEP.14.3.4.5.5.2.2; Table AEP.14.3.4.5.6.2.2; Table AEP.14.1.2.2.2.5

5.1.4. 日本人被験者の長期安全性

5.1.4.1. 24 週投与

本項では全曝露併合データに B7451036 試験のデータおよび B7451036 試験から B7451015 試験に移行した被験者のデータを含めた Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）の日本人被験者を対象として記載した。なお，本カットオフ日に治験継続中の日本人被験者は，いずれも 24 週以上のアブロシチニブ投与を受けていた。

5.1.4.1.1. 曝露期間

全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）には 112 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群 51 例，200 mg QD 群 61 例）の日本人が含まれており，そのうち 24 週以上アブロシチニブを投与された被験者は 71 例［64.3%：アブロシチニブ 100 mg QD 群 34 例（66.7%），200 mg QD 群 37 例（60.7%）］であった（M5.3.5.3 日本人集団 SCS Table FCP.14.4.1.1.j）。

Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）には 135 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群 62 例，200 mg QD 群 73 例）の日本人が含まれており，そのうち 24 週以上アブロシチニブを

投与された被験者は 107 例［79.3%：アブロシチニブ 100 mg QD 群 51 例（82.3%），200 mg QD 群 56 例（76.7 %）］であった。投与期間の中央値は 322.0 日（アブロシチニブ 100 mg QD 群 329.5 日，200 mg QD 群 322.0 日）であった（M5.3.5.3 日本人集団 24 週 SCS Table FCP.14.4.1.1.j）。

5.1.4.1.2. 比較的よく見られる有害事象

Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）では有害事象を報告した被験者の割合はアブロシチニブの 2 群間で同様であった［アブロシチニブ 100 mg QD 群 54 例（87.1%），200 mg QD 群 62 例（84.9%）］。全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）および B7451036 試験では重度の有害事象はなかったが，新たにアブロシチニブ 200 mg QD 群で重度のアトピー性皮膚炎が 1 例に報告された。重篤な有害事象の新たな報告例はなく，発現例数は全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）にも含まれていたアブロシチニブ 100 mg QD 群の 2 例であった（2.1.1.2 項，Appendix 2.6，M5.3.5.3 日本人集団 24 週 SCS Table FCP.14.3.1.1.1.1.1.j および Table FCP.14.3.1.1.3.j）。

アブロシチニブ両用量群で発現頻度が高かった器官別大分類は，感染症および寄生虫症，皮膚および皮下組織障害，胃腸障害，神経系障害，臨床検査，「傷病，中毒および処置合併症」および眼障害であった（M5.3.5.3 日本人集団 24 週 SCS Table FCP.14.3.1.1.3.j）。

アブロシチニブ両用量群で 9 例（6.7%）以上に発現した事象は，上咽頭炎（32 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 16 例，200 mg QD 群 16 例），ざ瘡（28 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 10 例，200 mg QD 群 18 例），悪心（18 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 5 例，200 mg QD 群 13 例），アトピー性皮膚炎（15 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 7 例，200 mg QD 群 8 例），単純ヘルペス（9 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 4 例，200 mg QD 群 5 例）および毛包炎（9 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 4 例，200 mg QD 群 5 例）であった（M5.3.5.3 日本人集団 24 週 SCS Table FCP.14.3.1.1.4.1.1.j）。

5.1.4.1.3. 重篤な有害事象

2020 年 7 月 24 日のカットオフ日現在，日本人集団で死亡はなかった（M5.3.5.3 日本人集団 24 週 SCS Table FCP.1.j）。

更新主要併合データおよび全曝露併合データのカットオフ日である 2020 年 4 月 22 日以降 2020 年 7 月 24 日までに日本人集団で新たに報告された重篤な有害事象はなかった（M5.3.5.3 日本人集団 24 週 SCS Table FCP.14.3.1.2.1.1.3.1.j）。2020 年 4 月 22 日のカットオフ日までに報告された 2 例の叙述の要約は Appendix 4 に記載した。

5.1.4.2. 48 週投与

本項では 5.1.4.1 項と同様に，全曝露併合データに B7451036 試験のデータおよび B7451036 試験から B7451015 試験に移行した被験者のデータを含めた Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）の日本人被験者を対象として記載した。本解析で示す Full Cumulative Pool の有害事象は MedDRA version 23.1 を用いてコード化された。なお，全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）および B7451036 試験総括報告書は MedDRA version 23.0 を用いた。日本語訳には version 23.1 を用いた。

本カットオフ時の安全性情報の詳細は M5.3.5.3 Safety Update Report for Japanese Population に記載した。

5.1.4.2.1. 曝露期間

Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）には 135 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群 62 例，200 mg QD 群 73 例）の日本人が含まれており，そのうち 48 週以上アブロシチニブを投与された被験者は 103 例［76.3%：アブロシチニブ 100 mg QD 群 50 例（80.6%），200 mg QD 群 53 例（72.6 %）］，96 週以上アブロシチニブを投与された被験者は 18 例［13.3%：アブロシチニブ 100 mg QD 群 9 例（14.5%），200 mg QD 群 9 例（12.3%）］であった。投与期間の中央値は 461.0 日（アブロシチニブ 100 mg QD 群 463.0 日，200 mg QD 群 450.0 日），最長 787 日（アブロシチニブ 100 mg QD 群 768 日，200 mg QD 群 787 日）であった（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.14.4.1.1.j）。

5.1.4.2.2. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）の 135 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群 62 例，200 mg QD 群 73 例）の日本人被験者の人口統計学的特性およびその他の特性を下記に示した。

- 被験者の年齢の中央値は 32.0 歳で，25 例（18.5%）は青少年であり，3 例（2.2%）は 65 歳以上であった。青少年を対象とした B7451036 試験の被験者を含めたことから，全曝露併合データ（1.3.2 項）に比べて，平均年齢は低下し，青少年の割合は増えた。

- 被験者の過半数は男性（63.7%：アブロシチニブ 100 mg QD 群 61.3%，アブロシチニブ 200 mg QD 群 65.8%）であった。

- IGA の評価に基づき AD が中等症の被験者は 66.7%（アブロシチニブ 100 mg QD 群 62.9%，アブロシチニブ 200 mg QD 群 69.9%）であり，EASI の中央値は 26.8（アブロシチニブ 100 mg QD 群 25.9，アブロシチニブ 200 mg QD 群 27.0）であった。

- 全身治療薬の使用歴がある被験者は全体で 41.5%（アブロシチニブ 100 mg QD 群 45.2%，アブロシチニブ 200 mg QD 群 38.4%）であった。そのうちデュピルマブを使用したことがある被験者の例数は 1 例（0.7%）で，アブロシチニブ 100 mg QD 群であった。

- これら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，投与群間では概して同様であった。

詳細は M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.14.1.2.1.j に示した。

5.1.4.2.3. 比較的よく見られる有害事象

Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）の 135 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群 62 例，200 mg QD 群 73 例）の日本人集団では有害事象を報告した被験者の割合はアブロシチニブの 2 群間で同様であった［アブロシチニブ 100 mg QD 群 56 例（90.3%），200 mg QD 群 63 例（86.3%）］。全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）および B7451036 試験では重度の有害事象はなかったが，新たにアブロシチニブ 200 mg QD 群で 3 例に重度の有害事象（小

腸炎，蜂巣炎，敗血症，帯状疱疹，ヘルペス後神経痛およびアトピー性皮膚炎）が報告された。なお，このうちアトピー性皮膚炎は 24 週投与の長期安全性データ（カットオフ 2020 年 7 月 24 日）にも含まれた。（2.1.1.2 項，Appendix 2.6，5.1.4.1.2 項，M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.14.3.1.1.1.1.1.j および Table FCP.14.3.1.1.3.j）。

アブロシチニブ両用量群で発現頻度が高かった器官別大分類は，感染症および寄生虫症，皮膚および皮下組織障害，胃腸障害，「傷病，中毒および処置合併症」および臨床検査であった（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.14.3.1.1.2.1.j）。

アブロシチニブ両用量群合わせて 11 例（8.1%）以上に発現した事象は，上咽頭炎（32 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 16 例，200 mg QD 群 16 例），ざ瘡（31 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 12 例，200 mg QD 群 19 例），アトピー性皮膚炎（22 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 10 例，200 mg QD 群 12 例），悪心（20 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 5 例，200 mg QD 群 15 例），毛包炎（12 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 4 例，200 mg QD 群 8 例），帯状疱疹（12 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 4 例，200 mg QD 群 8 例）および単純ヘルペス（11 例：アブロシチニブ 100 mg QD 群 6 例，200 mg QD 群 5 例）であった（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.14.3.1.1.4.1.1.j）。

5.1.4.2.4. 重篤な有害事象

2020 年 12 月 18 日のカットオフ日現在，日本人集団で死亡はなかった（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.1.j）。

重篤な有害事象は全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）にも含まれていたアブロシチニブ 100 mg QD 群の 2 例の他に新たに 6 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群 1 例およびアブロシチニブ 200 mg QD 群 5 例）で報告された（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.14.3.2.2.2.1.j）。

2020 年 4 月 22 日のカットオフ日までに報告された 2 例の叙述の要約は Appendix 4 に記載した。新たに報告された重篤な有害事象の簡潔な叙述を以下に，詳細は M5.3.5.2.1 B7451015 Safety Update Narratives for Japanese population に示した。

被験者番号 B7451015/16705005（B7451029/13979005，デュピルマブ群），アブロシチニブ 100 mg QD：53 歳（治験参加時）の日本人女性であり，B7451015 試験第 232 日に中等度の蜂巣炎［報告用語：蜂巣炎（右耳下）］を発現した。本事象に対して治験薬を一時中止した。蜂巣炎は第 253 日に消失した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。

被験者番号 B7451015/14805008（B7451029/11399004），アブロシチニブ 200 mg QD： 29 歳（治験参加時）の日本人男性であり，先行試験から通算した実薬投与第 431 日頃に軽度の睡眠時無呼吸症候群（報告用語：睡眠時無呼吸症候群）を発現した。本事象に対して治験薬に取られた処置はなかった。第 525 日時点では睡眠時無呼吸症候群は消失していなかった。治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと判断した。

被験者番号 B7451015/14925002（B7451029/12289003），アブロシチニブ 200 mg QD：53 歳（治験参加時）の日本人男性であり，先行試験から通算した実薬投与第 531 日と 536 日に帯状疱疹（報告用語：帯状疱疹）と敗血症（報告用語：敗血症）をそれぞれ発現した。重症度はいずれも

重度であった。帯状疱疹により治験薬の投与を中止した（第 535 日）。帯状疱疹と敗血症はいずれも第 546 日に消失した。治験責任医師はこれらの事象を治験薬と関連ありと判断した。

被験者番号 B7451015/14925004（B7451029/12289006，デュピルマブ群），アブロシチニブ 200 mg QD：49 歳（治験参加時）の日本人男性であり，B7451015 試験第 334 日に中等度の丹毒［報告用語：丹毒（右顔面）］を発現した。本事象に対して治験薬を一時中止した。丹毒は第 345 日に消失した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。

被験者番号 B7451015/15395014（B7451029/13439012，デュピルマブ群），アブロシチニブ 200 mg QD：52 歳（治験参加時）の日本人女性であり，B7451015 試験第 286 日に重度の小腸炎（報告用語：重度の小腸炎）を発現した。本事象に対して治験薬を中止した（第 332 日）。治験中止時点では小腸炎は消失していなかった。治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと判断した。

被験者番号 B7451015/15665006（B7451029/13649005，デュピルマブ群），アブロシチニブ 200 mg QD：56 歳（治験参加時）の日本人男性であり，B7451015 試験第 256 日に中等度の帯状疱疹［報告用語：帯状疱疹（左頚部皮膚）］を発現した。本事象に対して治験薬を中止した（第 313 日）。帯状疱疹は第 301 日に消失した。治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。

5.1.4.2.5. 治験中止に至った有害事象

全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）では有害事象により治験中止に至った被験者はアブロシチニブ 100 mg QD 群 2 例，200 mg QD 群に 5 例認められた（2.1.4.3 項）。Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）では上記に加えて，B7451015 試験でアブロシチニブ 100 mg QD 群 1 例，200 mg QD 群に 3 例が有害事象により治験を中止した。治験中止に至った有害事象はアブロシチニブ 100 mg QD 群の脂肪肝，200 mg QD 群では小腸炎が 1 例，帯状疱疹が 2 例であった。
いずれも 2020 年 4 月 22 日以降に B7451015 試験で発現した治験中止に至った有害事象であった（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.14.3.1.1.7.1.j）。なお，B7451036 試験では実薬群の日本人集団で中止に至った有害事象はなかった（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table 16.2.7.1.1.a.j）。

5.1.4.2.6. 器官別または症候群別有害事象の解析

全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）では，感染症，悪性腫瘍および心血管事象および肝事象について，判定委員会で判定された結果を示したが（2.1.5 項），Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）では判定委員会での判定がすべて完了していないため，関連する有害事象の基本語および CMQ で集計結果を記載した。

5.1.4.2.6.1. 感染症

5.1.4.2.6.1.1. 重篤な感染症

全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）では重篤な感染症がアブロシチニブ 100 mg QD 群に 2 例（肛門膿瘍 1 例，感染性腸炎 1 例）発現した（2.1.5.1.1.3.1 項）。Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）では上記に加えて，B7451015 試験で重篤な感染症がアブ

ロシチニブ 100 mg QD 群に 1 例（蜂巣炎），200 mg QD 群に 3 例（丹毒が 1 例，帯状疱疹が 1 例，敗血症および帯状疱疹を発現した被験者が 1 例）認められた（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table 16.2.7.1.4.b.j）。なお，B7451036 試験では重篤な感染症は報告されなかった（B7451036 総括報告書 12.2.2.1 項）。

全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）と同様に，Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）でも，重篤な感染症の発現率はいずれの投与群でも同様であった（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.1.j）。

重篤な感染症の期間別（12 週ごと）の発現率について，曝露期間の増加に伴う明らかな傾向は認められなかった（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.14.3.1.2.1.1.2.3.j）。

5.1.4.2.6.1.2. すべての帯状疱疹

全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）では CMQ に基づく帯状疱疹がアブロシチニブ 100 mg および 200 mg QD 群にそれぞれ 1 例および 3 例に発現した（2.1.5.1.3.3.1 項）。Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）では上記に加えて，B7451015 試験でアブロシチニブ 100 mg QD 群に 3 例，200 mg QD 群に 5 例に CMQ に基づく帯状疱疹（いずれも基本語も帯状疱疹）が認められた（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.14.3.1.2.1.2.2.1.j）。B7451036 試験の日本人集団の実薬群では CMQ に基づく帯状疱疹は報告されなかった（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table 16.2.7.1.2.a.j）。

全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）と同様に，Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）でも，CMQ に基づく帯状疱疹の発現率について，アブロシチニブ 100 mg および 200 mg QD 群で用量依存的な増加が認められた（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.1.j）。

CMQ に基づく帯状疱疹の期間別（12 週ごと）の発現率について，曝露期間の増加に伴う明らかな傾向は認められなかった（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.14.3.1.2.1.2.1.3.j）。

5.1.4.2.6.1.3. すべてのヘルペス性状湿疹

全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）ではヘルペス性状湿疹またはカポジ水痘様発疹がアブロシチニブ 100 mg QD 群に 2 例発現した。なお，該当被験者はいずれもカポジ水痘様発疹であった（2.1.5.1.4.3.1 項）。Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）では新たに発生したヘルペス性状湿疹またはカポジ水痘様発疹はなかった（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.14.3.1.1.3.j）。

5.1.4.2.6.2. 悪性腫瘍

5.1.4.2.6.2.1. 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）および非黒色腫皮膚癌

全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）では，判定委員会で判定された悪性腫瘍および非黒色腫皮膚癌を発症した被験者は認められなかった（2.1.5.3.2 項および 2.1.5.3.3.1 項）。Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）では，B7451015 試験で器官別大分類で「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に含まれる基本語は皮膚乳頭腫のみであり，悪性腫瘍に関する事象は報告されなかった（M5.3.5.3 日本人集団 48 週

SCS Table FCP.14.3.1.1.3.j）。B7451036 試験でも悪性腫瘍に関する事象は報告されなかった（B7451036 総括報告書 12.2.2.5 項）。

5.1.4.2.6.3. 心血管系安全性

5.1.4.2.6.3.1. 心血管安全性

全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）では，判定委員会で判定された MACE を発症した被験者は認められなかった（2.1.5.4.2 項）。Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）でも，器官別大分類で心臓障害，「一般，全身障害および投与部位の状態」および血管障害に含まれる MACE に関連する基本語（心筋梗塞，急性心筋梗塞，脳血管発作，突然死，心臓死，不安狭心症）は報告されなかった（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.14.3.1.1.3.j）。

5.1.4.2.6.3.2. 静脈血栓塞栓症イベント（肺塞栓症および深部静脈血栓症）

全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）では，判定委員会で判定された静脈血栓塞栓症イベントは発現しなかった（2.1.5.4.3 項）。Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）でも静脈血栓塞栓症イベントに関連した有害事象である基本語が肺塞栓症および深部静脈血栓症の事象は報告されなかった（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.14.3.1.1.3.j）。

5.1.4.2.6.4. 血液学的変化

5.1.4.2.6.4.1. 血小板数の変化

全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）では，再検査，モニタリングまたは中止の基準に該当した被験者はいなかった（2.1.5.2.1.3 項）。Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）でも再検査，モニタリングまたは中止の基準に該当した被験者はいなかった（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.14.3.4.2.1.1.j）。

5.1.4.2.6.4.2. リンパ球絶対数の変化

全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）では，再検査または中止基準に該当した被験者はいなかった（2.1.5.2.2.3 項）。Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）では B7451015 試験で再検査基準に該当した被験者はアブロシチニブ 100 mg QD 群に 1 例，200 mg QD 群に 2 例，中止基準に該当した被験者が 200 mg QD 群に 1 例認められた。（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.14.3.4.2.3.1.j，Table FCP.16.2.8.1.1.j，Table 16.2.8.1.4.b.j）。

5.1.4.2.6.4.3. 好中球絶対数の変化

全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）では，再検査，モニタリングまたは中止の基準に該当した被験者はいなかった（2.1.5.2.3.3 項）。Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）でも再検査，モニタリングまたは中止の基準に該当した被験者はいなかった（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.14.3.4.2.4.1.j）。

5.1.4.2.6.4.4. ヘモグロビンの変化

全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）では，再検査基準とモニタリング基準に該当した被験者がアブロシチニブ群に数例認められたが，中止基準に該当した被験者はいなかった（2.1.5.2.4.3 項）。Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）では再検査基準に新

たに 5 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群 2 例および 200 mg QD 群 3 例），モニタリング基準に新たに 2 例（アブロシチニブ 200 mg QD 群）が該当したが，中止基準に該当した被験者はいなかった。なお，再検査基準に新たに該当した 5 例のうち B7451036 試験の被験者はアブロシチニブ 100 mg および 200 mg QD 群の各 1 例で，他の 3 例は B7451015 試験の被験者（アブロシチニブ 100 mg QD 群 1 例および 200 mg QD 群 2 例）であった。モニタリング基準に新たに該当した 2 例はいずれも B7451015 試験の被験者（いずれもアブロシチニブ 200 mg QD 群）であった（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.14.3.4.2.2.1.b.j，Table FCP16.2.8.1.1.j，Table 16.2.8.1.3.b.j）。

5.1.4.2.7. 臨床検査

5.1.4.2.7.1. 肝機能検査値

全曝露併合データ（カットオフ 2020 年 4 月 22 日）では日本人 2 例［アブロシチニブ 100 mg QD 群の被験者 B7451015/14805005（B7451029/11399001）および 200 mg QD 群の B7451029/10109006］は DILI の可能性ありと判定された（3.3.2 項）。また，日本人集団の過半数の ALT および AST は基準値上限以下（それぞれ 73.2%および 67.9%）であった。ALT 基準値上限の 1 倍超，3 倍超および 5 倍超を満たした被験者はぞれぞれ 30 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群 10 例，200 mg QD 群 20 例），7 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群 3 例，200 mg QD 群 4 例）および 2 例（アブロシチニブ 200 mg QD 群）であった。また，AST 基準値上限の 1 倍超，3 倍超を満たした被験者はそれぞれ 36 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群 11 例，200 mg QD 群 25 例），1 例（アブロシチニブ 200 mg QD 群）であった。AST 基準値上限の 5 倍超を満たした被験者および Hy's Law に該当する可能性のある被験者はいなかった。（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.14.3.4.5.6.1.j）。

Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）の肝機能検査値でも，日本人集団の過半数の ALT および AST は基準値上限以下（それぞれ 68.9%および 67.4%）であった。新たに ALT 基準値上限の 1 倍超，3 倍超および 5 倍超を満たした被験者はぞれぞれ 12 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群 6 例，200 mg QD 群 6 例），2 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群で各 1 例）および 2 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群で各 1 例）であった。また新たに AST 基準値上限の 1 倍超，3 倍超および 5 倍超を満たした被験者はぞれぞれ 8 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群 5 例，200 mg QD 群 3 例），2 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群で各 1 例）および 1 例（アブロシチニブ 200 mg QD 群）であった。新たに Hy's Law に該当する可能性のある被験者はいなかった。（M5.3.5.3 日本人集団 48 週 SCS Table FCP.14.3.4.5.6.1.j）。

5.1.5. ベースライン時の疾患重症度

ベースライン時の疾患重症度別の安全性の要約：全体として，ベースライン時の疾患重症度が中等度および重症の被験者で，アブロシチニブは安全で忍容性が良好であった。中等症または重症の患者に特有のリスクはなかった。帯状疱疹事象（CMQ）の発現率は，ベースライン時に重症疾患を有していた被験者で高かった。

全曝露併合データにおけるベースライン時の疾患重症度別の曝露量および人口統計学的特性

曝露：ベースライン時に中等度であった被験者は 1753 例（976.9 人年），ベースライン時に重症であった被験者は 1103 例（636.8 人年）であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.3）。

人口統計学的特性：ベースライン時の疾患重症度が中等度および重度の部分集団の人口統計学的特性はおおむね同様であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.2.2.2.3）。重度疾患を有する被験者の割合は，青少年被験者が他の年齢群と比較して高く（5.1.1.2 項），人種別の他の部分集団と比較して白人被験者が高かった（5.1.3.1 項）。

全曝露併合データにおけるベースライン時の疾患重症度別の因果関係を問わない有害事象

すべての有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象および治験中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は，ベースライン時の疾患重症度が中等度および重症の部分集団で同様であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP. 14.3.1.1.1.1.2.3）。

全曝露併合データにおけるベースライン時の疾患重症度別の特に注目すべき事象

重篤な感染症の発現率は，ベースライン時に重症の疾患があった被験者と中等度の疾患があった被験者で同様であり，信頼区間は大きく重なっていた（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.1.2.2.1）。すべての帯状疱疹（CMQ）は，ベースラインの疾患重症度が重症の部分集団では，中等度の部分集団に比べて発現率が高く（それぞれ 4.93 および 2.49/100 人年），Cox 回帰モデルを用いた多変量解析では，ハザード比（重症に対する中等度）は 1 を統計的に有意に上回った。（2.1.5.1.3.3.2 項，M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.2.1.2.1）。

補助的な表：M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.2.2.2.3; Table AEP.14.3.1.1.1.1.2.3; Table AEP.14.3.1.1.2.2.3; Table AEP.14.3.1.1.4.1.2.3; Table AEP.14.3.1.1.5.2.3; Table AEP.14.3.1.1.7.2.3; Table AEP.14.3.1.2.1.2.2.2.3; Table AEP.14.3.2.2.2.2.3; Table AEP.14.3.4.2.1.2.3; Table AEP.14.3.4.2.2.2.3; Table AEP.14.3.4.2.3.2.3; Table AEP.14.3.4.2.4.2.3; Table AEP.14.3.4.5.5.2.3; Table AEP.14.3.4.5.6.2.3

5.1.6. BMI

BMI 別の安全性のまとめ：概して各 BMI 部分集団でアブロシチニブは安全であり，忍容性は良好であった。BMI 部分集団特有のリスクは認められなかった。

全曝露併合データにおける BMI 別の曝露量および人口統計学的特性

曝露：25 kg/m^2 未満，25～30 kg/m^2 未満および 30 kg/m^2 以上の各集団は 1420 例（783.6 人年），861 例（514.1 人年），570 例（313.7 人年）であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.3）。

人口統計学的特性：BMI が最低値の部分集団（25 kg/m^2 未満）には，18 歳未満，男性，体重が軽く，eGFR が 90 mL/min 未満の被験者が多かった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.2.2.2.10）。BMI が最も高い部分集団（30 kg/m^2 以上）の被験者は，女性，体重が重い，黒人またはアフリカ系アメリカ人の被験者が多く，アジア人は少なかった。

全曝露併合データにおける BMI 別の因果関係を問わない有害事象

- すべての有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象および治験中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は，BMI のカテゴリー間で同様であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.1.1.1.2.10）。

全曝露併合データにおける BMI 別の注目すべき事象

重篤な感染または帯状疱疹（CMQ）について，BMI による意味のある差は認められなかった。

補助的な表：M 5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.2.2.2.10; Table AEP.14.3.1.1.1.1.2.10

5.1.7. ベースライン時の体重

体重が 100 kg を超える被験者の割合は比較的小さかったため，この部分集団における解析の精度は限定的である。

ベースラインの体重別の安全性の要約：全体として，アブロシチニブはベースラインの体重にかかわらず安全で忍容性が良好であった。体重に基づく固有のリスクは特定されなかった。

全曝露併合データにおけるベースライン時体重別の曝露量および人口統計学的特性

曝露量：体重 100 kg 以下の被験者は 2575 例（1455 人年），体重 100 kg 超の被験者は 280 例（158.1 人年）であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.3）。

人口統計学的特性：体重 100 kg 超の部分集団の被験者は，男性，黒人またはアフリカ系アメリカ人および eGFR が 90 mL/min 以上の被験者で多く，BMI が高かった。これらの被験者は，アジア人および 18 歳未満の被験者は少なかった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.2.2.2.6）。

全曝露併合データにおけるベースライン時の体重別の因果関係を問わない有害事象

- 体重別の部分集団では，有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象および治験中止に至った有害事象の発現頻度に意味のある差は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.1.1.1.2.6）。

全曝露併合データにおけるベースライン時の体重別の特に注目すべき事象

重篤な感染症および帯状疱疹（CMQ）の発現率に，体重の部分集団による意味のある差は認められなかった。

補助的な表：M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.2.2.2.6; Table AEP.14.3.1.1.1.1.2.6

5.1.8. ベースライン時の eGFR

ベースライン時の eGFR 別の安全性のまとめ：ベースライン時の eGFR 値にかかわらず，概してアブロシチニブは安全であり，忍容性は良好であった。ベースライン時の eGFR に基づき特定されるリスクは認められなかった。

全曝露併合データにおけるベースライン時の eGFR 別の曝露量および人口統計学的特性

曝露：eGFR が 60 mL/min 未満の被験者は 42 例（26.4 人年），60～90mL/min 未満の被験者は 756 例（413.5 人年），eGFR が 90 mL/min 以上の被験者は 2053 例（1172 人年）であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.3）。

人口統計学的特性：60 mL/min 未満の部分集団の被験者は，65 歳以上および女性の被験者が多く，体重が軽かった。90 mL/min 以上の部分集団には重症疾患を有する被験者の割合が高かった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.2.2.2.9）。

全曝露併合データにおけるベースライン時の eGFR 別の因果関係を問わない有害事象

- eGFR の部分集団では有害事象の発現頻度は同様であったが，60 mL/min 未満の被験者では有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象および治験中止に至った有害事象が発現した被験者の割合が他の部分集団より高かった（M5.3.5.3 SCS Table AEP. 14.3.1.1.1.1.2.9）。

全曝露併合データにおけるベースライン時の eGFR 別の特に注目すべき事象

重篤な感染症および帯状疱疹（CMQ）の発現率に，ベースライン時の eGFR の部分集団別で意味のある差は認められなかった。

補足的な表：M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.2.2.2.9; Table AEP.14.3.1.1.1.1.2.9; Table AEP.14.3.1.1.4.1.2.5; Table AEP.14.3.1.2.1.1.3.2; Table AEP.16.2.4.1.3

5.2. 外因性要因

本項には，外用剤併用（有無），全身治療薬（有無）および地理的地域（米国／カナダ／オーストラリア，東欧／ロシア，西欧，アジア，南米）による部分集団の安全性データの要約を記載する。

曝露量，人口統計学的特性，有害事象，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象および特に注目すべき有害事象について，1.1.3.4 項に示す部分集団解析を実施した。また，特定の注目すべき事象に関連すると考えられる要因も評価した。一部の注目すべき事象では観察された事象数が限られているため，意味のある結論に達することはできない。

5.2.1. 外用剤併用

外用剤併用による部分集団は，先行試験別に定義する。併合解析に含まれた単剤投与試験 3 試験（B7451006，B7451012 および B7451013）の被験者は単剤投与部分集団に，併用投与試験（B7451029 および B7451036）の被験者は外用剤併用投与部分集団とした。併用投与試験（B7451029 試験）の被験者は，治験実施計画書で規定したステロイド外用剤［medium- or low-potency（American Academy of Dermatology によるランク）］ を 1 日 1 回使用した。ステロイド外用剤が適さない場合は，皮膚の薄い部位へのカルシニューリン阻害外用薬の使用を許可した。いずれかの先行試験から移行した被験者は長期継続投与試験（B7451015 試験）で外用剤を併用する可能性があり（治験実施計画書で力価，用法の規定無し），その場合は交絡が生じるため，本項には更新主要併合データのみを記載する。

外用剤併用別の安全性の要約：全体として，アブロシチニブは単剤投与および外用剤併用投与のいずれにおいても安全であり，忍容性は良好であった。安全性プロファイルも単剤投与およ

び外用剤併用投与の部分集団間で同様であり，更新主要併合データ全体と同様であった。有害事象および臨床検査プロファイルから，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に特有のリスクはないことが示唆される。

5.2.1.1. 単剤投与部分集団

更新主要併合データ　単剤投与部分集団の曝露量と人口統計学的特性

- 曝露：全アブロシチニブ群における単剤投与部分集団の曝露期間中央値は 85.0 日であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.4.1.2.4）。

- 人口統計学的特性：投与群全体で，過半数の被験者は男性（56.0%）および白人（66.5%）であった。また，アジア人（21.6%）も多く，黒人またはアフリカ系アメリカ人の割合は 8.8%であった。各投与群に無作為に割り付けられた被験者の年齢の中央値は 31.0 歳であり，被験者の 13.1%がスクリーニング時点で 12 歳以上 18 歳未満の青少年であった。被験者の 1/3 超が IGA で重症の疾患を有していた。人口統計学的特性およびベースラインの疾患特性は，アブロシチニブ群とプラセボ群の間で同様であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.1.2.2.2.4）。

単剤投与部分集団における因果関係を問わない有害事象

有害事象：プラセボ群と比較して，アブロシチニブ群で因果関係を問わない有害事象を報告した被験者の割合が高かった（Table 84）。

- 有害事象を発現した被験者の割合はアブロシチニブ群で高く（10%超），プラセボ群よりも発現頻度が高かった器官別大分類は，感染症および寄生虫症，胃腸障害，ならびに神経系障害であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.2.2.4）。

- プラセボ群に比べてアブロシチニブ群に高頻度で発現し，意味のある用量依存性が認められた有害事象は，悪心，嘔吐，単純ヘルペス，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，浮動性めまい，頭痛，およびざ瘡であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.4.1.2.4）。

- 重度の有害事象の発現頻度はプラセボ群の方が高かった。2 例以上に発現し，プラセボ群よりもアブロシチニブ群で発現頻度が高かった重度の有害事象は，喘息（4 例），湿疹（3 例）および腹痛（2 例）であった。アトピー性皮膚炎の発現頻度はプラセボ群の方が高かった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.5.2.4）。

- 重篤な有害事象：重篤な有害事象の発現頻度は低く（2.5%～3.5%），アブロシチニブ群とプラセボ群で同様であった。重篤な有害事象の発現頻度が最も高かった器官別大分類は，感染症および寄生虫症であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.2.2.2.2.4）。複数例に発現した重篤な有害事象はアブロシチニブ群で肺炎 2 例，喘息 3 例，アトピー性皮膚炎 2 例，プラセボ群でアトピー性皮膚炎 2 例であった。その他の重篤な有害事象はすべて 1 例に発現した。

- 治験中止に至った有害事象：プラセボ群の方がアブロシチニブ群よりも，治験中止に至った有害事象を報告した被験者の割合が高かった。治験中止に至った有害事象の割合が最も高かった器官別大分類は，皮膚および皮下組織障害であり，アブロシチニブ群と比較してプラ

セボ群で発現頻度が高かった。次に，治験中止に至った有害事象の割合が高かった器官別大分類は，「感染症および寄生虫症」および胃腸障害であった（M 5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.7.2.4）。

Table 84. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Background Therapy - Short Term Studies

Number (%) of Subjects	Placebo n (%)	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	All Abrocitinib n (%)
Background Therapy: Monotherapy				
Subjects evaluable for adverse events	211	370	364	734
Number of adverse events	210	547	613	1160
Subjects with adverse events	118 (55.9)	250 (67.6)	263 (72.3)	513 (69.9)
Subjects with serious adverse events	6 (2.8)	13 (3.5)	9 (2.5)	22 (3.0)
Subjects with severe adverse events	17 (8.1)	24 (6.5)	15 (4.1)	39 (5.3)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	26 (12.3)	27 (7.3)	22 (6.0)	49 (6.7)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	1 (0.5)	4 (1.1)	0	4 (0.5)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	5 (2.4)	13 (3.5)	15 (4.1)	28 (3.8)
Background Therapy: Combination Therapy - Background Topicals				
Subjects evaluable for adverse events	227	333	320	653
Number of adverse events	249	403	440	843
Subjects with adverse events	120 (52.9)	175 (52.6)	199 (62.2)	374 (57.3)
Subjects with serious adverse events	7 (3.1)	6 (1.8)	3 (0.9)	9 (1.4)
Subjects with severe adverse events	5 (2.2)	5 (1.5)	6 (1.9)	11 (1.7)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	7 (3.1)	7 (2.1)	12 (3.8)	19 (2.9)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	2 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	13 (5.7)	19 (5.7)	16 (5.0)	35 (5.4)

Table 84. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Background Therapy - Short Term Studies

Number (%) of Subjects	Placebo n (%)	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	All Abrocitinib n (%)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451029, B7451036
Includes data up to 28 days after last dose of study.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
Two subjects (B7451029 1346 13469002, B7451029 1247 12479010) had an AE that started before Week 16 and discontinued due to that AE after Week 16. Those AEs were also included in this table.
[1] Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
[2] Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 15APR2021 Output File: ./ad_scs/STS/adae_s010_back_t Date of Generation: 16APR2021 (01:49)
Table STS.14.3.1.1.1.1.2.4 is for Pfizer internal use.

特に注目すべき有害事象

- 重篤な感染症：重篤な感染症の発現頻度は，プラセボ群（0.9%），アブロシチニブ 100 mg QD 群（1.4%）および 200 mg QD 群（0.5%）で同様であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.2.1.1.2.2.2）。アブロシチニブ群で 2 例以上の被験者に報告された重篤な感染症は肺炎のみであった（2 例，各用量群 1 例）。

- 帯状疱疹（CMQ）：単剤投与では，帯状疱疹の発現頻度はアブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD 群で低く（それぞれ 0.3%および 1.1%），プラセボ群では発現しなかった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.2.1.2.2.2.2）。

- 治療を必要とする細菌性皮膚感染症：細菌性皮膚感染症の発現頻度は，プラセボ群（5.7%）とアブロシチニブ 100 mg QD 群（5.7%）および 200 mg QD 群（4.1%）で同様であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.2.1.4.2.2.2）。

- ヘルペス性湿疹：更新主要併合データでは，ヘルペス性湿疹の発現数が 7 例と少なく，部分集団別には評価できなかった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.2.1.3.2）。

- 臨床検査データ：第 2 相試験では注目すべき閾値が異なるため，第 3 相単剤投与試験 2 試験の臨床検査データを以下に示す。注目すべき血液学的検査値に対する閾値を Table 47 に示す。

  - 血小板数（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.2.1.2.4）：再検査を要する血小板数の閾値（<75×10^3/mm^3）に該当した被験者は，アブロシチニブ 200 mg QD 群 6 例（2.0%）であり，すべて 200 mg QD 群であった。これらの被験者のうち，3 例（1.0%）がモニタリング基準に該当し， 1 例（0.3%）が中止を必要とする閾値に達した。

  - リンパ球数（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.2.3.2.4）：再検査を要するリンパ球数の閾値に該当した被験者は，プラセボ群で 1 例（0.5%），アブロシチニブ 100 mg QD 群で 2 例（0.5%），200 mg QD 群で 4 例（1.1%）であった。これらの被験者のうちアブロシチニブ 200 mg QD 群の 2 例（0.6%）は，治験中止が必要となった。

  - 好中球数（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.2.4.2.4）：再検査を要する好中球数の閾値に該当したのは，アブロシチニブ 200 mg QD 群の 2 例（0.7%）であった。これらの被験者のうち，モニタリングまたは中止基準に該当すると確認された被験者はいなかった。

  - ヘモグロビン（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.2.2.2.4）：2 g/dL 以上のヘモグロビン減少のため再検査の基準に該当した被験者の割合は，アブロシチニブ群で 4.7%（プラセボ群 3.3%）で，そのうちアブロシチニブ群 1.5%（プラセボ群 1.3%）がモニタリング基準に該当した。しかし，これらのうち 9 g/dL 未満が確認された被験者はなく，中止基準に該当した被験者もいなかった。

  - CK（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.5.5.2.4）：閾値を超えるクレアチンホスホキナーゼの増加が用量依存的に認められた。

  - トランスアミナーゼ（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.5.6.2.4）：アブロシチニブ群の 80%超が治験期間を通して AST および ALT を正常範囲内に維持した。AST および／または ALT が基準値上限の 3 倍を超えた被験者の割合は低く（1.1%以下），投与群間で同様であった。Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった。

5.2.1.2. 外用剤併用投与部分集団

更新主要併合データ　併用投与部分集団における曝露および人口統計学的特性

- 曝露：全アブロシチニブ群における併用投与群の曝露期間の中央値は 112.0 日であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.4.1.2.4）。曝露期間は，16 週間の投与期間を設けた B7451029 試験が含まれる併用投与部分集団では単剤投与部分集団（投与期間 12 週間）に比べて長かった。

- 人口統計学的特性：併用投与部分集団における人口統計学的特性は，主に単剤投与部分集団と同様であった。投与群全体の被験者の約半数（49.3%）が女性であった。部分集団の年齢の中央値は 26.0 歳であった。被験者の 1/3 超が IGA で重症の疾患を有していた。人口統計学的特性およびベースラインの疾患特性は，投与群間で均衡がとれていた。ただし，青少年

の割合はプラセボ群（41.9%）が，アブロシチニブ 100 mg QD 群（28.5%）および 200 mg QD 群（29.4%）より高かった。併用投与部分集団では，単剤投与部分集団と比較してヒスパニック系被験者の割合が高かった（併用投与部分集団 18.5%，単剤投与部分集団 3.9%，M5.3.5.3 SCS Table STS.14.1.2.2.2.4）。これは治験実施地域に関連している可能性が高い。

併用投与部分集団における因果関係を問わない有害事象

すべての有害事象：有害事象を報告した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群（62.2%）がアブロシチニブ 100 mg QD 群（52.6%）およびプラセボ群（52.9%）よりも高かった（Table 84）。

- すべての投与群を通じて有害事象を報告した被験者の割合が最も高かった器官別大分類は，感染症および寄生虫症であった。胃腸障害，皮膚および皮下組織障害，神経系障害の器官別大分類でも高頻度に報告された。有害事象を報告した被験者の割合は，アブロシチニブ群がプラセボ群より高かった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.2.2.4）。

- プラセボ群と比較してアブロシチニブ群に高頻度で発現し，意味のある用量関連性が認められた基本語は，悪心，嘔吐，単純ヘルペス，浮動性めまいおよびざ瘡であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.4.1.2.4）。

- 重度の有害事象：重度の有害事象の発現頻度はプラセボ群の方が高かった。アブロシチニブ群では複数の被験者に発現した重度の有害事象は悪心（3 例）のみであった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.5.2.4）。

- 重篤な有害事象：重篤な有害事象の発現頻度は低く，プラセボ群，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群で同様であった。アブロシチニブ群で重篤な有害事象の発現頻度が最も高かった器官別大分類は，「感染症および寄生虫症」および「傷害，中毒および処置合併症」であった。アブロシチニブ群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.2.2.2.2.4）。

- 治験中止に至った有害事象：治験中止に至った有害事象の発現頻度は低く，プラセボ群，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群で同様であった。（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.7.2.4）。

特に注目すべき有害事象

- 重篤な感染症：併用投与部分集団のアブロシチニブ 100 mg QD 群の 2 例（0.6%）に重篤な感染症が発現したが，アブロシチニブ 200 mg QD 群およびプラセボ群に有害事象は認められなかった（M5.3.5.3 Table STS.14.3.1.2.1.1.2.2.2）。

- 帯状疱疹（CMQ）：帯状疱疹の発現頻度は，アブロシチニブ 100 mg および 200 mg QD 群で低く（それぞれ 0.9%および 1.3%），プラセボ群では発現しなかった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.2.1.2.2.2.2）。

- 治療を必要とする細菌性皮膚感染症：細菌性皮膚感染症の発現頻度は，プラセボ群（5.7%）とアブロシチニブ 100 mg QD 群（4.8%）および 200 mg QD 群（3.1%）で同様であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.2.1.4.2.2.2）。

- ヘルペス性湿疹：ヘルペス性湿疹の発現頻度が少なく，部分集団別には評価できなかった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.2.1.3.2）。

- 臨床検査データ：注目すべき血液学的検査値の基準を Table 47 に示す。

    - 血小板数（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.2.1.2.4）：プラセボ群で再検査の基準に該当した被験者が 1 例（0.4%）認められた。それ以外には再検査，モニタリングまたは中止の基準値に該当した被験者はいなかった。

    - リンパ球数（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.2.3.2.4）：再検査を要するリンパ球数の基準値に該当した被験者は，プラセボ群で 1 例（0.4%），アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群でそれぞれ 2 例（それぞれ 0.6%）であった。中止基準に該当した被験者はいなかった。

    - 好中球数（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.2.4.2.4）：プラセボ群で再検査の基準に該当した被験者が 1 例（0.4%）認められた。それ以外には再検査，モニタリングまたは中止基準に該当した被験者はいなかった。

    - ヘモグロビン（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.2.2.2.4）：再検査の基準に該当した被験者の割合はアブロシチニブ群 4.8%（プラセボ群 2.2%）で，モニタリング基準に該当した被験者はアブロシチニブ群 0.9%（プラセボ群 0.4%）であった。このうち，中止基準に該当した被験者はいなかった。

    - CK（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.5.5.2.4）：基準値上限の 2 倍超の増加を報告した被験者の割合に用量依存的な増加が認められた。しかし，基準値上限の 5 倍および 10 倍を上回る増加の発現頻度については，アブロシチニブ群では高くなかった。すべてのアブロシチニブ群における全体的な発現頻度は，単剤投与部分集団における発現頻度と同様であった。

    - トランスアミナーゼ（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.4.5.6.2.4）：アブロシチニブ群の 80% 超が治験期間を通して AST および ALT を正常範囲内に維持した。アブロシチニブ群で ALT または AST 上昇の発現頻度が高くなることはなかった。Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった。

補助的な表：M5.3.5.3 SCS Table STS.14.1.2.2.2.4; Table STS.14.3.1.1.2.2.4; Table STS.14.3.1.1.4.1.2.4; Table STS.14.3.1.1.5.2.4; Table STS.14.3.1.1.7.2.4; Table STS.14.3.1.2.1.1.2.2.2; Table STS.14.3.1.2.1.2.2.2.2; Table STS.14.3.1.2.1.4.2.2.2; Table STS.14.3.2.2.2.2.4; Table STS.14.3.4.2.1.2.4; Table STS.14.3.4.2.2.2.4; Table STS.14.3.4.2.3.2.4; Table STS.14.3.4.2.4.2.4; Table STS.14.3.4.5.5.2.4; Table STS.14.3.4.5.6.2.4; Table STS.14.4.1.2.4

5.2.2. 全身療法の使用歴

全身療法の使用歴別の安全性の要約：全体として，アブロシチニブは全身療法の使用歴の有無にかかわらず安全で忍容性が良好であった。過去の全身療法の使用に基づいて特定された固有のリスクはなかった。

全曝露併合データにおける全身療法の使用歴別の曝露量および人口統計学的特性

曝露：全身療法の使用歴のある被験者は 1454 例（802.3 人年），全身療法の使用歴のない被験者は 1402 例（811.4 人年）であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.3）。

人口統計学的特性：全身療法の使用歴の有無により，人口統計学的特性に意味のある差は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Table AEP. 14.1.2.2.2.8）。

全曝露併合データにおける全身療法施行歴別の有害事象

有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象および治験中止に至った有害事象を発現した被験者の割合について，全身療法の前治療別の部分集団で意味のある差は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Table AEP. 14.3.1.1.1.1.2.8）。

全曝露併合データにおける全身療法の前治療別の特に注目すべき事象

重篤な感染症また帯状疱疹感染症（CMQ）の発現率に，全身療法の使用歴の有無による意味のある差は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.1.2.2.1 および Table AEP.14.3.1.2.1.2.1.2.1）。

補助的な表：M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.2.2.2.8; Table AEP.14.3.1.1.1.1.2.8

Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）

曝露：全身療法の使用歴のある被験者は 1528 例（990.6 人年），全身療法の使用歴のない被験者は 1600 例（1098.2 人年）であった。

人口統計学的特性：申請時の全曝露併合データと同様に，全身療法の使用歴の有無により，人口統計学的特性に意味のある差は認められなかった。

有害事象の概括：申請時の全曝露併合データと同様に，有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象および治験中止に至った有害事象を発現した被験者の割合について，全身療法の前治療別の部分集団で意味のある差は認められなかった（M5.3.5.3 Safety Update 5.2 項）。

5.2.3. 地理的地域

中南米の部分集団の被験者の割合は比較的小さく，そのため推定精度は限定的であると考えられる。

地域別の安全性の要約：全体として，アブロシチニブの投与はすべての地域で安全で忍容性が良好であった。地域別に特定された固有のリスクはなかった。

全曝露併合データにおける地域別の曝露量および人口統計学的特性

曝露：アジアの部分集団は 374 例（214.4 人年），東欧/ロシアの部分集団は 845 例（446.2 人年），南米の部分集団は 242 例（80.6 人年），米国/カナダ/オーストラリアの部分集団は 967 例（618.1 人年），西欧の部分集団は 428 例（254.4 人年）であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.3）。

人口統計学的特性：米国/カナダ/オーストラリアの部分集団の被験者は 65 歳以上および女性の被験者が多かった。アジアの部分集団の被験者は，体重および BMI が低かった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.2.2.2.7）。

全曝露併合データにおける地域別の有害事象

有害事象を発現した被験者の割合は，西欧の部分集団で最も高く，東欧/ロシアの部分集団で最も低かった。重篤な有害事象，重度の有害事象および投与中止に至った有害事象の発現割合に地域間で意味のある差は認められなかった（Table 85）。

全曝露併合データにおける地域別の特に注目すべき有害事象

地域別の重篤な感染症の発現率に意味のある差は認められなかった。帯状疱疹の発現率は西欧およびアジアの部分集団で数値的に高かったが，多変量解析ではこれらの部分集団の比は有意ではなかった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.2.1.1.2.2.1，Table AEP.14.3.1.2.1.2.4.2）。

Table 85. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Geographic Region - All Exposure Pool

Number (%) of Subjects	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	All Abrocitinib n (%)
Geographic Region: US/Canada/Australia			
Subjects evaluable for adverse events	359	608	967
Number of adverse events	740	1363	2103
Subjects with adverse events	248 (69.1)	446 (73.4)	694 (71.8)
Subjects with serious adverse events	18 (5.0)	24 (3.9)	42 (4.3)
Subjects with severe adverse events	29 (8.1)	27 (4.4)	56 (5.8)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	35 (9.7)	55 (9.0)	90 (9.3)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	3 (0.8)	6 (1.0)	9 (0.9)

Table 85. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Geographic Region - All Exposure Pool

Number (%) of Subjects	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	All Abrocitinib n (%)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	23 (6.4)	48 (7.9)	71 (7.3)
Geographic Region: Western Europe			
Subjects evaluable for adverse events	142	286	428
Number of adverse events	485	870	1355
Subjects with adverse events	126 (88.7)	249 (87.1)	375 (87.6)
Subjects with serious adverse events	13 (9.2)	15 (5.2)	28 (6.5)
Subjects with severe adverse events	16 (11.3)	28 (9.8)	44 (10.3)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	25 (17.6)	37 (12.9)	62 (14.5)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	6 (4.2)	3 (1.0)	9 (2.1)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	22 (15.5)	43 (15.0)	65 (15.2)
Geographic Region: Eastern Europe/Russia			
Subjects evaluable for adverse events	258	587	845
Number of adverse events	529	954	1483
Subjects with adverse events	165 (64.0)	345 (58.8)	510 (60.4)
Subjects with serious adverse events	9 (3.5)	24 (4.1)	33 (3.9)
Subjects with severe adverse events	20 (7.8)	32 (5.5)	52 (6.2)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	13 (5.0)	38 (6.5)	51 (6.0)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	2 (0.8)	5 (0.9)	7 (0.8)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	30 (11.6)	69 (11.8)	99 (11.7)
Geographic Region: Asia			
Subjects evaluable for adverse events	105	269	374
Number of adverse events	192	738	930
Subjects with adverse events	77 (73.3)	209 (77.7)	286 (76.5)
Subjects with serious adverse events	8 (7.6)	7 (2.6)	15 (4.0)

Table 85. Abrocitinib Summary of Clinical Safety (Atopic Dermatitis) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Geographic Region - All Exposure Pool

Number (%) of Subjects	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	All Abrocitinib n (%)
Subjects with severe adverse events	2 (1.9)	4 (1.5)	6 (1.6)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	4 (3.8)	16 (5.9)	20 (5.3)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	8 (7.6)	28 (10.4)	36 (9.6)
Geographic Region: Latin America			
Subjects evaluable for adverse events	21	221	242
Number of adverse events	22	390	412
Subjects with adverse events	11 (52.4)	171 (77.4)	182 (75.2)
Subjects with serious adverse events	0	4 (1.8)	4 (1.7)
Subjects with severe adverse events	2 (9.5)	11 (5.0)	13 (5.4)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	0	9 (4.1)	9 (3.7)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study [2]	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	18 (8.1)	18 (7.4)

Includes Studies: B7451006, B7451012, B7451013, B7451014, B7451015, B7451029
Includes data up to 28 days after last dose of study.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
[1] Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
[2] Subjects who had an AE record that indicated that action taken with abrocitinib treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Date of ADAM Dataset Creation: 29MAY2020 Output File: ./ad_scs/AEP/adae_s010_region Date of Generation: 29MAY2020 (15:41)
Table AEP.14.3.1.1.1.1.2.7 is for Pfizer internal use.

補助的な表：M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.1.2.2.2.7

5.3. 薬物相互作用

様々な外因性および内因性要因試験におけるアブロシチニブおよびその活性成分の薬物動態の結果を Table 86 に要約する。

Table 86. The Pharmacokinetics Results of Abrocitinib and Its Active Moiety Across the Various Extrinsic and Intrinsic Factors

Comparison	Abrocitinib Ratio, as Percent (90% CI)		Active Moiety Ratio, as Percent (90% CI)		Dosing Recommendation
	C_{max}	AUC_{inf}	C_{max}	AUC_{inf}	
Extrinsic Factors					
Effect of high-fat meal [a]	128.89 (105.07, 158.10)	125.94 (117.04, 135.51)	Not determined	Not determined	No adjustment
Effect of fluconazole[b]	192.10 (154.15, 239.39)	482.86 (383.94, 607.26)	123.46 (107.58, 141.70)	254.86 (241.75, 268.67)	Reduce dose by half[c]
Effect of fluvoxamine[b]	184.44 (133.27, 255.24)	275.22 (238.77, 317.24)	133.08 (99.58, 177.86)	191.24 (173.81, 210.43)	Reduce dose by half[c]
Effect of rifampin[a]	20.86 (14.31, 30.41)	12.45 (9.33, 16.60)	68.91 (50.28, 94.46)	43.86 (40.94, 46.98)	Not recommended
Effect of probenecid[a]	121.38 (92.93, 158.52)	127.60 (114.97, 141.61)	130.13 (104.10, 162.65)	165.54 (152.00, 180.29)	No adjustment
Intrinsic Factors					
Moderate renal impairment vs normal function[a]	138.49 (93.74, 204.61)	182.91 (117.09, 285.71)	133.87 (102.45, 174.92)	210.20 (154.60, 285.80)	Reduce dose by half[c]
Severe renal impairment vs normal function[a]	99.11 (57.30, 171.43)	121.32 (68.32, 215.41)	129.49 (92.86, 180.57)	290.68 (217.39, 388.69)	Reduce dose by half[c]
Mild hepatic impairment vs normal function[a]	94.40 (62.96, 141.55)	133.33 (86.17, 206.28)	75.94 (57.39, 100.47)	95.74 (72.71, 126.08)	No adjustment
Moderate hepatic impairment vs normal function[a]	105.53 (70.38, 158.24)	153.99 (99.52, 238.25)	84.14 (63.59, 111.33)	114.82 (87.19, 151.20)	No adjustment

a. Abrocitinib 200 mg.
b. Abrocitinib 100 mg.
c. Recommended dose of abrocitinib is 50 or 100 mg QD when the indicated dose is 100 or 200 mg QD, respectively.

上記の結果に基づき，12 歳以上の中等症から重症の AD 患者の治療において，食事の有無にかかわらずアブロシチニブを投与することができると考える。

CYP2C19 の強い阻害薬（フルボキサミン，フルコナゾールなど）を投与されている患者に対しては，アブロシチニブの用量を半量（適応用量が 100 mg および 200 mg である場合はそれぞれ 50 mg および 100 mg）に減量する。CYP2C19/2C9 酵素の強力な誘導剤（リファンピシン等）との併用は避けた方がよい。

詳細な考察については，臨床薬理の概要（M2.7.2）を参照。

5.4. 妊娠および授乳時の使用

5.4.1. 妊娠

ラットおよびウサギの胚・胎児発生試験ではでは，胎児の奇形は認められなかった。 ラット胚・胎児発生に関する試験の無毒性量は，ヒトの臨床用量（200 mg QD）投与時の非結合型 AUC の 2.4 倍に相当する。ラット出生前および出生後の発生に関する試験では，無毒性量での曝露量はヒト非結合型 AUC の 2.4 倍であった（M2.4）。

AD 患者を対象としたアブロシチニブの試験では，非臨床データに基づき，妊娠可能な女性は有効な避妊法を使用する必要があると考えられた。妊娠女性におけるアブロシチニブの使用に関するデータはないが，2020 年 4 月 22 日現在，AD を対象とした臨床プログラムでアブロシチニブに曝露した被験者に子宮内曝露 10 例の報告があり，内訳は母体曝露 6 例，パートナー曝露 4 例であった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.2.2.1.2）。その後，2020 年 7 月 24 日カットオフの Full Cumulative Pool では，さらに 1 例（被験者 B7451029/10269004）の母体曝露が報告された（M5.3.5.3 Safety Update 5.4 項）。

アブロシチニブの投与を受けた被験者に，以下の事象が認められた。

- 母体曝露 7 例：
  - 被験者 B7451012/10341016，アブロシチニブ 200 mg QD：転帰不明
  - 被験者 B7451012/10011021，アブロシチニブ 200 mg QD：流産
  - 被験者 B7451029/12199005，アブロシチニブ 100 mg QD：転帰不明
  - 被験者 B7451029/13589003，アブロシチニブ 200 mg QD：転帰不明
  - 被験者 B7451029/11969009，アブロシチニブ 100 mg QD：転帰不明
  - 被験者 B7451014/12234001，アブロシチニブ 200 mg QD：流産
  - 被験者 B7451029/10269004，アブロシチニブ 100 mg QD：転帰不明
- パートナーの曝露 4 例：
  - 被験者 B7451006/10761003，アブロシチニブ 100 mg QD：男性，正期産
  - 被験者 B7451012/10771002，アブロシチニブ 100 mg QD：男性，妊娠転帰不明
  - 被験者 B7451013/10743001，アブロシチニブ 100 mg QD：男性，妊娠転帰不明
  - 被験者 B7451014/12814001，アブロシチニブ 200 mg QD：男性，転帰不明

5.4.2. 授乳

アブロシチニブのヒト乳汁中への移行の有無，授乳中の乳児に対する影響，または乳汁産生に対する影響に関するデータはない。アブロシチニブは授乳ラットの乳汁中に分泌された（M2.4）。新生児/乳児に対するリスクは否定できないため，授乳中はアブロシチニブを使用しないことが望ましい。

5.4.3. 女性および男性の生殖能

非臨床試験において，アブロシチニブは雄の受胎能または精子形成能に影響を及ぼさなかった。雌ラットの受胎能試験成績から，アブロシチニブは生殖能を有する雌の受胎能を一時的に低下させる可能性がある。雌ラットの受胎能に対するこれらの影響は，1 ヵ月間の休薬で回復した（M2.4）。

妊娠可能な女性には，アブロシチニブの投与中および最終投与後少なくとも 1 ヵ月間は有効な避妊法を使用し，妊娠計画および予防を指導する必要がある。

5.5. 過量投与

第 1 相および第 2 相試験において，健康被験者に 800 mg の高用量で単回投与し（B7451001 試験，M2.7.2.2.2.1.1），乾癬患者に 200 mg BID および 400 mg QD の高用量で 4 週間投与した（B7451005 試験総括報告書）。

B7451001 試験では，800 mg 単回投与（16 例）の忍容性は良好であった。この投与群の主な有害事象（3 例以上に発現）は，鼓腸（3 例），悪心（3 例），嘔吐（4 例），四肢痛（3 例）および頭痛（4 例）であった。第 2 相 B7451005 試験では，乾癬患者にアブロシチニブ 200 mg BID および 400 mg QD を 4 週間投与した。高用量でのアブロシチニブの忍容性はおおむね良好であった（B7451005 試験総括報告書）。400 mg QD 群と 200 mg QD 群の血小板数は同様であった。アブロシチニブ 200 mg QD 群では，第 1～4 週に血小板減少が認められたが，これは 200 mg BID 群よりも低かった。

臨床プログラムでは過量投与の有害事象は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.1.3）。

5.6. 薬物乱用

臨床プログラムでは，薬物乱用または薬物依存の報告はなく，薬物乱用の可能性に関連するその他の情報もなかった。

5.7. 離脱症状および反跳現象

全曝露併合データにおいて，離脱症状および反跳現象に関連した有害事象は認められなかった（M5.3.5.3 SCS Table AEP.14.3.1.1.3）。

5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

感覚障害，協調運動障害，または車の運転能力や機械の操作能力の低下を引き起こす可能性がある，もしくは精神機能を損なう可能性があるその他の要因の報告はなかった。

6. 市販後データ

アブロシチニブは 2020 年 11 月現在，いずれの国および地域でも市販されていない。

7. 付録

Appendix 1. Overview of Phase 2 and Phase 3 Abrocitinib Clinical Studies

Study Number	Study Design and Endpoints (Primary)	Key Inclusion Criteria
B7451005 Terminated for business reasons due to changes in the prioritization of the drug development portfolio and not as a result of any evolving safety issues or changes in the risk:benefit assessment of this product.	Design A Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate safety and efficacy of abrocitinib in subjects with moderate to severe psoriasis Primary Endpoint •Difference (active-placebo) between the expected values of changes from baseline of PASI score observed at the end of treatment period (Week 4)	Between 18-65 years of age, A diagnosis of plaque psoriasis for at least 6 months prior to first study dose
B7451006	Design Phase 2b, multi-center, randomized, double-blind, 5-group, parallel group Proof of Concept study Primary endpoint The proportion of subjects achieving an IGA of clear or almost clear and at least 2 points of improvement from baseline at Week 12. Key Secondary Endpoints Percent change from baseline in the EASI total score at Week 12.	Between 18-75 years of age, Moderate to severe chronic AD for at least 1 year prior to Day 1 Had inadequate response to treatment with topical medications given for at least 4 weeks, or for whom topical treatments were otherwise medically inadvisable within 12 months of the first dose of study drug.
B7451012	Design Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center study. Co-primary efficacy endpoints Proportion of subjects achieving the IGA of clear (0) or almost clear (1) (on a 5-point scale) and a reduction from baseline of ≥2 points at Week 12. Proportion of subjects achieving the EASI-75 response at Week 12. The baseline will be defined as the EASI score on Day 1 predose. Key Secondary Endpoints •Response based on at least 4 points improvement in the severity of pruritus numerical rating scale	At least 12 years of age Body weight at least 40 kg Moderate to severe chronic AD for at least 1 year prior to Day 1 Recent history (within 6 months before the screening visit) of inadequate response to treatment with topical medications for at least 4 weeks, or for whom topical treatments are otherwise medically inadvisable or who have required systemic therapies for control of their disease

Appendix 1. Overview of Phase 2 and Phase 3 Abrocitinib Clinical Studies

Study Number	Study Design and Endpoints (Primary)	Key Inclusion Criteria
	(NRS) from baseline at Weeks 2, 4, and 12; •Change from Baseline in Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD) total score at Week 12.	
B7451013	Design Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center study. Co-primary efficacy endpoints Response based on the IGA score of clear (0) or almost clear (1); and a reduction from baseline of ≥2 points at Week 12. Response based on the EASI ≥75% improvement from baseline (EASI-75) at Week 12. Key Secondary Endpoints •Response based on at least 4 points improvement in the severity of pruritus numerical rating scale (NRS) from baseline at Weeks 2, 4, and 12; •Change from baseline in Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD) total score at Week 12.	At least 12 years of age Body weight at least 40 kg Moderate to severe chronic AD for at least 1 year prior to Day 1 Recent history (within 6 months before the screening visit) of inadequate response to treatment with topical medications for at least 4 weeks, or for whom topical treatments are otherwise medically inadvisable or who have required systemic therapies for control of their disease
B7451014	Design Phase 3 randomized withdrawal, double-blind, placebo-controlled, multi-center study. Primary endpoint Loss of response requiring rescue treatment was compared among groups during the blinded treatment period. Loss of response was defined as a loss of at least 50% of the EASI response at Week 12 and an IGA score of 2 or higher. Key Secondary Endpoint Loss of response based on an IGA score of 2 or higher.	At least 12 years of age Body weight at least 40 kg Moderate to severe chronic AD for at least 1 year prior to Day 1 Recent history (within 6 months before the screening visit) of inadequate response to treatment with topical medications for at least 4 weeks, or who have required systemic therapies for control of their disease
B7451015 Ongoing	Design Phase 3 randomized, double-blind, multi-center, long-term extension study in subjects at least 12 years	At least 12 years of age Body weight at least 40 kg Must have completed the full treatment period of a qualifying Phase 3 study OR must have completed the full rescue treatment period of a

Appendix 1. Overview of Phase 2 and Phase 3 Abrocitinib Clinical Studies

Study Number	Study Design and Endpoints (Primary)	Key Inclusion Criteria
	of age with moderate to severe atopic dermatitis. Primary endpoints Incidence of treatment emergent adverse events. Incidence of serious adverse events and adverse events leading to discontinuation. Incidence of clinical abnormalities and change from baseline in clinical laboratory values, ECG measurements, and vital signs.	qualifying Phase 3 study (if applicable) OR must have completed the full open label run in period in B7451014 and did not meet the protocol-specified response criteria at Week 12.
B7451029	Design Randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel group, multi-center study to investigate the efficacy and safety of abrocitinib and dupilumab in comparison with placebo in adults on background therapy who have moderate to severe atopic dermatitis. Co-Primary endpoints Proportion of subjects achieving the IGA of clear (0) or almost clear (1) (on a 5-point scale) and a reduction from baseline of ≥2 points at Week 12. Proportion of subjects achieving the EASI-75 response at Week 12. Key Secondary Endpoints •Response based on achieving at least 4 points improvement in the severity of Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) from baseline at Week 2. •Response based on achieving the IGA of clear (0) or almost clear (1) (on a 5 point scale) and a reduction from baseline of ≥2 points at Week 16; •Response based on achieving EASI-75 (≥75% improvement from baseline) at Week 16.	At least 18 years of age Moderate to severe chronic AD for at least 1 year prior to Day 1 Recent history (within 6 months before the screening visit) of inadequate response to treatment with topical medications for at least 4 weeks, or who have required systemic therapies for control of their disease Twice-daily use of non-medicated emollient for 7 days prior to Day 1 with inadequate response
B7451036	Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study investigating the efficacy and safety of abrocitinib coadministered with background	12 to 18 years of age Chronic moderate to severe AD for at least 1 year prior to Day 1

Appendix 1. Overview of Phase 2 and Phase 3 Abrocitinib Clinical Studies

Study Number	Study Design and Endpoints (Primary)	Key Inclusion Criteria
	medicated topical therapy in adolescent participants 12 to <18 years of age with moderate to severe atopic dermatitis Co-Primary 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 Week 12 Response based on the Eczema Area and Severity Index ≥75% improvement from baseline (EASI-75) response at Week 12 Key Secondary Endpoints •Response based on at least 4 points improvement in the Peak Pruritus NRS from baseline at Weeks 2, 4, and 12; •Change from baseline in Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD) total score at Week 12. Immunogenicity Sub-study Endpoint Mean fold increase from baseline at 4 weeks post-vaccination in concentrations of IgG against: Tetanus toxoid; Diphtheria toxoid; Pertussis toxoid; Pertactin (PRN); Filamentous hemagglutinin (FHA); Fimbriae types 2 and 3 (FIM).	Documented recent history (within 6 months of screening) of inadequate response to medicated topical therapy Twice daily use of non-medicated topical therapy in the 7 days prior to Day 1 with inadequate response

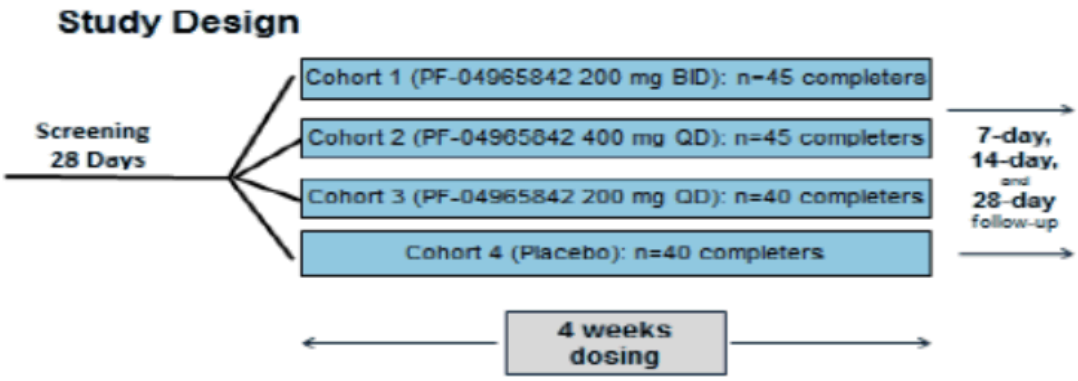
Appendix 2. Phase 2 and Phase 3 Abrocitinib Study Description and Safety Results

Appendix 2.1. Study B7451005

A Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate safety and efficacy of abrocitinib in subjects with moderate to severe psoriasis (Study B7451005 Clinical Study Report)

Abrocitinib, at all doses, was generally safe and well-tolerated in subjects with moderate to severe plaque psoriasis.

Figure 24. Design Schematic of Study B7451005



The n presented in this figure were the planned numbers of subjects for randomization in the study, not the actual numbers of subjects randomized.

Subject disposition:
A total of 130 subjects were screened; 59 subjects were randomized to study treatment. Of the 59 subjects randomized, 18 (30.5%) subjects discontinued and 41 (69.5%) completed the treatment, while 13 (22.0%) subjects discontinued and 46 (78.0%) completed the study. The main reasons for discontinuations (>5%) from study were AEs related to study drug and relation to study drug not defined.

Safety Results:

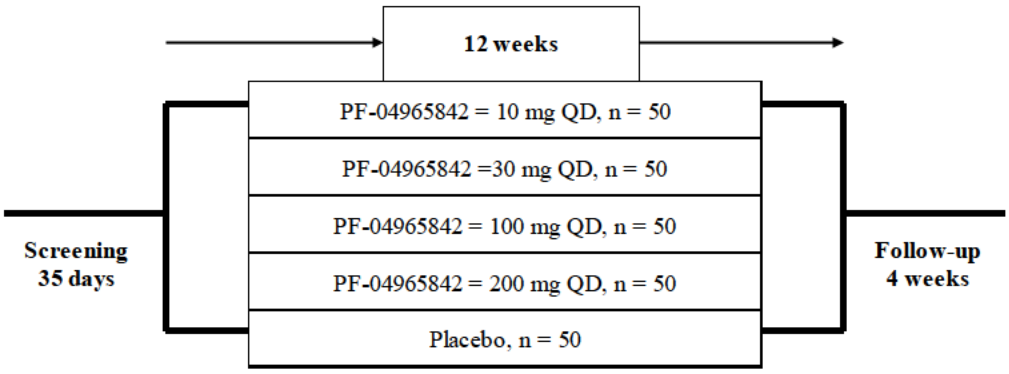
- The majority of the TEAEs were mild or moderate in severity. The most frequently reported treatment-related TEAE by PT was nausea in the SOC of gastrointestinal disorders.
- There were no deaths among subjects who participated in this study.
- There were no SAEs for the abrocitinib treatment groups.
- Eight subjects discontinued treatment due to AEs. The majority of the discontinuations were due to cytopenia (3 subjects with neutropenia, 1 subject with decreased ANCs and WBC counts, 1 subject with decreased platelet counts, and 1 subject with thrombocytopenia).

Appendix 2.2. Study B7451006

A Phase 2b randomized, double blind, placebo-controlled, parallel, multicenter, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety profile of abrocitinib in subjects with moderate to severe atopic dermatitis (Study B7451006 Clinical Study Report)

Abrocitinib at dose levels of 10, 30, 100, and 200 mg QD was generally safe and well-tolerated when administered for 12 weeks in adult subjects with moderate to severe AD.

Figure 25. Design Schematic of Study B7451006



Subject disposition:

A total of 419 subjects were screened; 269 subjects were randomized to study treatment. Of the 267 subjects who were randomized and treated, 157 (58.8%) subjects completed the study and 110 (41.2%) subjects discontinued from the study. The main reasons for discontinuations (>5%) from study were AEs not related to study treatment, no longer willing to participate in study, insufficient clinical response, and protocol violation.

Safety Results:

- The majority of TEAEs were mild in severity. The most frequently (>5%) reported TEAEs were dermatitis atopic (38 [14.2%] subjects), viral upper respiratory tract infection (33 [12.4%] subjects), upper respiratory tract infection (21 [7.9%] subjects), headache (18 [6.7%] subjects), and nausea (16 [6.0%] subjects).
- There were no deaths in this study.
- A total of 9 (3.4%) subjects experienced SAEs after randomization and all were considered recovered: 2 subjects each in the placebo (dermatitis, dermatitis atopic), 10 mg (asthma, malignant melanoma), and 200 mg treatment groups (pneumonia, pulmonary embolism), and 3 subjects in the 100 mg treatment group (dermatitis atopic, eczema herpeticum, asthma). No subjects in the 30 mg treatment group.

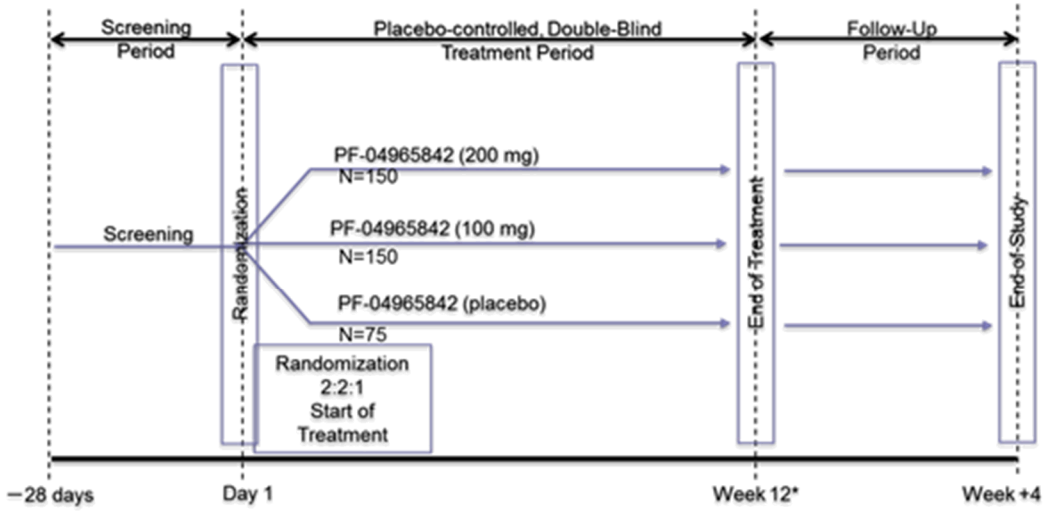
- A total of 44 (16.5%) subjects permanently discontinued due to TEAEs and 4 (1.5%) subjects temporarily discontinued due to TEAEs.

Appendix 2.3. Study B7451012

A Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center study to evaluate the efficacy and safety of abrocitinib monotherapy in subjects aged 12 years and older, with moderate to severe atopic dermatitis (Study B7451012 Clinical Study Report)

Abrocitinib was well tolerated and any identified safety or tolerability concerns were manageable.

Figure 26. Design Schematic of Study B7451012



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

Subject disposition:

A total of 553 subjects were screened; 387 subjects were randomized to study treatment. Of the 387 subjects randomized, 54 (14.0%) subjects discontinued and 333 (86.0%) completed the treatment. The main reasons for discontinuations (>5%) from study were AEs.

Safety Results:

- The majority of TEAEs were mild or moderate in severity; the incidence of severe TEAEs was lower in the abrocitinib treatment groups compared with the placebo group. The most frequently (>5%) reported TEAEs were nausea, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, headache, and dermatitis atopic.

- There were no deaths in this study.

- The incidence of treatment-emergent SAEs was similar between abrocitinib treatment groups (3.2% in both groups) and the placebo group (3.9%). Serious TEAEs that occurred in more than

1 subject included asthma (2 subjects in abrocitinib 200 mg QD group) and appendicitis one subject in the placebo and one subject in abrocitinib 100 mg QD group).

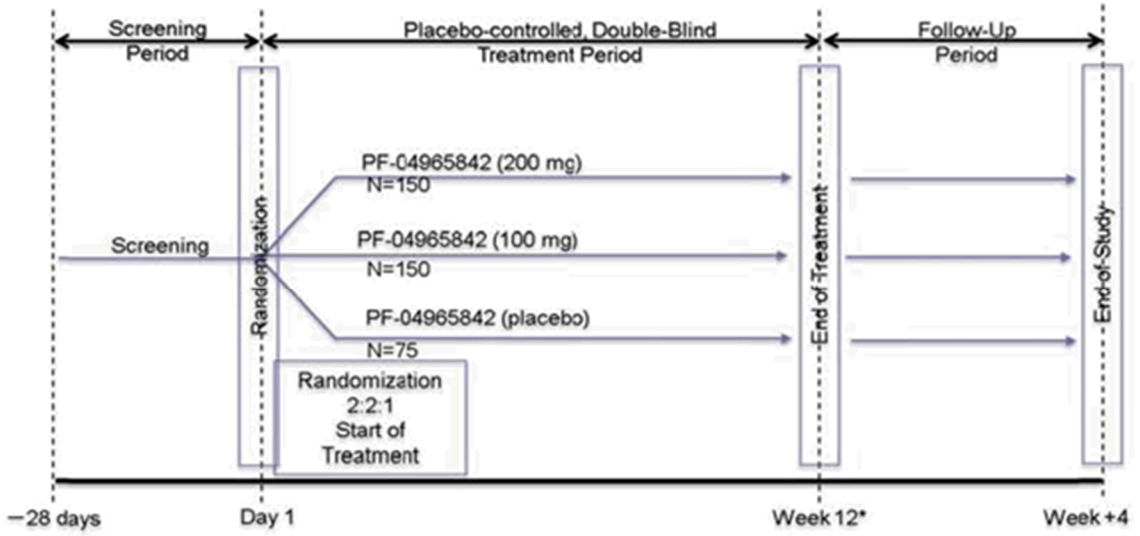
- A total of 24 (6.2%) subjects permanently discontinued due to TEAEs and 15 (3.9%) subjects temporarily discontinued due to TEAEs.

Appendix 2.4. Study B7451013

A Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center study to evaluate the efficacy and safety of abrocitinib monotherapy in subjects aged 12 years and older, with moderate to severe atopic dermatitis (Study B7451013 Clinical Study Report)

Abrocitinib was well tolerated and any identified safety or tolerability concerns were manageable.

Figure 27. Design Schematic of Study B7451013



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

Subject disposition:

A total of 554 subjects were screened; 391 subjects were randomized to study treatment. Of the 391 subjects randomized, 61 (15.6%) subjects discontinued and 330 (84.4%) completed the treatment. The main reasons for discontinuations from study were AEs, lack of efficacy, and withdrawal by subject.

Safety Results:

- The majority of TEAEs were mild or moderate in severity; the incidence of severe TEAEs was similar between the abrocitinib treatment groups and the placebo group; fewer than 10% of subjects reported severe TEAEs in any treatment group The most frequently (>5%) reported

TEAEs were nausea, vomiting, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, headache, acne, and dermatitis atopic.

- There was one death in this study. A brief narrative is provided in section 2.1.2.
- The incidence of treatment-emergent SAEs was similar across treatment groups (1.3%, 3.2%, and 1.3% in the abrocitinib 200 mg QD, abrocitinib 100 mg QD, and placebo groups, respectively). No preferred term occurred in more than 1 subject and Infections and infestations was the only SOC with more than 1 event.
- A total of 21 (5.4%) subjects permanently discontinued due to TEAEs and 15 (3.8%) subjects temporarily discontinued due to TEAEs.

Japanese population

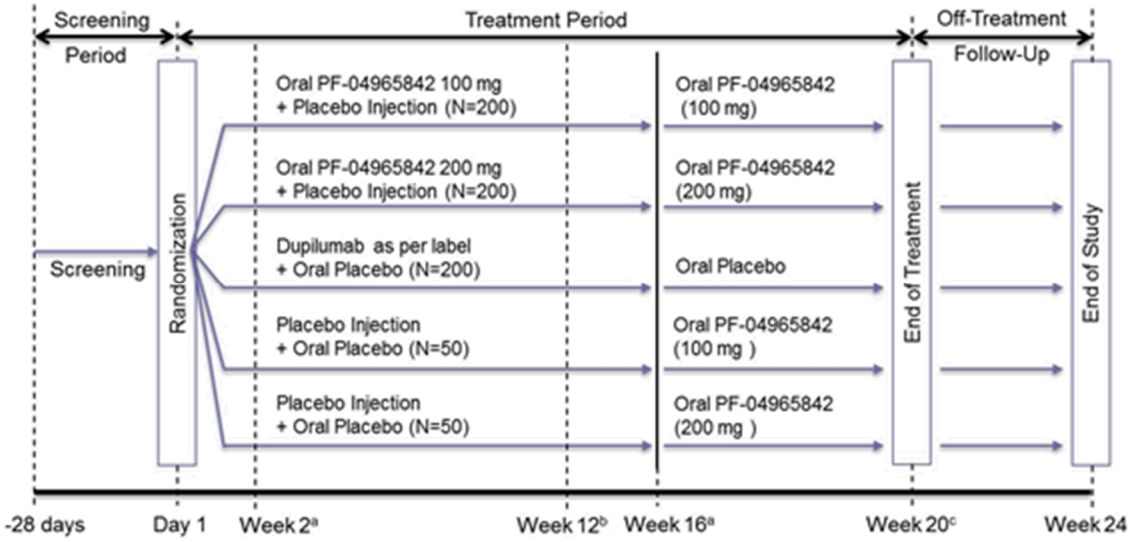
- The numbers of subjects with TEAEs are, 9 (60.0%) of 15 subjects in the abrocitinib 100 mg QD group, 11 (50%) of 22 subjects in the abrocitinib 200 mg QD group, and 1 (14.3%) of 7 subjects in the placebo group. All TEAEs were mild or moderate in severity; no severe TEAE was reported in all treatment groups.
- The most frequently (>5%) reported TEAEs were herpes simplex (2 subjects each in the abrocitinib 100 mg and 200 QD groups), nasopharyngitis (3 subjects in the 100 mg group and 1 subject in the 200 mg QD group), nausea (1 subject in the abrocitinib 100 mg QD group and 2 subjects in the abrocitinib 200 mg QD group) , and acne (3 subjects in the abrocitinib 200 mg QD group).
- There was no death in Japanese population.
- There is no SAE in in all treatment groups. 1 subject in the abrocitinib 200 QD treatment group was permanently discontinued due to TEAEs (palpitations, nausea, chills, and headache). There is no subject temporarily discontinued due to TEAEs.

Appendix 2.5. Study B7451029

A Phase 3 randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel group, multi-center study investigating the efficacy and safety of abrocitinib and dupilumab in comparison with placebo in adult subjects on background topical therapy, with moderate to severe atopic dermatitis (Study B7451029 Clinical Study Report, Primary Completion Date 27 December 2019)

- Abrocitinib was well tolerated. The observed safety events were consistent with those seen in other abrocitinib studies.

Figure 28. Design Schematic of Study B7451029



a At Week 2 and Week 16, key secondary endpoints are measured.
b At Week 12, primary endpoints are measured.
c At Week 20, eligible subjects will enter the B7451015 long-term extension study; ineligible subjects will instead enter the 4-week off-treatment follow-up period in B7451029.
Note: Standardized background topical therapy must be used as per protocol guidelines throughout the study.

Subject disposition:

A total of 1234 subjects were screened; 837 subjects were randomized to study treatment. Of the 837 subjects randomized, 72 (8.6%) subjects discontinued and 765 (91.3%) are ongoing. The main reasons for discontinuations from study were AEs and withdrawal by subject.

Safety Results:

- The majority of TEAEs were mild or moderate in severity; the incidence of severe TEAEs was low and similar between all treatment groups. The most frequently (>5%) reported TEAEs were nausea, conjunctivitis, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, headache, and acne.

- No deaths were reported during the first 16 weeks of the study. There was one death after the primary completion date. A brief narrative is provided in section 2.1.2.

- The incidence of treatment-emergent SAEs was highest in the placebo group (3.8%); followed by abrocitinib 100 mg group (2.5%) and was similar in abrocitinib 200 mg group and the dupilumab group (0.9% and 0.8%, respectively).

- A total of 30 (3.6%) subjects permanently discontinued due to TEAEs and 45 (5.4%) subjects temporarily discontinued due to TEAEs.

Japanese population

- The numbers of subjects with TEAEs are, 12 (63.2%) of 19 subjects in the abrocitinib 100 mg group, 21 (84.0%) of 25 subjects in the abrocitinib 200 mg group, 12 (57.1%) of 21 in the duplimab group, and 5 (45.5%) of 11 subjects in the placebo group. All TEAEs were mild or moderate in severity; no severe TEAE reported in all treatment groups.

- The most frequently (>5%) reported TEAEs were nasopharyngitis (2, 4, 6, and 1 subjects in abrocitnib 100 mg, abrocitinib 200 mg, dupilumab and placebo groups, respectively), acne (1, 6 and 2 subjects in the abrocitinib 100 mg, abrocitinib 200 mg and dupilumab groups, respectively), nausea (1 and 5 subjects in the abrocitonib 100 mg and abrocitonib 200 mg groups, respectively), herpes simplex (1 and 3 in the abrocitonib 100 mg and abrocitonib 200 mg groups, erspectively), and headache (3 and 1 subjects in the abrocitinib 200 mg and placebo groups).

- No deaths were reported during the first 16 weeks of the study in Japnese poputation.

- There is no SAE in all treatment groups

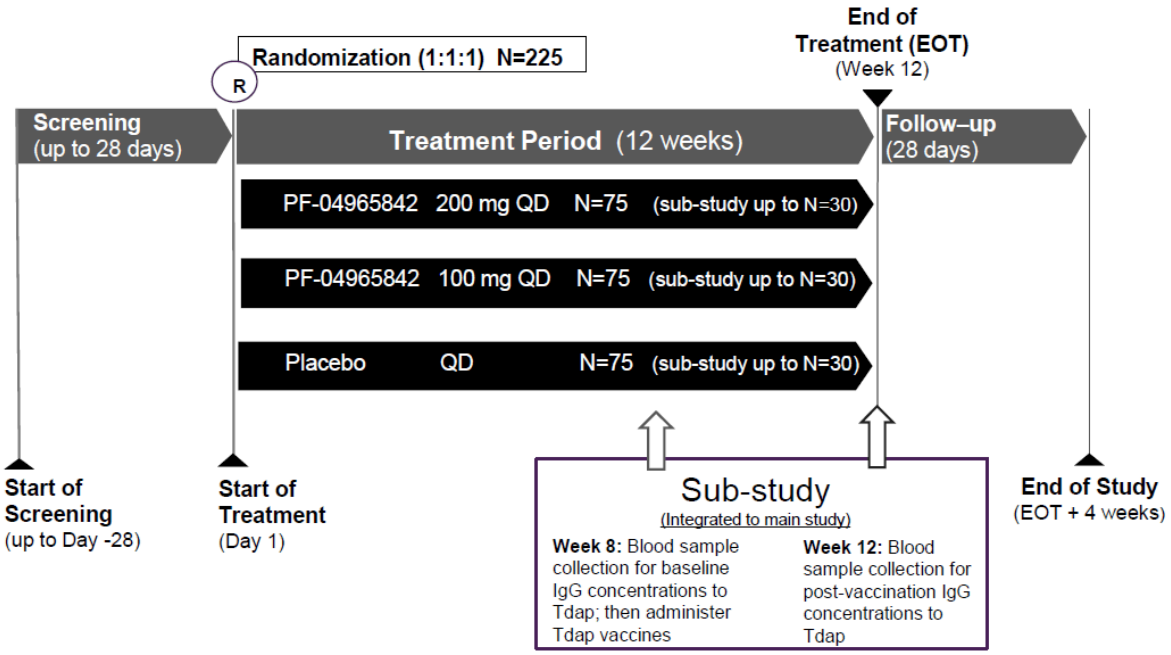
- A total of 4 subjects permanently discontinued due to TEAEs (3 subjects in the abrocitinib 200 mg group: 1 subject with alanine aminotransferase increased and aspartate aminotransferase increased, 1 subject with nausea and 1 subject with schizophrenia; and 1 subject in the dupilumab group with hepatic function abnormal). One subject each in the abrocitinib treatment groups (chest pain and nausea in the 100 mg and 200 mg group, respectively) temporarily discontinued due to TEAEs.

Appendix 2.6. Study B7451036

A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study investigating the efficacy and safety of PF-04965842 co-administered with background medicated topical therapy in adolescent participants 12 to <18 years of age with moderate-to-severe atopic dermatitis (Study B7451036 Clinical Study Report)

- Abrocitinib was well tolerated. The observed safety events were consistent with those seen in other abrocitinib studies.

Figure 29. Design Schematic of Study B7451036



Subject disposition:

A total of 408 subjects were screened; 287 subjects were randomized to study treatment. Of the 287 subjects randomized, 2 participants randomized to abrocitinib 200 mg group were not treated and 12 (4.2%) subjects discontinued. The main reasons for discontinuations from study were AEs and lost to follow-up.

Safety Results:

- The majority of all-causality TEAEs were mild or moderate except 2 participants each in the abrocitinib 200 mg group and the placebo group reported severe all-causality TEAEs. The most frequently (>5%) reported TEAEs were nausea, vomiting, folliculitis, nasopharyngitis, pharyngitis, upper respiratory tract infection, dizziness, headache, and acne.

- No deaths were reported in this study.

- Three participants reported SAEs (2 subjects in the placebo group and 1 subject in the abrocitinib 200 mg group.

- The proportion of participants discontinuing from the study due to TEAEs was low and similar across the treatment groups. A total of 12 subjects temporarily discontinued due to TEAEs.

Japanese population

- The numbers of subjects with TEAEs are 7 (77.8%) of 9 subjects in the abrocitinib 100 mg group, 6 (66.7%) of 9 subjects in the abrocitinib 200 mg group, and 4 (50.0%) of 8 subjects in the

placebo group. All TEAEs were mild or moderate; no severe TEAE reported in all treatment groups.

- The TEAEs reported by more than 1 subject were nausea (3 subjects in the abrocitonib 100 mg group and 4 subjects in the abrocitonib 200 mg group), acne (2 subjects s in the abrocitonib 100 mg group and 1 subject in the abrocitonib 200 mg group), gastroenteritis (1 subject each in the abrocitonib treatment groups), nasopharyngitis (1 subject each in the abrocitonib 100 mg and the placebo groups), and pharyngitis (1 subject each in abrocitonib 100 mg and the placebo groups).

- No deaths were reported in Japanese population.

- No SAEs were reported in this study.

- One subject in the placebo group discontinued from the study due to TEAE (wound abscess). Two subjects in the abrocitinib treatment groups were temporarily discontinued due to TEAEs (liver function test abnormal in the 100 mg group and urticaria in the 200 mg group).

Appendix 3. Phase 1 Abrocitinib Clinical Studies

Appendix 3.1. Summary of Phase 1 Abrocitinib Clinical Studies（Except for B7451028）

Fifteen (15) Phase 1 studies have been completed. A total of 268 subjects were exposed in a single-dose study or study period and 122 were exposed in a multiple-dose period; some subjects participated in both a single-dose and multiple dose period. These studies included healthy volunteers, subjects with renal impairment, and subjects with hepatic impairment. Most subjects exposed to abrocitinib were male (86.6% in single-dose and 80.3% in multiple-dose studies or study periods) and the median age was 39.0 in subjects exposed to a single-dose and 37.0 in those exposed to multiple-doses (median range 29.0 to 51.5 in single-dose and 30.0 to 44.0 in multiple-dose). These study participants did not have AD.

In the single dose studies or study periods, the doses ranged from 10 mg to 800 mg.

- The most frequently reported TEAEs in the abrocitinib group were nausea (14.6%), dizziness (5.2%), and headache (16.0%).
- There were no SAEs reported in the single dose periods.
- AEs leading to discontinuation were atrioventricular block second degree and vomiting, occurring in 1 subject each.
- In the 2 Phase 1 studies examining abrocitinib exposure in the fed and fasted state, B7451004 and B7451032, while the number of subjects and events were small, nausea occurred only in subjects while they were in a fasted period.

Study B7451004			
Event	**Abrocitinib 4 × 100 mg Tablet (Fasted) (N = 12)**	**Abrocitinib 400 mg Oral Suspension (Fasted) (N = 11)**	**Abrocitinib 4 × 100 mg Tablet (Fed) (N = 12)**
Nausea, n	2	2	0

Study B7451032				
Event	**Abrocitinib 2 x 100 mg Phase 3 Tablet (Fast) (N = 16)**	**Abrocitinib 200 mg Commercial Tablet (Fast) (N = 15)**	**Abrocitinib 200 mg Variant Tablet (Fast) (N = 15)**	**Abrocitinib 200 mg Commercial Tablet (Fed) (N = 15)**
Part A				
Nausea, n	1	1	0	0
Part B				
	2 x 100 mg Phase 3 Tablet (Fast) (N = 30)		**200 mg Commercial Tablet (Fast) (N = 30)**	
Nausea, n	5		8	

In the multiple dose studies or study periods, the doses were 10 mg QD, 30 mg QD, 100 mg QD, 400 mg QD, 200 mg BID, and 400 mg followed by 200 mg. The dosing periods ranged from 2 to 11 days.

- The most frequently reported TEAEs in the abrocitinib group were diarrhea (10.7%), nausea (15.6%), and headache (18.9%).
- There were no SAEs reported in the multiple-dose periods.
- AEs leading to discontinuation were vomiting, respiratory syncytial virus infection, and presyncope, occurring in 1 subject each.

Safety data from the highest dose groups (single dose of 800 mg; multiple doses of 400 mg QD or 200 mg BID) are discussed further in the Overdose section (Section 5.5).

Tables Supporting Section in Module 5.3.5.3 SCS phase I Studies Pool	
P1P.14.1.1.1	Number of Subjects Exposed to Any Dose of Abrocitinib or Placebo in the Atopic Dermatitis Phase 1 Program
P1P.14.1.2.1	Demographics of Subjects Exposed in Studies with Single-Dose of Abrocitinib or Placebo in the Atopic Dermatitis Phase 1 Program
P1P.14.3.1.2.1.2	Treatment Emergent Adverse Events in Subjects Exposed in Studies with Multiple-Dose of Abrocitinib or Placebo in the Atopic Dermatitis Phase 1 Program
P1P.14.1.2.2	Demographics of Subjects Exposed in Studies with Multiple-Dose of Abrocitinib or Placebo in the Atopic Dermatitis Phase 1 Program
P1P.14.3.1.2.2.2	Serious Adverse Events in Subjects Exposed in Studies with Multiple-Dose of Abrocitinib or Placebo in the Atopic Dermatitis Phase 1 Program
P1P.14.3.1.2.1.1	Treatment Emergent Adverse Events in Subjects Exposed in Studies with Single-Dose of Abrocitinib or Placebo in the Atopic Dermatitis Phase 1Program
P1P.14.3.1.2.2.1	Serious Adverse Events in Subjects Exposed in Studies with Single-Dose of Abrocitinib or Placebo in the Atopic Dermatitis Phase 1 Program
P1P.14.3.1.2.3.1	Treatment Emergent Adverse Events Leading to Discontinuation in Subjects Exposed in Studies with Single-Dose of Abrocitinib or Placebo in the Atopic Dermatitis Phase 1 Program
P1P.14.3.1.2.3.2	Treatment Emergent Adverse Events Leading to Discontinuation in Subjects Exposed in Studies with Multiple-Dose of Abrocitinib or Placebo in the Atopic Dermatitis Phase 1 Program

Appendix 3.2. Overview of Phase 1 Abrocitinib Clinical Studies

Study Number	Study Design	Treatment/Duration	Planned/Actual Number of Subjects	Summary of Safety Results
B7451001	Phase 1, within cohort, randomized, double blind, third-party open, placebo-controlled, single-	Single ascending dose: 1-day dosing, 7-day follow-up: 3, 10, 30, 100, 200, 400, 800 mg doses	Planned: 8/dose group: 6 active, 2 placebo	Most of the TEAEs were mild in severity. There were no deaths, SAEs,

Appendix 3.2. Overview of Phase 1 Abrocitinib Clinical Studies

Study Number	Study Design	Treatment/Duration	Planned/Actual Number of Subjects	Summary of Safety Results
	and multiple dose escalation, parallel group study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of abrocitinib in healthy Western and Japanese subjects	Multiple ascending dose: 10-day dosing, 18 days follow-up 30, 100, 200 mg QD 100, 200 mg BID	Actual: 79 randomized, 68 completed	severe AEs, and temporary discontinuations or dose reductions due to AEs reported in this study. Four subjects discontinued treatment due to AEs.
B7451004	Phase 1, open label, single-dose 3-way crossover study to evaluate the bioavailability of a solid dose formulation of abrocitinib relative to a suspension formulation under fasting conditions and the effect of food on the bioavailability of the solid dosage formulation of abrocitinib in healthy subjects	4 × 100 mg abrocitinib tablets fed/fasted 400 mg oral suspension fasted 3 single doses with a 3-day washout between doses	Planned: 12, 2/sequence Actual: 11 completed, 1 discontinued	The majority of TEAEs were mild or moderate in severity. There were no deaths, SAEs, severe AEs, dose reductions or temporary discontinuations due to AEs during the study.
B7451008	Phase 1 open-label, nonrandomized, 2-period, fixed sequence study to investigate the absorption, metabolism and excretion of [^{14}C-abrocitinib] and to assess the absolute bioavailability and fraction absorbed of abrocitinib in healthy male subjects using a ^{14}C-microtracer approach	Regimen A: Oral unabeled abrocitinib 200 mg /oral dose of ^{14}C-abrocitinib 80 µg administered at the same time (no more than 5 minutes apart), with the unlabeled oral dose being administered before the labeled oral dose. Regimen B: Oral unlabeled abrocitinib 200 mg /IV dose of ^{14}C-abrocitinib 80 µg with the labeled dose administered as an infusion over approximately	Planned: 6 Actual: 5 completed, 1 discontinued	All of the all-causality and treatment-related TEAEs were considered mild in severity. No deaths, SAEs, severe AEs, discontinuations from the study or study treatment due to AEs, temporary discontinuations or dose reductions due to AEs and medication errors were reported during the study.

Appendix 3.2. Overview of Phase 1 Abrocitinib Clinical Studies

Study Number	Study Design	Treatment/Duration	Planned/Actual Number of Subjects	Summary of Safety Results
		5 minutes starting at approximately 1 hour after the unlabeled oral dose Both doses given in fasted condition, sampling occurred at time 0 up to 96 hours after dosing, with at least a 10-day washout between doses		
B7451016	Phase 1 randomized, open-label 2-way crossover study to estimate the effect of multiple-dose abrocitinib on the pharmacokinetics of single-dose oral contraceptive steroids in healthy female subjects	Treatment A: single dose OC Treatment B: 9 days 200 mg abrocitinib QD, then 1 further dose active + 1 dose OC	Planned: 16 Actual: 14 completed, 3 discontinued	The majority of TEAEs were mild in severity. There were no deaths, SAEs, severe AEs, dose reductions or temporary discontinuations due to AEs, or medication errors during the study. One subject discontinued treatment due to AEs.
B7451017	A Phase 1, open-label, randomized, fixed-sequence, parallel-cohort study to estimate the effect of fluvoxamine (a strong CYP2C19 and moderate CYP3A inhibitor) or fluconazole (a strong CYP2C19, moderate CYP2C9 and CYP3A inhibitor), on the pharmacokinetics, safety and tolerability of a single dose of abrocitinib in healthy subjects	In Period 1: single oral dose of 100 mg abrocitinib tablet. (Treatment A). In Period 2: •Cohort 1: fluvoxamine (immediate release tablet 50 mg) QD for 9 consecutive days; on Day 8 a single oral dose of 100 mg abrocitinib approximately 3 hours after fluvoxamine administration. (Treatment B). •Cohort 2: fluconazole capsule(s) QD for	Planned: 24 Actual: 24	All TEAEs were mild to moderate in severity. There were no deaths, SAEs, severe AEs, permanent discontinuations, dose reductions or temporary discontinuations due to AEs during the study.

Appendix 3.2. Overview of Phase 1 Abrocitinib Clinical Studies

Study Number	Study Design	Treatment/Duration	Planned/Actual Number of Subjects	Summary of Safety Results
		7 consecutive days (400 mg on Day 1 and 200 mg on Days 2-7 in Period 2); on Day 5, single oral dose of 100 mg abrocitinib approximately 1 hour after fluconazole administration. (Treatment C).		
B7451019	A Phase 1, open-label, fixed-sequence study to estimate the effect of repeat dose rifampin, a CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, and CYP2B6 inducer, on the pharmacokinetics of abrocitinib in healthy subjects	Period 1: abrocitinib 200 mg (single dose) Period 2: Rifampin 600 mg QD on Days 1 through 8; single dose of abrocitinib 200 mg at 1 hour postrifampin Day 8 dose.	Planned: 12 Actual: 12	The majority of TEAEs were mild in severity. There were no deaths, SAEs, severe AEs, permanent discontinuations, dose reductions or temporary discontinuations due to AEs during the study
B7451020	A Phase 1, nonrandomized, open-label, single-dose study to compare the pharmacokinetics, safety and tolerability of abrocitinib in adult subjects with mild and moderate hepatic impairment relative to subjects with normal hepatic function	Single 200 mg oral dose	Planned: 24 Actual: 24	The majority of TEAEs were mild in severity. There were no deaths, SAEs, severe AEs, permanent discontinuations due to AEs, or medication errors during the study
B7451021	A Phase 1, nonrandomized, open-label, single-dose study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of abrocitinib in subjects with renal impairment and in	Single 200 mg oral dose Cohort 1: No renal impairment Cohort 2: severe renal impairment Cohort 3: moderate renal impairment	Cohort 1 Planned: 6 Actual: 8 Cohort 2 Planned: 6 Actual: 8 Cohort 3 Planned: 6 Actual: 7	The majority of TEAEs were mild in severity. There were no deaths, SAEs, severe AEs, or permanent discontinuations due to AEs during the study

Appendix 3.2. Overview of Phase 1 Abrocitinib Clinical Studies

Study Number	Study Design	Treatment/Duration	Planned/Actual Number of Subjects	Summary of Safety Results
	healthy subjects with normal renal function			
B7451022	A Phase 1, randomized, 2-way crossover, multiple dose, open label study of the effect of abrocitinib on midazolam pharmacokinetics in healthy subjects	Treatment A: single-dose midazolam (2 mg oral solution) Treatment B: abrocitinib 200 mg QD Days 1-7, midazolam 2 mg oral solution on Days 2 and 7 within 5 minutes after abrocitinib dosing	Planned: 24 Actual: 24 completed, 1 discontinued	Most of the TEAEs were mild in severity. There were no deaths, SAEs, severe AEs, temporary discontinuations or dose reductions due to AEs reported during the study. One subject discontinued treatment due to AEs during treatment with midazolam 2 mg alone.
B7451026	A Phase 1, randomized, 2-way crossover, single dose, open label study to estimate the effect of abrocitinib on dabigatran (a sensitive Pgp probe substrate) pharmacokinetics in healthy subjects	Treatment A: Single-dose 75 mg dabigatran + single-dose 200 mg abrocitinib taken within 5 minutes of dabigatran. Treatment B: Single-dose 75 mg dabigatran.	Planned: 20 Actual: 20	The majority of TEAEs were mild in severity. There were no deaths, SAEs, severe AEs, permanent discontinuations, dose reductions or temporary discontinuations due to AEs during the study
B7451027	A Phase 1, randomized, placebo- and positive-controlled crossover study to determine the effect of single-dose abrocitinib on QTc interval in healthy subjects	Single dose: Abrocitinib 600 mg Moxifloxacin 400 mg Placebo	Planned: 36 Actual: 36	The majority of TEAEs were mild in severity. There were more all causality and treatment-related AEs reported by participants after receiving abrocitinib 600 mg than after receiving moxifloxacin 400 mg or placebo. No deaths, SAEs, discontinuations from the study or

Appendix 3.2. Overview of Phase 1 Abrocitinib Clinical Studies

Study Number	Study Design	Treatment/Duration	Planned/Actual Number of Subjects	Summary of Safety Results
				study treatment due to AEs, temporary discontinuations or dose reductions due to AEs and medication errors were reported during the study.
B7451028	A Phase 1, open-label, single-arm, single dose and multiple doses study to assess pharmacokinetics, safety and tolerability of PF-04965842 in Chinese healthy participants	Single dose: Day 1 Multiple dose: Day 3-8	Planned: 12 Actual: 12	Most of the TEAEs were mild in severity. There were no deaths, SAEs, or temporary discontinuations due to AEs during the study. One subject with severe AE which was resolved and was considered as not related to the study treatments.
B7451032	A Phase 1, open label, single-dose, crossover study to evaluate the bioequivalence of a commercial tablet formulation of abrocitinib relative to the Phase III tablet formulation under fasting conditions and the effect of food on the relative bioavailability of the commercial tablet formulation in healthy participants	Part A: single 200 mg commercial tablet formulation, single 200 mg Phase 3 tablet formulation, single 200 mg variant tablet formulation with a slower dissolution rate Part B: single 200 mg commercial tablet formulation, single 200 mg Phase 3 tablet formulation	Part A Planned: 16 Actual: 15 completed, 1 discontinued Part B Planned: 30 Actual: 29 completed, 1 discontinued	Most of the TEAEs were mild in severity. There were no deaths, SAEs, severe AEs, discontinuations from study or study treatment due to AEs, temporary discontinuations or dose reductions due to AEs reported during the study.
B7451033	A Phase 1, randomized, 2-way crossover, multiple dose, open-label study to estimate the effect of abrocitinib on rosuvastatin (a sensitive BCRP and OAT3 substrate)	Treatment A: single oral 10 mg rosuvastatin dose Treatment B: abrocitinib 200 mg tablet QD for 3 days with single oral administration of rosuvastatin 10 mg	Planned: 12 Actual: 12	Most of the TEAEs were mild in severity. There were no deaths, SAEs, severe AEs, discontinuations from study or study treatment due to

Appendix 3.2. Overview of Phase 1 Abrocitinib Clinical Studies

Study Number	Study Design	Treatment/Duration	Planned/Actual Number of Subjects	Summary of Safety Results
	pharmacokinetics in healthy participants	tablet on Day 1 within 5 minutes after abrocitinib dosing.		AEs, temporary discontinuations or dose reductions due to AEs reported during the study.
B7451034	A Phase 1, randomized, 2-way crossover, open label study to estimate the effect of abrocitinib on MATE1/2K activity, using metformin as a probe, in healthy participants	Treatment A: Single oral dose of 500 mg metformin on Day 1 Treatment B: Concomitant single oral administration of metformin 500 mg on Day 1 and oral administration of abrocitinib 200 mg QD on Days 1-2	Planned: 12 Actual: 12	Most of the TEAEs were mild in severity. There were no deaths, SAEs, severe AEs, discontinuations from study or study treatment due to AEs, temporary discontinuations or dose reductions due to AEs reported during the study.
B7451043	A Phase 1, open label, fixed sequence study to assess single dose and multiple dose pharmacokinetics of abrocitinib and its metabolites, and the effect of repeat dose probenecid on the single dose pharmacokinetics of abrocitinib and its metabolites in healthy participants	Period 1 Day 1: abrocitinib 200 mg SD Period 2 Days 1-4 abrocitinib 200 mg QD Period 3 Day 2: abrocitinib 200 mg SD Period 3 Days 1-3: probenecid 1000 mg BID.	Planned: 12 Actual: 12	All of the TEAEs were mild in severity. There were no deaths, SAEs, severe AEs, discontinuations due to AEs, temporary discontinuations or dose reductions due to AEs reported during the study.

Appendix 4. Brief Serious Adverse Events Narratives for Japanese Subjects

B7451029 試験

被験者番号：10109004（男性，28 歳，アジア人）

重篤な有害事象基本語	感染性腸炎
投与群	アブロシチニブ 100 mg 1 日 1 回（QD）
経過・処置	本被験者は日本から治験に参加した。2008 年 2 月 1 日にアトピー性皮膚炎（AD）と診断を受け，2019 年 4 月 10 日（第 1 日）から 2019 年 8 月 10 日（第 123 日）までアブロシチニブ 100 mg QD の経口投与を受けた。 第 121 日，被験者は腹痛，下痢および発熱（体温 40.3°C）のため近医を受診した。血液検査，胸部レントゲン，心電図，超音波検査，コンピューター断層撮影を実施したが器質的異常は認められず，第 120 日に発現した臨床経過および自覚症状から，重篤な有害事象である感染性腸炎と診断された。治験責任医師は本事象を中等度と判定した。第 121 日，被験者は入院し，点滴による補液と抗生物質の投与を受けた。絶食下で持続点滴を開始した。入院中，発熱に対してジクロフェナクナトリウム坐剤が投与された（第 121 日）。さらに第 121～126 日にメシル酸パズフロキサシン点滴静注，第 122～129 日に酪酸菌（ミヤ BM）およびレバミピドの投与を受けた。第 124 日，被験者は感染性腸炎について治験実施医療機関に報告し，治験責任医師は被験者の安全を確保するため，被験者に治験薬の服用中止を指示した。また，被験者は下痢症状のみが持続していると治験実施医療機関に報告した。治験薬の投与は本事象により中止となり，最終投与日は 2019 年 8 月 10 日（第 123 日）であった。感染性腸炎の推定原因はウイルス性または細菌性感染であったと報告された。2019 年 8 月 13 日（第 126 日）に下痢症状が認められなくなり，食事を開始した。第 127～129 日にレボフロキサシン水和物が投与された。2019 年 8 月 16 日（第 129 日）に，被験者は感染性腸炎から回復し，退院した。 治験責任医師の見解では，感染性腸炎の事象は治験薬，併用薬、または治験手順と関連なしで，一過性の事象によるという判断であった。治験依頼者は治験責任医師に同意した。 本事象は判定のために評価判定委員会に提出され，日和見感染の基準を満たしていないことが確認された。
死因	該当なし
因果関係（治験責任医師の見解）	治験薬（アブロシチニブ）と関連なし
因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬（アブロシチニブ）と関連なし
病歴	なし
併用薬	オロパタジン塩酸塩，酪酸ヒドロコルチゾン（0.1%），ヘパリン類似物質，ジクロフェナクナトリウム，パズフロキサシンメシル酸塩，酪酸菌，レバミピド，レボフロキサシン水和物

B7451015 試験

被験者番号：14805001（男性，24 歳，アジア人）

重篤な有害事象基本語	肛門膿瘍
投与群	アブロシチニブ 100 mg QD
経過・処置	本被験者は日本から治験に参加した。2014 年 5 月 23 日に AD と診断を受けた。被験者は B7451013 試験で無作為に割り付けられ，2018 年 11 月 12 日（B7451013 試験第 1 日）から 2019 年 2 月 4 日（同第 85 日）までプラセボ QD の投与を受けた。 本被験者は B7451013 試験を完了し，B7451015 継続投与試験のアブロシチニブ 100 mg QD 投与に盲検下で割り付けられた。2019 年 2 月 5 日（B7451015 試験第 1 日）に治験薬の投与を開始した。 B7451015 試験第 133 日，肛門周囲痛が発現し，被験者は入院した。肛門膿瘍と診断された。治験責任医師は本事象を中等度と判定した。 B7451015 試験第 133～138 日に，ジクロフェナクナトリウム，ヒドロコルチゾン・フラジオマイシン配合剤（ヘモレックス軟膏）およびヒドロコルチゾン（ポステリザン F）が投与された。肛門膿瘍の治療のため，B7451015 試験第 134～138 日に，セフォチアム塩酸塩，レボフロキサシン水和物，ロキソプロフェンナトリウム水和物およびナイロジン注射剤を投与したが，疼痛が強く歩行困難であった。抗生剤投与にもかかわらず疼痛が増悪しており，症状が改善しないため，他院を紹介された。B7451015 試験第 140 日に，痔瘻に伴う III BA 型の肛門周囲膿瘍のため，他院に入院した。同日，被験者は脊椎麻酔下で肛門周囲膿瘍の切開およびドレナージを受けた。B7451015 試験第 140 日，ブピバカイン塩酸塩水和物，カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物，エフェドリン塩酸塩，フルルビプロフェンアキセチル，リドカイン，ミダゾラム，ナイロジン注射剤，ペンタゾシン，プロポフォール，リドカイン塩酸塩一水和物，トラネキサム酸およびブドウ糖加酢酸リンゲル液（ヴィーン D 輸液）が投与された。B7451015 試験第 140～142 日にブドウ糖-電解質液（ソルデム 1）およびファモチジン，同第 140～143 日にセフメタゾールナトリウム，同 141 日にフルルビプロフェンアキセチルが投与された。 B7451015 試験第 141～146 日に白糖・ポビドンヨード配合剤（スクロードパスタ）が投与された。2019 年 6 月 30 日（B7451015 試験第 146 日）に，被験者は退院した。 2019 年 7 月 23 日（B7451015 試験第 169 日）に肛門膿瘍により治験薬の服用を一時中止と判断されたが，再開することはなく，2019 年 7 月 22 日（B7451015 試験第 168 日）を最終投与として，投与中止となった。 2019 年 8 月 7 日（B7451015 試験第 184 日），予定されていた再発予防手術のため，被験者は再入院した。B7451015 試験第 184～187 日にソルデム 1 が投与された。B7451015 試験第 184～202 日に芎帰膠艾湯およびロキソプロフェンナトリウム水和物が， B7451015 試験第 184 日からヘモナーゼ錠およびポステリザン（大腸菌・ヒドロコルチゾン）が使用された。B7451015 試験第 185 日に，痔瘻に対する括約筋温存根治手術が施行された。肛門膿瘍の治療のため，B7451015 試験第 185 日にブピバカイン塩酸塩水和物，リドカイン塩酸塩一水和物，ミダゾラム，ペンタゾシン，プロポフォールおよびヴィーン D 輸

	液を，同第 185～186 日にフルルビプロフェンアキセチルを，同第 185～187 日にセフメタゾールナトリウムを投与された。2019 年 8 月 11 日（B7451015 試験第 188 日）に，被験者は安定した状態で退院し，2019 年 8 月 26 日（B7451015 試験第 203 日）に，肛門膿瘍から回復した。 2019 年 8 月 29 日（B7451015 試験第 206 日）に，肛門膿瘍により被験者は治験を中止した。 治験責任医師の見解では，肛門膿瘍は治験薬，併用薬または治験手順と関連なしであった。肛門膿瘍は不潔部位の感染であり，偶発的要因と判断された。治験依頼者は肛門膿瘍の事象が治験薬，併用薬または治験手順と関連するという合理的な可能性がなく，併発症であったため治験責任医師に同意した。
死因	該当なし
因果関係（治験責任医師の見解）	治験薬（アブロシチニブ）と関連なし
因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬（アブロシチニブ）と関連なし
病歴	現病歴：喘息，アレルギー性鼻炎 既往歴：虫垂切除
併用薬	白色ワセリン，ヘパリン類似物質，プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル，ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル，プロカテロール塩酸塩水和物，ジクロフェナクナトリウム，ヘモレックス軟膏，ポステリザン F（大腸菌・ヒドロコルチゾン），セフォチアム塩酸塩，レボフロキサシン水和物，ロキソプロフェンナトリウム水和物，ナイロジン注，レバミピド，ブピバカイン塩酸塩水和物，カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物，セフメタゾールナトリウム，エフェドリン塩酸塩，ファモチジン，フルルビプロフェンアキセチル，リドカイン，リドカイン塩酸塩一水和物，ミダゾラム，ペンタゾシン，プロポフォール，トラネキサム酸，ヴィーン D 輸液，ソルデム 1，スクロード・パスタ，セチリジン塩酸塩，シクロスポリン，クロベタゾールプロピオン酸エステル．酸化亜鉛，グリセリン，クエン酸マグネシウム，センノシド A・B カルシウム，ヘモナーゼ錠，芎帰膠艾湯

Appendix 5. Custom MedDRA Query

Appendix 5.1. Herpes Zoster

The herpes zoster CMQ includes the following: Genital herpes zoster, Herpes zoster, Herpes zoster cutaneous disseminated, Herpes zoster disseminated, Herpes zoster infection neurological, Herpes zoster meningitis, Herpes zoster meningoencephalitis, Herpes zoster meningomyelitis, Herpes zoster meningoradiculitis, Herpes zoster necrotising retinopathy, Herpes zoster oticus, Herpes zoster pharyngitis, Ophthalmic herpes zoster, Varicella zoster gastritis, Varicella zoster oesophagitis, Varicella zoster pneumonia, Varicella zoster virus infection

Appendix 5.2. Bacterial Skin Infection (Requiring antibiotic therapy)

All events of potential bacterial skin infection were identified by medical monitor review prior to database lock. Only those with associated antibiotic therapy were included in the analyses.

Appendix 5.3. Hypersensitivity

The hypersensitivity CMQ is derived from Standard MedDRA query for Hypersensitivity, removing events related to background disease. The following were included:

Acute generalised exanthematous pustulosis, Administration site hypersensitivity, Administration site rash, Administration site recall reaction, Allergic eosinophilia, Allergic keratitis, Allergic oedema, Allergic pharyngitis, Allergic reaction to excipient, Allergic respiratory disease, Allergic respiratory symptom, Allergic sinusitis, Allergic stomatitis, Allergic transfusion reaction, Allergy alert test positive, Allergy test positive, Anaphylactic reaction, Anaphylactic shock, Anaphylactoid reaction, Anaphylactoid shock, Anaphylaxis treatment, Angioedema, Antiallergic therapy, Antiendomysial antibody positive, Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis, Application site dermatitis, Application site eczema, Application site hypersensitivity, Application site rash, Application site recall reaction, Application site urticaria, Application site vasculitis, Arthritis allergic, Atopy, Blepharitis allergic, Blood immunoglobulin E abnormal, Blood immunoglobulin E increased, Bromoderma, Bronchospasm, Catheter site rash, Catheter site urticaria, Catheter site vasculitis, Chronic eosinophilic rhinosinusitis, Chronic hyperplastic eosinophilic sinusitis, Circulatory collapse, Circumoral oedema, Circumoral swelling, Conjunctival oedema, Corneal oedema, Cutaneous vasculitis, Dermatitis exfoliative, Dermatitis exfoliative generalized, Dermatitis herpetiformis, Dermatitis psoriasiform, Device allergy, Dialysis membrane reaction, Distributive shock, Documented hypersensitivity to administered product, Drug eruption, Drug hypersensitivity, Drug provocation test, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Encephalitis allergic, Encephalopathy allergic, Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, Epidermal necrosis, Epidermolysis, Epidermolysis bullosa, Epiglottic oedema, Erythema multiforme, Erythema nodosum, Exfoliative rash, Eye allergy, Eye oedema, Eye swelling, Eyelid oedema, Face oedema, Fixed eruption, Giant papillary conjunctivitis, Gingival oedema, Gingival swelling, Gleich's syndrome, Haemorrhagic urticaria, Henoch-Schonlein purpura, Henoch-Schonlein purpura nephritis, Heparin-induced thrombocytopenia, Hereditary angioedema, Hereditary angioedema with C1 esterase inhibitor deficiency, Hypersensitivity, Hypersensitivity myocarditis, Hypersensitivity pneumonitis, Hypersensitivity

vasculitis, Idiopathic urticaria, Immediate post-injection reaction, Immune thrombocytopenic purpura, Immune tolerance induction, Infusion site dermatitis, Infusion site eczema, Infusion site hypersensitivity, Infusion site rash, Infusion site recall reaction, Infusion site urticaria, Infusion site vasculitis, Injection related reaction, Injection site dermatitis, Interstitial granulomatous dermatitis, Intestinal angioedema, Kaposi's varicelliform eruption, Kounis syndrome, Laryngeal oedema, Laryngitis allergic, Laryngospasm, Laryngotracheal oedema, Limbal swelling, Lip oedema, Lip swelling, Mast cell degranulation present, Mouth swelling, Mucocutaneous rash, Nephritis allergic, Nikolsky's sign, Nodular rash, Oculomucocutaneous syndrome, Oculorespiratory syndrome, Oedema mouth, Oral allergy syndrome, Oropharyngeal blistering, Oropharyngeal oedema, Oropharyngeal spasm, Oropharyngeal swelling, Palatal oedema, Palatal swelling, Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis, Palpable purpura, Pathergy reaction, Perioral dermatitis, Periorbital oedema, Periorbital swelling, Pharyngeal oedema, Pharyngeal swelling, Procedural shock, Pruritus allergic, Radioallergosorbent test positive, Rash, Rash erythematous, Rash follicular, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash maculovesicular, Rash morbilliform, Rash neonatal, Rash papulosquamous, Rash pruritic, Rash pustular, Rash rubelliform, Rash scarlatiniform, Rash vesicular, Rhinitis allergic, Scleral oedema, Scleritis allergic, Scrotal eczema, Scrotal oedema, Serum sickness, Serum sickness-like reaction, Shock, Shock symptom, SJS-TEN overlap, Skin necrosis, Skin reaction, Solar urticaria, Stevens-Johnson syndrome, Swelling face, Swelling of eyelid, Swollen tongue, Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema, Therapeutic product cross-reactivity, Tongue oedema, Toxic epidermal necrolysis, Toxic skin eruption, Tracheal oedema, Type I hypersensitivity, Type II hypersensitivity, Type III immune complex mediated reaction, Type IV hypersensitivity reaction, Urticaria, Urticaria cholinergic, Urticaria chronic, Urticaria contact, Urticaria popular, Urticaria physical, Urticaria pigmentosa, Urticaria vesiculosa, Urticarial dermatitis, Urticarial vasculitis, Vaccination site dermatitis, Vaccination site eczema, Vaccination site exfoliation, Vaccination site hypersensitivity, Vaccination site rash, Vaccination site recall reaction, Vaccination site urticaria, Vaccination site vasculitis, Vaccination site vesicles, Vaginal exfoliation, Vaginal ulceration, Vasculitic rash

Appendix 5.4. Growth Disorders

The growth disorder CMQ includes the following: Growth disorder, Growth failure, Growth retardation, body height below normal, body height abnormal, body height decreased.

Appendix 5.5. Fractures

The fracture CMQ includes the following: Atypical fracture, Avulsion fracture, Bone fissure, Bone fragmentation, Comminuted fracture, Complicated fracture, Compression fracture, Fracture, Fracture displacement, Impacted fracture, Jaw fracture, Metaphyseal corner fracture, Multiple fractures, Open fracture, Osteophyte fracture, Osteoporotic fracture, Pathological fracture, Periprosthetic fracture, Pseudofracture, Stress fracture, Subchondral insufficiency fracture, Traumatic fracture, Ankle fracture, Atypical femur fracture, Clavicle fracture, Epiphyseal fracture, Femoral neck fracture, Femur fracture, Fibula fracture, Foot fracture, Forearm fracture, Fracture of clavicle due to birth trauma, Greenstick fracture, Hand fracture, Hip fracture, Humerus fracture, Limb fracture, Lisfranc fracture, Lower limb fracture, Maisonneuve fracture, Osteochondral fracture, Patella fracture, Radius fracture, Scapula fracture, Scapulothoracic dissociation, Tibia fracture, Torus fracture, Ulna fracture, Upper limb fracture, Wrist

fracture, Acetabulum fracture, Ilium fracture, Pelvic fracture, Sacroiliac fracture, Craniofacial fracture, Facial bones fracture, Fractured skull depressed, Skull fracture, Skull fractured base, Cervical vertebral fracture, Chance fracture, Fractured coccyx, Fractured sacrum, Lumbar vertebral fracture, Spinal compression fracture, Spinal fracture, Spinal fusion fracture, Thoracic vertebral fracture, Costal cartilage fracture, Flail chest, Rib fracture, Sternal fracture

Appendix 5.6. Herpes Simplex

The herpes simplex CMQ includes the following: Colitis herpes, Congenital herpes simplex infection, Gastritis herpes, Genital herpes, Genital herpes simplex, Herpeps pharyngitis, Herpes dermatitis, Herpes esophagitis, Herpes sepsis, Herpes simplex, Herpes simplex cervicitis, Herpes simplex colitis, Herpes simplex encephalitis, Herpes simplex espophagitis, Herpes simplex gastritis, Herpes simplex hepatitis, Herpes simplex meningitis, Herpes simplex meningoencephalitis, Herpes simplex meningomyelitis, Herpes simplex necrotising retinopathy, Herpes simplex oesophagitis, Herpes simplex otitis externa, Herpes simplex pharyngitis, Herpes simplex pneumonia, Herpes simplex sepsis, Herpes simplex viraemia, Herpes simplex virus conjunctivitis neonatal, Herpes simplex visceral, Lower respirator tract herpes infection, Menigomyelitis herpes, Meningitis herpes, Meningoencephalitis herpes simplex neonatal, Meningoencephalitis herpetic, Nasal herpes, Neonatal mucocutaneous herpes simplex, Ophthalmic herpes simplex, Oral herpes, Pneumonia herpes viral

Appendix 5.7. Conjuctivitis

The conjuctivitis CMQ includes the following:

Narrow: Conjunctivitis, Conjunctivitis bacterial, Conjunctivitis allergic, Conjunctivitis chlamydial, Conjunctivitis fungal, Conjunctivitis viral, Conjunctivitis tuberculous, Adenoviral conjunctivitis, Giant papillary conjunctivitis, Inclusion conjunctivitis, Noninfective conjunctivitis, Atopic keratoconjunctivitis, Vernal keratoconjunctivitis

Broad includes in addition: Eye irritation, Eye pruritus, Ocular hyperaemia, Lacrimation increased, Conjunctival hyperaemia, Eye discharge, Foreign body sensation in eyes, Photophobia, Dry eye, Xerophthalmia, Blepharitis

Appendix 5.8. GI Perforation

The GI perforation CMQ includes the following: Anal erosion; Anal ulcer; Anal ulcer haemorrhage; Anorectal ulcer; Rectal perforation; Rectal ulcer; Rectal ulcer haemorrhage; Duodenal perforation; Duodenal ulcer; Duodenal ulcer haemorrhage; Duodenal ulcer perforation; Duodenal ulcer perforation, obstructive; Duodenal ulcer, obstructive; Erosive duodenitis; Gastroduodenal ulcer; Helicobacter duodenal ulcer; Ulcerative duodenitis; Gastric perforation; Gastric ulcer; Gastric ulcer haemorrhage; Gastric ulcer haemorrhage, obstructive; Gastric ulcer helicobacter; Gastric ulcer perforation; Gastric ulcer perforation, obstructive; Gastric ulcer, obstructive; Gastritis erosive; Haemorrhagic erosive gastritis; Ulcerative gastritis; Anastomotic erosion; Anastomotic ulcer; Anastomotic ulcer haemorrhage; Anastomotic ulcer perforation; Anastomotic ulcer, obstructive; Cytomegalovirus gastrointestinal ulcer; Diverticular perforation; Gastrointestinal erosion; Gastrointestinal perforation; Gastrointestinal ulcer; Gastrointestinal

ulcer haemorrhage; Gastrointestinal ulcer perforation; Stress ulcer; Upper gastrointestinal perforation; Appendicitis perforated; Ileal perforation; Ileal ulcer; Ileal ulcer perforation; Intestinal perforation; Intestinal ulcer; Intestinal ulcer perforation; Jejunal perforation; Jejunal ulcer; Jejunal ulcer perforation; Large intestinal ulcer; Large intestinal ulcer haemorrhage; Large intestinal ulcer perforation; Large intestine erosion; Large intestine perforation; Lower gastrointestinal perforation; Neonatal intestinal perforation; Procedural intestinal perforation; Small intestinal perforation; Small intestinal ulcer haemorrhage; Small intestinal ulcer perforation; Small intestine ulcer; Acute oesophageal mucosal lesion; Erosive oesophagitis; Necrotising oesophagitis; Oesophageal perforation; Oesophageal rupture; Oesophageal ulcer; Oesophageal ulcer haemorrhage; Oesophageal ulcer perforation; Oesophagitis ulcerative; Peptic ulcer; Peptic ulcer haemorrhage; Peptic ulcer helicobacter; Peptic ulcer perforation; Peptic ulcer perforation, obstructive; Peptic ulcer, obstructive.

8. 参考文献

1 O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plastocity of helper CD4+ T cells. Science. 2010;327:1098-102.

2 Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung D. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad spectrum and targeted therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017;139:S65-S76.

3 Paller AS, Kabashima K, Bieber T. Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: end of the drought? J allergy Clin Immunol. 2017;140:633-43.

4 Klonowska J, Gleń J, Nowicki, et al. New cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis – new therapeutic targets. Int J Mol Sci. 2018;19:3086.

5 ICH Harmonised Tripartite Guideline Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A. October 1994

6 Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. J Allergy Clin Immunol 2010; 125(1):4-13.

7 Borkar DS, Gonzales JA, Tham VM, et al. Association between atopy and herpetic eye disease: results from the pacific ocular inflammation study. JAMA Ophthalmol 2014; 132(3):326-31.

8 Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol 2017; 13(4):234-43.

9 Narla S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and serious cutaneous, multiorgan and systemic infections in US adults. Ann Allergy Asthma Immunol 2018; 120(1):66-72.e11.

10 Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging topical and systemic JAK inhibitors in dermatology. Front Immunol 2019; 10:2847.

11 Boisson-Dupuis S. The monogenic basis of human tuberculosis. Hum Genet 2020; 139(6-7):1001-9.

12 Jindal AK, Suri D, Guleria S, et al. Recurrent Salmonella typhi infection and autoimmunity in a young boy with complete IL-12 receptor ß1 deficiency. J Clin Immunol 2019; 39(4):358-62.

[13] Smith NL, Denning DW. Clinical implications of interferon-y genetic and epigenetic variants. Immunology 2014; 143(4):499-511.

[14] Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA, et al. Infections in dupilumab clinical trials in atopic dermatitis: a comprehensive pooled analysis. Am J Clin Dermatol 2019; 20(3):443-56.

[15] Palmblad J, Nilsson CC, Hoglund P, et al. How we diagnose and treat neutropenia in adults. Expert Rev Hematol 2016; 9(5):479-87.

[16] Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol 2014; 66(10):2675-84.

[17] Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. Arthritis Rheumatol 2017; 69(10):1960-8.

[18] Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. J Allergy Clin Immunol 2009; 124:260-9.

[19] Gao L, Bin L, Rafaels NM, et al. Targeted deep sequencing identifies rare loss-of-function variants in IFNGR1 for risk of atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum. J Allergy Clin Immunol 2015; 136(6):1591-600.

[20] Hoffmeister KM. TPO-logy accepted. Blood 2018; 132(6):555-7.

[21] Kaser A, Brandacher G, Steurer W. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. Blood 2001; 98(9):2720-5.

[22] Saeed I, McLornan D, Harrison CN. Managing side effects of JAK inhibitors for myelofibrosis in clinical practice. Expert Rev Hematol 2017; 10(7):617-25.

[23] Ogata A, Kato Y, Higa S, et al. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review. Mod Rheumatol 2019; 29(2):258-67.

[24] Valiathan R, Ashman M, Asthana D. Effects of ageing on the immune system: infants to elderly. Scand J Immunol 2016; 83(4):255-66.

[25] Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: A meta-analysis. Lancet 2007; 370(9581):59-67.

[26] Gabay C, McInnes IB, Kavanaugh A, et al. Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2016; 75(10):1806-12.

[27] Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. Semin Arthritis Rheum 2016; 46(1):71-80.

[28] Charles-Schoeman C, DeMasi R, Valdez H, et al. Risk factors for major adverse cardiovascular events in phase III and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol 2019; 71(9):1450-9.

[29] Giles JT, Sattar N, Gabriel S, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. Arthritis Rheumatol 2020; 72(1):31-40.

[30] Faulkner RA, Davison KS, Bailey DA, et al. Size-corrected BMD decreases during peak linear growth: implications for fracture incidence during adolescence. J Bone Miner Res 2006;21(12):1864-1870.

[31] Xie FL, Yun HF, Bernatsky S, et al. Brief report: risk of gastrointestinal perforation among rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib, tocilizumab, or other biologic treatments. Arthritis Rheumatol 2016; 68(11):2612-7.

[32] Arana A, Wentworth CE, Fernández-Vidaurre C, et al. Incidence of cancer in the general population and in patients with or without atopic dermatitis in the U.K. Br J Dermatol 2010;163(5):1036-43.

[33] Andersen YMF, Egeberg A, Gislason GH, et al. Risk of myocardial infarction, ischemic stroke, and cardiovascular death in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2016; 138(1):310-312.e3.

[34] Silverwood RJ, Forbes HJ, Abuabara K, et al. Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study. BMJ 2018;361:k1786.

[35] Sung Y, Lin C, Yin J, et al. Increased risk of stroke in patients with atopic dermatitis: a population-based, longitudinal study in Taiwan. J Med Sci 2017; 37(1):12-8.

[36] Thyssen JP, Skov L, Egeberg A. Cause-specific mortality in adults with atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2018;78(3):506-10.

[37] He Y, Wong AYS, Chan EW, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord 2013; 14:298.

TABLE OF CONTENTS

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要の文献 2
2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献 2
3. 2.7.3 臨床的有効性の文献 2
4. 2.7.4 臨床的安全性の文献 2

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要の文献

なし

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

2.7.2.6 参考文献

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

2.7.3.6 参考文献

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

2.7.4.8 参考文献

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 11
1. B7451008 試験（5.3.1.1.1，参考資料） 13
2. B7451004 試験（5.3.1.2.1，参考資料） 31
3. B7451032 試験（5.3.1.2.2，参考資料） 40
4. B7451001 試験（5.3.3.1.1，評価資料） 54
5. B7451020 試験（5.3.3.3.1，参考資料） 93
6. B7451021 試験（5.3.3.3.2，参考資料） 105
7. B7451028 試験（5.3.3.3.3，参考資料） 120
8. B7451016 試験（5.3.3.4.1，参考資料） 127
9. B7451017 試験（5.3.3.4.2，参考資料） 137
10. B7451019 試験（5.3.3.4.3，参考資料） 150
11. B7451022 試験（5.3.3.4.4，参考資料） 159
12. B7451026 試験（5.3.3.4.5，参考資料） 169
13. B7451033 試験（5.3.3.4.6，参考資料） 177
14. B7451034 試験（5.3.3.4.7，参考資料） 187
15. B7451043 試験（5.3.3.4.8，参考資料） 197
16. B7451027 試験（5.3.4.1.1，参考資料） 208
17. B7451006 試験（5.3.5.1.1，評価資料） 220
18. B7451012 試験（5.3.5.1.2，評価資料） 254
19. B7451013 試験（5.3.5.1.3，評価資料） 297
20. B7451029 試験（5.3.5.1.4，評価資料） 344
21. B7451036 試験（5.3.5.1.5，評価資料） 396
22. B7451015 試験（5.3.5.2.1，評価資料） 433
23. B7451005 試験（5.3.5.4.1，参考資料） 484

LIST OF TABLES

Table 1-1. Investigational Product Description, Protocol B7451008 15
Table 1-2. Plasma PK Parameters Determined, Protocol B7451008 17
Table 1-3. Urine PK Parameters Determined, Protocol B7451008 18
Table 1-4. Subject Disposition, Protocol B7451008 21

Table 1-5. Descriptive Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameter Values Following Administration of Unlabeled PF-04965842 200 mg PO + ^{14}C-PF-04965842 80 µg PO (Period A) and Unlabeled PF-04965842 200 mg PO + ^{14}C-PF-04965842 80 µg IV (Period B) , Protocol B7451008 24

Table 1-6. Statistical Analysis for Absolute Oral Bioavailability (F) , Protocol B7451008 25

Table 1-7. Descriptive Summary of Urine ^{14}C Pharmacokinetic Parameter Values and Fraction Absorbed (F_a) Following Administration of 80 µg ^{14}C-PF-04965842 IV (Period B) and PO (Period A) , Protocol B7451008 26

Table 1-8. Geometric Mean Ratio for Fraction Absorbed (F_a) , Protocol B7451008 26

Table 1-9. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events, All Causalities (Treatment-Related) , Protocol B7451008 29

Table 2-1. Study Schematics, Protocol B7451004 31

Table 2-2. Study Drug Information, Protocol B7451004 32

Table 2-3. Subject Disposition and Evaluation Groups, Protocol B7451004 34

Table 2-4. Descriptive Summary of Plasma PF-04965842 Pharmacokinetic Parameter Values, Protocol B7451004 35

Table 2-5. Statistical Summary of Treatment Comparisons for Plasma PF-04965842 Parameters Following Single Oral 400 mg Doses, Protocol B7451004 36

Table 2-6. Treatment-Emergent Adverse Events; All-Causalities (Treatment-Related) , Protocol B7451004 37

Table 2-7. Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events; All-Causalities (Treatment-Related) , Protocol B7451004 38

Table 3-1. 治験の目的および評価項目， Protocol B7451032 41

Table 3-2. Randomized Treatment Sequences of Part A， Protocol B7451032 42

Table 3-3. Randomized Treatment Sequences of Part B， Protocol B7451032 42

Table 3-4. Investigational Product Description， Protocol B7451032 43

Table 3-5. Pharmacokinetic Parameters Determined in Study B7451032 44

Table 3-6. Disposition Events Summary (Part A), Protocol B7451032 45

Table 3-7. Disposition Events Summary (Part B), Protocol B7451032 46

Table 3-8. Descriptive Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters (Part A), Protocol B7451032 48

Table 3-9. Descriptive Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters (Part B), Protocol B7451032 49

Table 3-10. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities and Treatment Related) (Part A), Protocol B7451032 50

Table 3-11. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities and Treatment Related) (Part B), Protocol B7451032 51
Table 4-1. Study Drug Information, Protocol B7451001 57
Table 4-2. Pharmacokinetic Parameters Determined, Protocol B7451001 58
Table 4-3. Subject Evaluation Groups (All Cohorts), Protocol B7451001 61
Table 4-4. Subject Evaluation Groups (Western Cohort 7 and Japanese Cohort 8), Protocol B7451001 62
Table 4-5. Summary of Plasma PF-04965842 Pharmacokinetic Parameters Following Single Oral Doses, Protocol B7451001 63
Table 4-6. Summary of Plasma PF-04965842 Pharmacokinetic Parameters in Western and Japanese Subjects Following a Single 800 mg Oral Dose, Protocol B7451001 64
Table 4-7. Summary of Plasma PF-04965842 Pharmacokinetic Parameters Following Multiple Doses, Protocol B7451001 66
Table 4-8. Summary of Plasma PF-04965842 Pharmacokinetic Parameters in Western and Japanese Subjects Following Multiple Doses (200 mg BID), Protocol B7451001 67
Table 4-9. Summary of Plasma PF-04965842 Accumulation Ratios in Western and Japanese Subjects Following Multiple Doses, Protocol B7451001 67
Table 4-10. Treatment-Emergent Adverse Events-All Cohorts: All Causalities (Treatment Related), Protocol B7451001 78
Table 4-11. Treatment-Emergent Adverse Events-Western Cohort 7 and Japanese Cohort 8: All Causalities (Treatment Related), Protocol B7451001 79
Table 4-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - SAD, Protocol B7451001 82
Table 4-13. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - MAD, Protocol B7451001 86
Table 4-14. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) - SAD, Protocol B7451001 89
Table 4-15. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) - MAD, Protocol B7451001 91
Table 5-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7451020 93
Table 5-2. Hepatic Function Categories Based on Child Pugh Score, Protocol B7451020 94
Table 5-3. Investigational Product Description, Protocol B7451020 95
Table 5-4. Plasma Pharmacokinetics Parameters, Protocol B7451020 97
Table 5-5. Study Evaluation and Disposition Event Summary, Protocol B7451020 99
Table 5-6. Descriptive Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters, Protocol B7451020 100

Table 5-7. Statistical Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters, Protocol B7451020 100
Table 5-8. Descriptive Summary of Plasma Active Moiety Unbound PK Parameters, Protocol B7451020 101
Table 5-9. Statistical Summary of Plasma Active Moiety Unbound PK Parameters, Protocol B7451020 102
Table 5-10. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7451020 103
Table 6-1. 治験の目的および評価項目， Protocol B7451021 105
Table 6-2. Renal Function Categories by eGFR Ranges, Protocol B7451021 106
Table 6-3. Investigational Product Description, Protocol B7451021 108
Table 6-4. Pharmacokinetic Parameters Determined in Study B7451021 109
Table 6-5. Study Evaluation and Disposition Event Summary, Protocol B7451021 111
Table 6-6. Descriptive Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters, Protocol B7451021 112
Table 6-7. Statistical Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters, Protocol B7451021 112
Table 6-8. Descriptive Summary of Plasma PF-06471658 (M1) PK Parameters, Protocol B7451021 113
Table 6-9. Statistical Summary of Plasma PF-06471658 (M1) PK Parameters, Protocol B7451021 114
Table 6-10. Descriptive Summary of Plasma PF-07055087 (M2) PK Parameters, Protocol B7451021 115
Table 6-11. Statistical Summary of Plasma PF-07055087 (M2) PK Parameters, Protocol B7451021 116
Table 6-12. Descriptive Summary of Plasma Active Moiety Unbound PK Parameters, Protocol B7451021 117
Table 6-13. Statistical Summary of Plasma Active Moiety Unbound PK Parameters, Protocol B7451021 117
Table 6-14. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7451021 118
Table 7-1. 治験の目的および評価項目， Protocol B7451028 120
Table 7-2 Investigational Product Description, Protocol B7451028 121
Table 7-3. PF-04965842 Protocol B7451028 Study Evaluation and Disposition Event Summary 123
Table 7-4 Descriptive Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters, Protocol B7451028 124
Table 7-5. PF-04965842 Protocol B7451028 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities and Treatment Related - Safety Analysis Set 125
Table 8-1 治験の目的および評価項目， Protocol B7451016 127
Table 8-2. Treatment Sequence, Protocol B7451016 128

Table 8-3. Investigational Product Description, Protocol B7451016 128
Table 8-4. PF-04965842 Protocol B7451016 Study Evaluation and Disposition Event Summary..... 131
Table 8-5. Descriptive Summary of Plasma OC (Ethinyl Estradiol (EE)) PK Parameters, Protocol B7451016 132
Table 8-6. Statistical Summary of Plasma OC (Ethinyl Estradiol (EE)) PK Parameters, Protocol B7451016 133
Table 8-7. Descriptive Summary of Plasma OC (Levonorgestrel (LN)) PK Parameters, Protocol B7451016 134
Table 8-8. Statistical Summary of Plasma OC (Levonorgestrel (LN)) PK Parameters, Protocol B7451016 134
Table 8-9. PF-04965842 Protocol B7451016 Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities 135
Table 9-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7451017 137
Table 9-2. Treatment Description - Cohort 1 – PF-04965842 Given Alone or With Fluvoxamine, Protocol B7451017 138
Table 9-3. Treatment Description - Cohort 2 – PF-04965842 Given Alone or With Fluconazole, Protocol B7451017 139
Table 9-4. Product Description for PF-04965842, Protocol B7451017 139
Table 9-5. PK Parameters, Protocol B7451017 141
Table 9-6. PF-04965842 Protocol B7451017 Subject Evaluation and Disposition Event Summary 142
Table 9-7. Descriptive Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters (Cohort 1), Protocol B7451017 143
Table 9-8. Statistical Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters (Cohort 1), Protocol B7451017 144
Table 9-9. Descriptive Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters (Cohort 2), Protocol B7451017 145
Table 9-10. Statistical Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters (Cohort 2), Protocol B7451017 145
Table 9-11. PF-04965842 Protocol B7451017 Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) (Cohort 1) - Safety Analysis Set 147
Table 9-12. PF-04965842 Protocol B7451017 Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) (Cohort 2) - Safety Analysis Set 148
Table 10-1. 目的および評価項目（主要／副次）, Protocol B7451019 150
Table 10-2. Treatment Flow Chart, Protocol B7451019 151
Table 10-3. Investigational Product Description, Protocol B7451019 151

Table 10-4. Pharmacokinetic Parameters, Protocol B7451019 153
Table 10-5. PF-04965842 Protocol B7451019 Study Evaluation and Disposition Event Summary..... 155
Table 10-6. Descriptive Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters, Protocol B7451019..... 156
Table 10-7. Statistical Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters, Protocol B7451019 156
Table 10-8. PF-04965842 Protocol B7451019 Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities (Treatment-Related)..... 157
Table 11-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7451022..... 159
Table 11-2. Treatment Sequence, Protocol B7451022 159
Table 11-3. Investigational Product Description, Protocol B7451022 160
Table 11-4. Pharmacokinetic Parameters, Protocol B7451022 161
Table 11-5. PF-04965842 Protocol B7451022 Study Evaluation and Disposition Event Summary..... 163
Table 11-6. Descriptive Summary of Plasma Midazolam PK Parameters, Protocol B7451022 165
Table 11-7. Statistical Summary of Plasma Midazolam PK Parameters (AUC_{inf}, AUC_{last}, C_{max}), Protocol B7451022..... 166
Table 11-8. PF-04965842 Protocol B7451022 Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities (Treatment-Related)..... 167
Table 12-1. 治験の目的および評価項目， Protocol B7451026..... 169
Table 12-2. Treatment Sequences, Protocol B7451026 170
Table 12-3. Investigational Product Description, Protocol B7451026 170
Table 12-4. Pharmacokinetic Parameters, Protocol B7451026 171
Table 12-5. PF-04965842 Protocol B7451026 Subject Evaluation and Disposition Event Summary 173
Table 12-6. Descriptive Summary of Plasma Total Dabigatran PK Parameters, Protocol B7451026 174
Table 12-7. Statistical Summary of Plasma Total Dabigatran PK Parameters, Protocol B7451026..... 174
Table 12-8. PF-04965842 Protocol B7451026 Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities 175
Table 13-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7451033..... 177
Table 13-2. Treatment Sequences, Protocol B7451033 178
Table 13-3. Investigational Product Description, Protocol B7451033 178
Table 13-4. Pharmacokinetic Parameters, Protocol B7451033 180
Table 13-5. PF-04965842 Protocol B7451033 Participant Evaluation Groups and Disposition Events Summary 182
Table 13-6. Descriptive Summary of Plasma Rosuvastatin PK Parameters, Protocol B7451033..... 183
Table 13-7. Descriptive Summary of Urine Rosuvastatin PK Parameters, Protocol B7451033 183

Table 13-8. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Rosuvastatin PK Parameters, Protocol B7451033 184
Table 13-9. Statistical Summary of Log Transformed Urine Rosuvastatin PK Parameters, Protocol B7451033 184
Table 13-10. PF-04965842 Protocol B7451033 Treatment-Emergent Adverse Events: All Causalities and Treatment Related 185
Table 14-1. 治験の主要目的，副次目的および評価項目, Protocol B7451034 187
Table 14-2. Treatment Sequences, Protocol B7451034 188
Table 14-3. Investigational Product Information, Protocol B7451034 188
Table 14-4. Pharmacokinetic Parameters Determined for Metformin, Protocol B7451034 189
Table 14-5. PF-04965842 Protocol B7451034 Subject Evaluation Groups and Disposition Events Summary 191
Table 14-6. Descriptive Summary of Plasma Metformin PK Parameters, Protocol B7451034 192
Table 14-7. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Metformin PK Parameters, Protocol B7451034 193
Table 14-8. Descriptive Summary of Urine Metformin PK Parameters, Protocol B7451034 193
Table 14-9. Statistical Summary of Log Transformed Urine Metformin PK Parameters, Protocol B7451034 194
Table 14-10. PF-04965842 Protocol B7451034 Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) 195
Table 15-1. 治験の主要目的，副次目的および評価項目, Protocol B7451043 197
Table 15-2. Treatment Flow Diagram, Protocol B7451043 198
Table 15-3. Identity of Investigational Product, Protocol B7451043 198
Table 15-4. Pharmacokinetic Parameters Determined in Period 1 and 3 (Single Dose), Protocol B7451043 199
Table 15-5. PF-04965842 Protocol B7451043 Subject Evaluation and Disposition Event Summary 201
Table 15-6. Statistical Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters, Protocol B7451043 202
Table 15-7. Statistical Summary of Plasma PF-06471658 (M1) PK Parameters, Protocol B7451043 202
Table 15-8. Statistical Summary of Plasma PF-07055087 (M2) PK Parameters, Protocol B7451043 203
Table 15-9. Statistical Summary of Plasma PF-07054874 (M4) PK Parameters, Protocol B7451043 203
Table 15-10. Statistical Summary of Plasma Active Moiety Unbound PK Parameters, Protocol B7451043 204

Table 15-11. PF-04965842 Protocol B7451043 Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities 205

Table 15-12. PF-04965842 Protocol B7451043 Treatment-Emergent Adverse Events - Treatment-Related 206

Table 16-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7451027 208

Table 16-2. Investigational Product Description, Protocol B7451027 210

Table 16-3. Pharmacokinetic Parameters Determined, Protocol B7451027 211

Table 16-4. Participant Disposition and Evaluation, Protocol B7451027 213

Table 16-5. Descriptive Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameter Values, Protocol B7451027 214

Table 16-6. Model-Predicted Mean ΔΔQTcF and ΔΔHR Along With the Associated 90% CIs Across Specific Supra-therapeutic Concentrations of Interest, Protocol B7451027 215

Table 16-7. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events, All Causalities (Treatment-Related), Protocol B7451027 217

Table 17-1. Investigational Product Description, Protocol B7451006 222

Table 17-2. Subject Disposition, Protocol B7451006 228

Table 17-3. Proportion of Subjects Achieving IGA Response of Clear or Almost Clear and ≥2 Points Improvement from Baseline at Week 12 - E_{max} (FAS, NRI) , Protocol B7451006 230

Table 17-4. Least-Square Mean of Percent Change from Baseline in EASI Score at Week 12 - MMRM (FAS, OC) , Protocol B7451006 231

Table 17-5. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events, Protocol B7451006 233

Table 17-6. Treatment-Emergent Serious Adverse Events, Protocol B7451006 234

Table 17-7. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7451006 238

Table 17-8. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related), Protocol B7451006 249

Table 18-1. 治験の目的および評価項目， Protocol B7451012 255

Table 18-2. Investigational Product Description, Protocol B7451012 259

Table 18-3. PF-04965842 Protocol B7451012 Disposition Events Summary 263

Table 18-4. PF-04965842 Protocol B7451012 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) 265

Table 18-5. PF-04965842 Protocol B7451012 Proportion of Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response >= 75% Improvement from Baseline at Week 12 - CMH (FAS, NRI) 266

Table 18-6. PF-04965842 Protocol B7451012 Proportion of Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Numeric Rating Scale for Severity of Pruritus - CMH (FAS, NRI after Dropout + MI for Intermittent Missing) 267

Table 18-7. PF-04965842 Protocol B7451012 Least Squares Mean of Change from Baseline in Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD) at Week 12 - MMRM (FAS, OD) 269

Table 18-8. PF-04965842 Protocol B7451012 Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) 274

Table 18-9. PF-04965842 Protocol B7451012 Incidence of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) Reporting period: Cumulative Through - Cut off date 30Apr2019 276

Table 18-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451012 282

Table 18-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451012 292

Table 19-1. 治験の目的および評価項目， Protocol B7451013 298

Table 19-2. Investigational Product Description, Protocol B7451013 303

Table 19-3. Disposition Events Summary 308

Table 19-4. 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) 309

Table 19-5. Proportion of Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response >= 75% Improvement from Baseline at Week 12 - CMH (FAS, NRI) 310

Table 19-6. Proportion of Subjects with >=4 Points at Baseline and Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Numeric Rating Scale for Severity of Pruritus - CMH (FAS, NRI after Dropout + MI for Intermittent Missing) 311

Table 19-7. Least Squares Mean of Change from Baseline in Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD) at Week 12 - MMRM (FAS, OD) 313

Table 19-8. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) 319

Table 19-9. Incidence of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) 321

Table 19-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451013 328

Table 19-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451013 339

Table 20-1. 治験の目的および評価項目， Protocol B7451029 345

Table 20-2. Investigational Product Description, Protocol B7451029 349

Table 20-3. Disposition Events Summary 353
Table 20-4. Proportion of Subjects Achieving IGA Response of 'Clear' or 'Almost Clear' and >=2 Points Improvement from Baseline at Week 12 - CMH (FAS, NRI) 355
Table 20-5. Proportion of Subjects Achieving EASI Response >= 75% Improvement from Baseline at Week 12 - CMH (FAS, NRI) 356
Table 20-6. Proportion of Subjects Achieving Pruritus NRS Severity Response >=4 Points Improvement from Baseline at Week 2 - CMH (FAS with Baseline >=4, NRI) 357
Table 20-7. Proportion of Subjects Achieving IGA Response of 'Clear' or 'Almost Clear' and >=2 Points Improvement from Baseline at Week 16 - CMH (FAS, NRI) 358
Table 20-8. Proportion of Subjects Achieving EASI Response >= 75% Improvement from Baseline at Week 16 - CMH (FAS, NRI) 359
Table 20-9. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Analysis Set 363
Table 20-10. Incidence of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set 365
Table 20-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029 373
Table 20-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029 389
Table 21-1. 治験の目的および評価項目， Protocol B7451036 396
Table 21-2. Study Drug Information， Protocol B7451036 402
Table 21-3. Disposition Events Summary - Safety Analysis Set， Protocol B7451036 407
Table 21-4. 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)， Protocol B7451036 408
Table 21-5. Proportion of Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response >= 75% Improvement from Baseline at Week 12 - CMH (FAS, NRI)， Protocol B7451036 409
Table 21-6. 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)， Protocol B7451036 410
Table 21-7. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities, Safety Analysis Set)， Protocol B7451036 414
Table 21-8. Incidence of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities, Safety Analysis Set) Reporting period: Cumulative Through - Cut off date 28May2020， Protocol B7451036 416
Table 21-9. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451036 422

Table 21-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7451036 429
Table 22-1. 治験の目的および評価項目， Protocol B7451015 433
Table 22-2. Disposition Events Summary 439
Table 22-3. Demographic Characteristics 440
Table 22-4. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) 443
Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015 446
Table 22-6. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451015 472
Table 23-1. Investigational Product Description, Protocol B7451005 487
Table 23-2. Subject Disposition by Treatment Group, Protocol B7451005 492
Table 23-3. Change From Baseline in PASI Score at Week 4 - LANCOVA (mITT, Observed Cases) , Protocol B7451005 497
Table 23-4. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Reported (Treatment Related), Protocol B7451005 505

LIST OF FIGURES

Figure 1-1. Two (2) Period Fixed Sequence Study Design, Protocol B7451008 14
Figure 1-2. Median Plasma Concentration-Time Following Administration of Unlabeled PF-04965842 200 mg PO + ^{14}C-PF-04965842 80 µg PO (Period A) and Unlabeled PF-04965842 200 mg PO + ^{14}C-PF-04965842 80 µg IV (Period B) , Protocol B7451008 23
Figure 1-3. Individual and Geometric Mean Dose Normalized AUC_{inf} Values for Unlabeled and ^{14}C-PF-04965842, Protocol B7451008 25
Figure 1-4. Individual and Geometric Mean Urine %^{14}C_Total Values, Protocol B7451008 27
Figure 4-1. Study Schema 1: Cohorts 1-7 (Western Subjects), Protocol B7451001 55
Figure 4-2. Study Schema 2: Cohort 8 (Japanese Subjects), Protocol B7451001 55
Figure 4-3. Study Schema 3: Cohort 9 (400 mg QD MAD), Protocol B7451001 55
Figure 5-1. Study Design 95
Figure 6-1. B7451021 Study Design 107
Figure 16-1. Model-Predicted ΔΔQTcF Across the Evaluable Concentration Range Overlaid With Projected Supra-therapeutic Concentrations (Dashed Lines), Protocol B7451027 215
Figure 16-2. Model-Predicted ΔΔHR Across the Evaluable Concentration Range Overlaid With Projected Supra-therapeutic Concentrations (Dashed Lines), Protocol B7451027 216

Figure 17-1. Study Design Schematic, Protocol B7451006 221

Figure 18-1. Kaplan-Meier Plot of Time to First Achieve ≥4 Points Improvement from Baseline in Numeric Rating Scale for Severity of Pruritus (FAS), Protocol B7451012 270

Figure 18-2. Plot of Proportion of Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response ≥75% Improvement from Baseline (FAS, NRI), Protocol B7451012 271

Figure 18-3. Plot of Proportion of Subjects Achieving Investigator's Global Assessment (IGA) Response of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 Points Improvement from Baseline (FAS, NRI), Protocol B7451012 272

Figure 19-1. Kaplan-Meier Plot of Time to First Achieve ≥4 Points Improvement from Baseline in Numeric Rating Scale for Severity of Pruritus (FAS) 314

Figure 19-2. Plot of Proportion of Subjects Achieving Investigator's Global Assessment (IGA) Response of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 Points Improvement from Baseline (FAS, NRI) 315

Figure 19-3. Plot of Proportion of Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response ≥75% Improvement from Baseline (FAS, NRI) 316

Figure 21-1. 治験デザインの概要, Protocol B7451036 399

Figure 22-1. Study Design Schematic, Protocol B7451015 435

Figure 23-1. Study Design, Protocol B7451005 485

Figure 23-2. Differences (50 and 90% CIs) From Placebo in Change From Baseline for PASI Score at Week 4 - LANCOVA (mITT, Observed Case) , Protocol B7451005 497

Figure 23-3. Mean PASI Score (90% CIs) Over Time (mITT, Observed Case), Protocol B7451005 498

Figure 23-4. Differences (90% CIs) From Placebo in Change From Baseline for PASI Score Over Time - LANCOVA (mITT, Observed Case), Protocol B7451005 500

Figure 23-5. Proportion of Subjects Achieving PASI50 Response (90% CIs) Over Time (mITT, Observed Case), Protocol B7451005 501

Figure 23-6. Proportion of Subjects Achieving PASI75 Response (90% CIs) Over Time (mITT, Observed Case), Protocol B7451005 502

Figure 23-7. Proportion of Subjects Achieving PASI90 Response (90% CIs) Over Time (mITT, Observed Case), Protocol B7451005 503

Figure 23-8. Proportion of Subjects Achieving Physician's Global Assessment (PGA) Response of 'Clear' or 'Almost Clear' Over Time (mITT, Observed Case), Protocol B7451005 504

1. B7451008 試験（5.3.1.1.1，参考資料）

治験の標題：健康男性被験者を対象に[14C]トレーサー法により[^{14}C]PF-04965842 の吸収，代謝および排泄，PF-04965842 の絶対的バイオアベイラビリティおよび吸収率を評価する非盲検，非無作為化，2 期，固定順序，第 1 相試験

1.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（オランダ）

治験期間：2017 年 7 月 10 日～2017 年 9 月 15 日

開発段階：第 1 相

1.1.1. 目的

主要目的：PF-04965842 およびその関連物質の放射能排泄率と排泄量を評価する。

副次目的：

- 血漿中，尿中および可能であれば糞中の PF-04965842 代謝物を同定する。
- 静脈内投与後および経口投与後の PF-04965842 の薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価する。
- 空腹時単回経口投与後の PF-04965842 の絶対的バイオアベイラビリティ（absolute bioavailability：F）を評価する。
- PF-04965842 の吸収率（fraction absorbed：F_a）を評価する。
- PF-04965842 の経口投与と静脈内投与を同時に行ったときの安全性および忍容性を評価する。

探索的目的：

- 実施国の規制または倫理委員会の決定により禁止されている場合を除き，探索的研究のために保管用生体試料を採取する。
- 健康被験者に PF-04965842 液剤を空腹時経口投与したときの感覚および味覚特性を評価する。

1.1.2. 治験デザイン

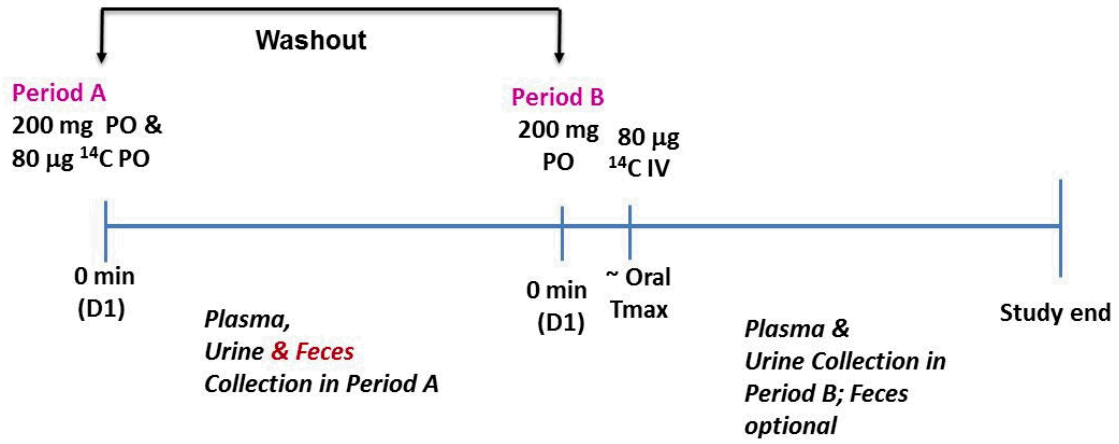
治験デザインの概要を Figure 1-1 に示した。本治験は，合計約 6 例の健康男性被験者を組み入れる計画で実施した非盲検，非無作為化，2 期，固定順序，単回投与試験であった。A 期では投与法 A，B 期では投与法 B を用いて，各被験者に治験薬を投与した。

治験薬の初回投与前 28 日以内にスクリーニングを実施した。全被験者が同意書を提出し，適格性評価のためスクリーニングを受けた。

適格性の評価後，A 期の第-1 日に治験実施医療機関（clinical research unit：CRU）に適格な被験者を入所させ，投与した放射能の 90%以上が排泄物（尿および糞）から回収されるまで，あるい

は排泄物から1日に回収される放射能量が2日連続で投与量の1%未満となるまで，被験者をCRUに滞在させた。ただしこの基準を満たすか否かによらず，被験者の滞在期間は最長で第14日までとした。CRU退所日の朝まで，被験者から毎日検体を採取した。排泄物中の放射能の基準を満たした被験者はCRUから退所させ，その際には第7日の予定手順である退所時評価を行った。A期の治験薬投与から10～17日後に再び被験者をCRUに入所させ，B期の投与を行った。B期では第-1日から第7日まで被験者をCRUに滞在させた。ただし，被験者が第7日より前にA期と同じ退所基準を満たした場合は，必要な試験手順の完了後に被験者をCRUから退所させた。

Figure 1-1. Two (2) Period Fixed Sequence Study Design, Protocol B7451008



Abbreviations: D1 = Day 1, IV = intravenous, PO = by mouth, T_{max} = time to reach observed maximum plasma concentration.

投与法A（A期）：非標識PF-04965842 200 mgを経口投与し，その後5分以内に^{14}Cを含む[^{14}C]PF-04965842 80 µg（約500 nCi）を経口投与した。前夜から被験者を8時間以上絶食させて投与した。

投与法B（B期）：非標識PF-04965842 200 mgを経口投与し，約1時間後に[^{14}C]PF-04965842 80 µg（約500 nCi）を約5分間かけて静脈内投与した。非標識PF-04965842は，前夜から被験者を8時間以上絶食させて経口投与した。A期とB期の投与の間には，10～17日の休薬期間を設けた。A期のデータから20%を上回る未変化体が糞中に排泄されたことが示された場合は，投与前，投与後0～24時間，その後は第7日まで毎日（24時間間隔），糞を採取することとした。

1.1.3. 診断および主な組み入れ基準

スクリーニング時の年齢が18～55歳であり，肥満指数（body mass index：BMI）が17.5～30.5 kg/m^{2}かつ体重50 kg（110 lbs）超の健康男性被験者を，本治験への組み入れに適格とみなした。

1.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

1.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 1-1 に示した。

Table 1-1. Investigational Product Description, Protocol B7451008

Investigational Product Description	Vendor Lot No.	Pfizer Lot No.	Strength/Potency	Dosage Form
^{14}C-PF-04965842	20170222	PFX000259	0.999	API
Anhydrous citric acid (parenteral)	K93563341	E010016452	N/A	Excipient
Dextrose monohydrate (Lycadex PF) (parenteral)	E0YD3	E010017693	N/A	Excipient
PF-04965842	N/A	GR08158	0.987	API
Sodium citrate dihydrate (parenteral)	0000085633	GR08941 / E010016250	N/A	Excipient
Tartaric acid, granular	2EC0337	GR09147	N/A	Excipient

Abbreviations: API = active pharmaceutical ingredient, N/A = not applicable, No. = number.

1.1.4.2. 用法および用量

両期間とも，[^{14}C]PF-04965842 の投与前に非標識 PF-04965842 を投与した。A 期では，非標識 PF-04965842 の経口投与後 5 分以内に[^{14}C]PF-04965842 を経口投与した。B 期では，非標識 PF-04965842 の経口投与から約 1 時間後に[^{14}C]PF-04965842 を静脈内投与した。

非標識 PF-04965842（200 mg）：前夜から被験者を 8 時間以上絶食させた後，おおよそ 8 時（±3 時間）に被験者に治験薬を投与した。各投与期に，資格を有する治験実施施設スタッフが被験者に室温の水 240 mL で治験薬を服用させた。治験薬は，投与に関する指示に従って投与した。

[^{14}C]PF-04965842（80 µg）：8 µg/mL の[^{14}C]PF-04965842 静注液 10 mL を点滴ラインから 5 分間かけて持続注入または経口投与した。実施国の法規制に従い，資格を持つ治験実施施設スタッフが[^{14}C]PF-04965842 を投与した。

PK 分析用検体採取日の条件を統一するため，投与後 4 時間は被験者に横になることならびに食事および水以外の飲料の摂取を控えさせた。

1.1.4.3. 投与期間

A 期および B 期の第 1 日に治験薬を投与した。

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

A 期：血漿中 ^{14}C の総放射能測定および代謝物プロファイル評価

A 期では，[^{14}C]PF-04965842 の経口投与前，経口投与後 0.25，0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，24，48，72 および 96 時間に採血し（^{14}C の総放射能測定用に各時点 4 mL および代謝物プロファイル評価用に各時点 10 mL），血漿を得た。採血の際にはエチレンジアミン四酢酸二カリウム塩

（dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid：K_2EDTA）を含む，適切にラベルを貼付した採血管を使用した。得られた血漿検体を用いて，^{14}C の総放射能測定および代謝物の同定を行った。

B 期：非標識 PF-04965842 経口投与後の血漿中 PK 分析

B 期では，非標識 PF-04965842 の経口投与前，経口投与後 0.25，0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，24，48，72 および 96 時間に各 4 mL 採血し，血漿を得た。採血の際には K_2EDTA を含む，適切にラベルを貼付した採血管を使用した。得られた血漿検体に対し，バリデートされた高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を使用して，非標識 PF-04965842 の濃度を分析した。

B 期：[^{14}C]PF-04965842 静脈内投与後の血漿中 PK 分析

B 期では，[^{14}C]PF-04965842 の静脈内投与前，静脈内投与後 0.083，0.17，0.33，0.5，0.75，1，1.5，2，3，4，6，8，11，23，47，71 および 95 時間に各 4 mL 採血し，[^{14}C]PF-04965842 の PK 分析用血漿を得た。採血の際には K_2EDTA を含む，適切にラベルを貼付した採血管を使用した。得られた血漿検体に対し，適格性が確認された定量的な超高速液体クロマトグラフィー／超高感度加速器質量分析法を使用して，[^{14}C]PF-04965842 の濃度を分析した。

本治験で算出した血漿中 PK パラメータを Table 1-2 に示した。適切な場合には，標準的なノンコンパートメント解析法を用い，血漿中濃度－時間曲線のデータから各被験者のこれらの PK パラメータを算出した。

Table 1-2. Plasma PK Parameters Determined, Protocol B7451008

Parameter	Definition	Method of Determination
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to time of C_{last}	Linear/Log trapezoidal rule
AUC_{inf}[a]	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time	$AUC_{last} + (C_{last}* / k_{el})$, where $C_{last}*$ is the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis.
AUC_{inf} (dn)[a]	Dose normalized (to 1 mg equivalent) AUC_{inf}	$AUC_{inf}/Dose$[b]
C_{max}	Maximum plasma concentration	Observed directly from data
C_{max} (dn)	Dose normalized (to 1 mg equivalent) C_{max}	$C_{max}/Dose$[b]
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
$t_{½}$[a]	Terminal elimination half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} is the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve. Only those data points judged to describe the terminal log-linear decline were used in the regression.
CL/F (oral) or CL (IV)	CL/F: Apparent clearance CL: Systemic clearance	$Dose$[b]$/AUC_{inf}$
V_z/F (oral) or V_{ss} (IV)	V_z/F: Apparent volume of distribution following oral administration V_{ss}: Steady-state volume of distribution following IV infusion	$V_z/F = Dose$[b] $/(AUC_{inf} \times k_{el})$ $V_{ss} = CL \times MRT$,
F	Absolute oral bioavailability	$F = [AUC_{po}/{}^{14}C_AUC_{iv}] \times [{}^{14}C_Dose_{iv}/Dose_{po}]$, where: AUC_{po} and ${}^{14}C_AUC_{iv}$ are the AUC_{inf} and AUC_{last} values following the oral dose of unlabeled PF-04965842 and the IV dose of ^{14}C-PF-04965842, respectively; $Dose_{po}$ and ${}^{14}C_Dose_{iv}$ are the 200-mg oral dose of unlabeled PF-04965842 and each subject's individual IV dose of ^{14}C-PF-04965842 (expressed in mg), respectively. The above calculation for F can also be expressed as the ratio (PO/IV) of dose normalized AUC values, or $[AUC_{inf}(dn)_{po} / AUC_{inf}(dn)_{iv}]$.

PK parameters were calculated using an internally validated software system, eNCA (version 2.2.4), with the exception of F which was determined using SAS.
Abbreviations: C_{last} = the last quantifiable concentration, eNCA = electronic non-compartmental analysis, F = absolute bioavailability, IV = intravenous, PK = pharmacokinetic(s), PO = by mouth, MRT = Mean Residence Time, SAS = statistical analysis system.

a. If data permitted.
b. Dose: Oral = 200 mg unlabeled PF-04965842; IV = each subject's individual actual IV dose of ^{14}C-PF-04965842, expressed in mg.

[^{14}C]PF-04965842 の経口投与後および静脈内投与後の尿中 ^{14}C 総放射能測定および代謝物プロファイル評価

[^{14}C]PF-04965842 経口投与後の尿中 ^{14}C 総放射能測定および代謝物同定（A 期のみ），また [^{14}C]PF-04965842 静脈内投与後の尿中 ^{14}C 総放射能測定のため（B 期のみ），尿検体を採取した。A 期では，投与前，投与後 0～12 時間，12～24 時間，その後は毎日（24 時間間隔），投与した放射能の 90%以上が排泄物（尿および糞）から回収されるまで，あるいは排泄物から 1 日に回収される放射能量が 2 日連続で投与量の 1%未満となるまで，各被験者から尿検体を採取した。B 期では，静脈内投与前，静脈内投与後 0～11 時間，11～23 時間，その後は第 7 日まで毎日（23～47，47～71，71～95，95～119 および 119～143 時間の 24 時間間隔），各被験者から尿検体を採取した。

本治験で算出した尿中 ^{14}C の PK パラメータを Table 1-3 に示した。適切な場合，ノンコンパートメント解析法を使用して，尿中 ^{14}C 濃度－時間曲線のデータから各被験者のこれらの PK パラメータを算出した。

Table 1-3. Urine PK Parameters Determined, Protocol B7451008

Parameter	Definition	Method of Determination
Total_^{14}C	Total radioactivity excreted into the urine from time 0 to the time of last measurable concentration following oral or IV administration of ^{14}C-PF-04965842 microtracer dose.	Sum of [^{14}C concentration in dpm/mL × urine collection volume in mL] for each collection interval (= sum of collection intervals).
%Total_^{14}C	Total_^{14}C expressed as a percent of the radioactive dose administered	[Total_^{14}C / ^{14}C Dose] × 100, where ^{14}C Dose is the individual radioactivity dose (PO or IV) for each subject, expressed in dpm.
F_a	Fraction absorbed	F_a = [Total $^{14}C_{po}$/Total $^{14}C_{iv}$] × [$^{14}CDose_{iv}$/$^{14}CDose_{po}$], where ^{14}C Dose is the individual radioactivity dose (PO or IV) for each subject, expressed in dpm. The above calculation for F_a can also be expressed as the ratio (PO/IV) of dose normalized Total_^{14}C, or [Total_$^{14}C_{po}$/$^{14}CDose_{po}$] / [Total_$^{14}C_{iv}$ / $^{14}CDose_{iv}$].

Actual dose in dpms was used for PK calculations.
PK parameters were calculated using an internally validated software system, eNCA (version 2.2.4), with the exception of F_a which was determined using SAS.
Abbreviations: dpm = disintegrations per minute, eNCA = electronic non-compartmental analysis, F_a = fraction absorbed, IV = intravenous, PK = pharmacokinetic(s), PO = by mouth, SAS = statistical analysis system.

[^{14}C]PF-04965842 経口投与後および静脈内投与後の糞中 ^{14}C 総放射能測定および代謝物プロファイル評価

[^{14}C]PF-04965842 経口投与後の糞中 ^{14}C 総放射能測定および代謝物同定のため（A 期のみ），糞検体を採取した。A 期では，投与前，投与後 0～24 時間，その後は毎日（24 時間間隔），投与した放射能の 90%以上が排泄物（尿および糞）から回収されるまで，あるいは排泄物から 1 日に回

収される放射能量が 2 日連続で投与量の 1%未満となるまで，各被験者から糞検体を採取した。A 期のデータから 20%を上回る未変化体が糞中に排泄されたことが示された場合は，B 期でも糞検体を採取して，[^{14}C]PF-04965842 静脈内投与後の糞中 ^{14}C 総放射能測定および代謝物の同定を行うこととした。

ファーマコゲノミクスの評価項目

全被験者を対象に，シトクロム P450（cytochrome P450：CYP）2C19（*2，*3，*4 および*17），CYP2C9（*2 および*3），CYP3A4（*22）および CYP2B6（*6）の遺伝子型について解析した。市販の TaqMan アッセイキットを用いて，QuantStudio 12K Flex リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction：PCR）システムにより，すべての一塩基多型（single nucleotide polymorphism：SNP）を評価した。

味覚評価

PF-04965842 液剤の経口投与直後ならびに経口投与後 5，10 および 20 分に，各被験者に味覚評価の調査票に記入させた。

1.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象，重篤な有害事象，臨床検査値，身体学的検査，バイタルサイン（血圧および脈拍数），12 誘導心電図を評価した。

1.1.6. 統計解析方法

1.1.6.1. 解析対象集団

マスバランス解析対象集団：PF-04965842 の投与を 1 回受け，尿中および糞中の総放射能濃度について評価可能なデータが得られており，治験実施計画書からの逸脱がなく，マスバランス解析に影響し得る有害事象（嘔吐による治験薬の吐き戻し，下痢または重度の便秘など）が認められなかったすべての被験者と定義した。

PK 濃度解析対象集団（PF-04965842）：治験薬の投与を受け，PF-04965842 濃度が 1 回以上測定されたすべての被験者と定義した。

PK 濃度解析対象集団（^{14}C）：治験薬の投与を受け，^{14}C 濃度が 1 回以上測定されたすべての被験者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団（PF-04965842）：治験薬の投与を受け，目的とする PF-04965842 の PK パラメータが 1 つ以上算出されたすべての被験者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団（[^{14}C]PF-04965842）：治験薬の投与を受け，目的とする ^{14}C の PK パラメータが 1 つ以上算出されたすべての被験者と定義した。

なお，PK 濃度解析対象集団と PK パラメータ解析対象集団は一致しない場合があった。

安全性解析対象集団：1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者で構成した。

1.1.6.2. 統計解析

1.1.6.2.1. 薬物動態の解析

尿中の放射能については，各時間間隔内に採取された尿中の放射能量が投与量に占める割合を算出したほか，尿中排泄された放射能量の合計が投与量に占める割合も算出した。

糞中の放射能については，各時間間隔内に採取された糞中の放射能量が投与量に占める割合を算出したほか，糞中排泄された放射能量の合計が投与量に占める割合も算出した。

尿中および糞中の総放射能の回収率については，投与量に対する割合として算出した。

尿中，糞中およびその両方に含まれる放射能の累積回収率について，各被験者のデータおよび中央値を図に示した。尿中，糞中およびその両方からの放射能の総回収率を一覧表にし，記述統計量を用いて要約した。

F の推定は Table 1-2 に定義したように，経口投与した非標識 PF-04965842 と静脈内投与した [^{14}C]PF-04965842（B 期のみ）の，投与量で補正した 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積［dose-normalized area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}(dn)］の調整済み幾何平均値の比として算出した。

F_a の推定は Table 1-3 に定義したように，A 期および B 期に[^{14}C]PF-04965842 をそれぞれ経口投与および静脈内投与した後，尿中排泄された放射能量の投与量に対する割合を各々算出し，経口投与後と静脈内投与後の値の比として算出した。

尿中 ^{14}C の総放射能およびその投与量に対する割合を，投与別（A 期の経口投与および B 期の静脈内投与）に記述統計量を用いて要約し，表に示した。尿中 ^{14}C 総放射能の幾何平均値の比も示した。

血漿中および尿中 PK パラメータを投与別に記述統計量を用いて要約した。

1.1.6.2.2. 味覚評価の解析

質問票で測定した生データを，尺度が 0～100 のスコアに変換して解析に使用した。味覚に関する質問票の感覚特性（苦味，舌／口腔内の灼熱感）の全被験者の結果を質問項目別に記述統計量を用いて要約し，表に示した。

1.1.6.2.3. 安全性の解析

治験依頼者の安全性報告基準に従い，安全性の評価結果を要約した。

1.2. 試験結果

1.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 1-4 に示した。本治験では，健康男性被験者 6 例を非盲検下で投与に割り付けた。全例に治験薬を投与し，投与法 A の PK および安全性の解析ならびに味覚評価の解析を行った。5 例（83.3%）が本治験を完了し，これらを対象に投与法 B の PK および安全性の解析を行った。1 例（16.7%）は薬物スクリーニング陽性のため，B 期で本治験を中止した。本治験の 6 例はすべて白人男性であった。治験薬の投与を受けた全被験者の平均年齢は 24.17 歳（範囲 22～

28 歳）であった。体重および BMI の平均値はそれぞれ 83.13 kg（範囲 66.7～103.5 kg）および 24.42 kg/m^2（範囲 20.4～28.7 kg/m^2）であった。

Table 1-4. Subject Disposition, Protocol B7451008

Number (%) of Subjects	Treatment A[a] and B[b] (N = 6)
Assigned to study treatment	6 (100)
Treated	6 (100)
Not treated	0
Disposition event	
Discontinued	1 (16.7)
No longer meets eligibility criteria	1 (16.7)
Completed	5 (83.3)

Abbreviations: IV = intravenous, N = number of subjects evaluable for analysis, PO = by mouth.
a. Treatment A: Unlabeled PF-04965842 200 mg PO & ^{14}C-PF-04965842 80 µg PO, Period A
b. Treatment B: Unlabeled PF-04965842 200 mg PO & ^{14}C-PF-04965842 80 µg IV, Period B

1.2.2. 薬物動態の結果

マスバランス

A 期では，[^{14}C]PF-04965842 80 µg（500 nCi）の経口投与後 240 時間にわたる排泄物からの放射能の総回収率± 標準偏差は 94.5 ± 5.8%であり，そのうち尿からは 85.0 ± 6.0%，糞からは 9.5 ± 0.5%であった。

B 期では，[^{14}C]PF-04965842 80 µg（500 nCi）の静脈内投与後 144 時間にわたる尿からの放射能の総回収率±標準偏差は 93.8 ± 0.7%であった。

経口投与した非標識 PF-04965842 および静脈内投与した[^{14}C]PF-04965842 の血漿中 PK ならびに絶対的バイオアベイラビリティ（F）

非標識 PF-04965842 200 mg の経口投与後ならびに[^{14}C]PF-04965842 80 µg の経口投与後および静脈内投与後の血漿中濃度（中央値）－時間プロファイルを Figure 1-2 に示した。PK パラメータの記述統計量による要約を Table 1-5 に示した。

非標識 PF-04965842 は経口投与後に速やかに吸収され，最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}）到達時間（time to reach C_{max}：T_{max}）の中央値は 0.5 時間（範囲 0.5～2.0 時間）であった。[^{14}C]PF-04965842 の血漿中濃度は，5 分間かけて行った静脈内投与の終了時に C_{max} に到達し，T_{max} の中央値は静脈内投与開始から 0.083 時間（5 分後）であった。[^{14}C]PF-04965842 の静脈内投与は非標識 PF-04965842 の経口投与後 1 時間に終了したため，静脈内投与した[^{14}C]PF-04965842 の C_{max} と経口投与した非標識 PF-04965842 の C_{max} は，治験デザインで意図したとおりに同時に認められた。また，経口投与した[^{14}C]PF-04965842 の T_{max} の中央値は 1.01 時間であった。

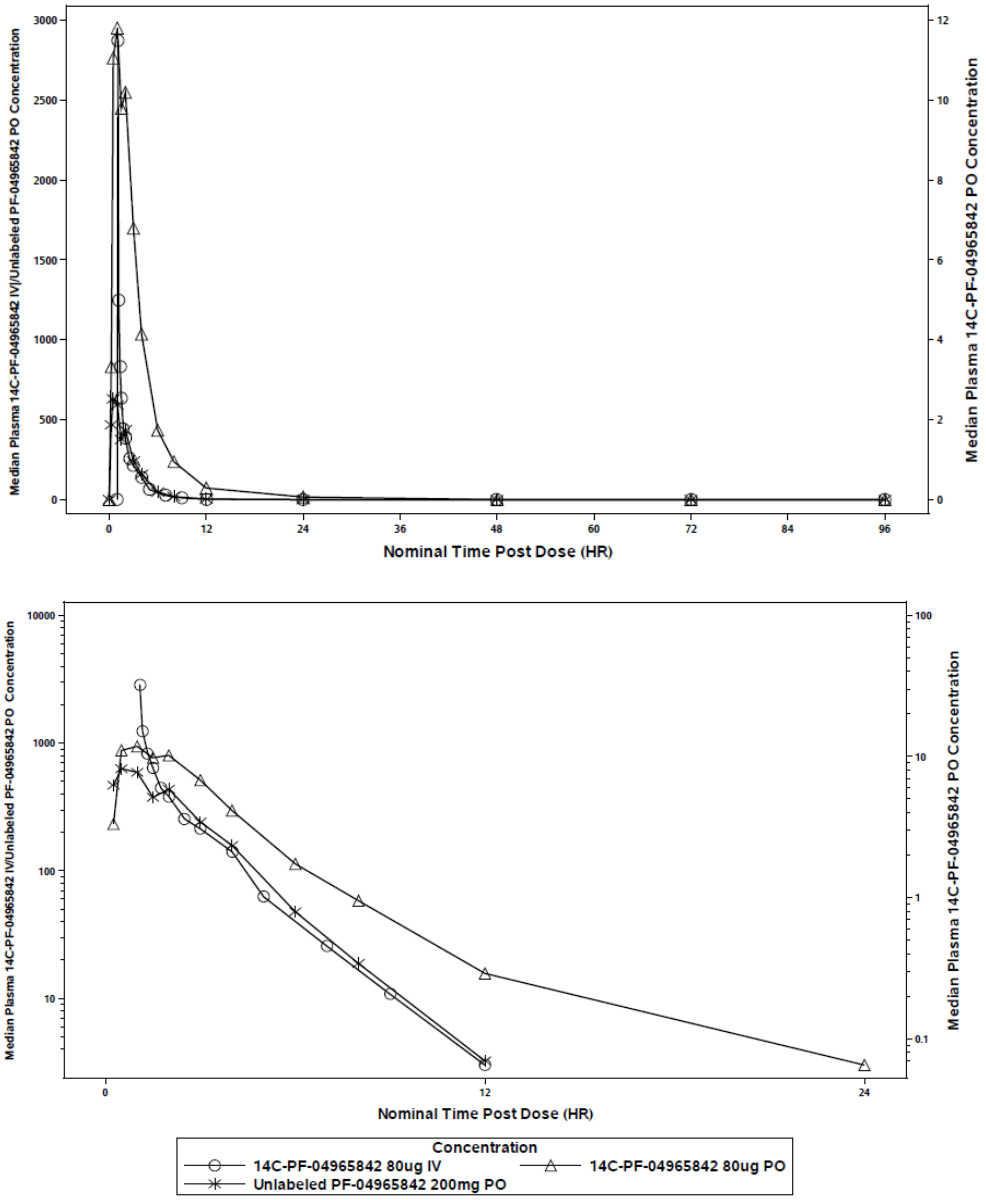
PF-04965842 の終末相の見かけの消失半減期（apparent terminal elimination half-life：$t_{½}$）は，[^{14}C]PF-04965842 の静脈内投与（平均値 1.45 時間）と非標識体の経口投与（平均値 1.52 時間）でいずれも同様であった。経口投与した[^{14}C]PF-04965842 の見かけの終末相は比較的不明瞭であり（$t_{½}$平均値は 27 時間），その原因の一つは血漿検体中の放射能濃度が長時間にわたって定量下限

値を上回ったためと考えられた。ただし，注意点として経口投与した[^{14}C]PF-04965842 の大部分（90%超）は投与後 12 時間以内の血漿検体から検出され，また静脈内投与した[^{14}C]PF-04965842 の終末相は長くなかった。

経口投与した非標識 PF-04965842 の見かけのクリアランス（apparent clearance：CL/F）と静脈内投与した[^{14}C]PF-04965842 の全身クリアランス（systemic clearance：CL）は同様であり，幾何平均値はそれぞれ 1794 mL/min および 1073 mL/min であった。経口投与後の見かけの分布容積（apparent volume of distribution：V_z/F）は静脈内投与後の定常状態時の分布容積（steady-state volume of distribution：V_{ss}）よりも大きかったが，これは静脈内投与と合致している。静脈内投与時の V_{ss} は算出時に用いる平均滞留時間（mean residence time：MRT）の推定値および静脈内注入時間の補正に影響される。

経口投与した非標識 PF-04965842 および静脈内投与した[^{14}C]PF-04965842 の AUC_{inf} の幾何平均値の変動係数（percent coefficient of variation：%CV）がそれぞれ 35%および 15%であったことから，PF-04965842 の曝露量の個体間変動は低度から中程度と考えられた。C_{max} についても，経口投与した非標識 PF-04965842 および静脈内投与した[^{14}C]PF-04965842 の幾何平均値の%CV はそれぞれ 45%および 43%であり，PF-04965842 の曝露量の個体間変動は中程度と考えられた。

Figure 1-2. Median Plasma Concentration-Time Following Administration of Unlabeled PF-04965842 200 mg PO + ^{14}C-PF-04965842 80 µg PO (Period A) and Unlabeled PF-04965842 200 mg PO + ^{14}C-PF-04965842 80 µg IV (Period B) , Protocol B7451008



The upper graph is linear scale and the bottom graph is semi-log scale.
Concentration units were dpm/mL for ^{14}C-PF-04965842 PO, pg/mL for ^{14}C-PF-04965842 IV and ng/mL for Unlabeled PF-04965842 PO. The LLOQ are 0.039 dpm/mL for ^{14}C-PF-04965842 PO, 2.26 pg/mL for ^{14}C-PF-04965842 IV and 1.00 ng/mL for Unlabeled PF-04965842 PO. Planned times for ^{14}C-PF-04965842 IV were relative to the PO dose (start of the IV infusion was approximately 1 hour post PF-04965842 PO and infusion took about 5 minutes).
Abbreviations: dpm = disintegrations per minute, HR = hour(s), IV = intravenous, LLOQ = lower limits of quantification, PO = by mouth.

Table 1-5. Descriptive Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameter Values Following Administration of Unlabeled PF-04965842 200 mg PO + ^{14}C-PF-04965842 80 µg PO (Period A) and Unlabeled PF-04965842 200 mg PO + ^{14}C-PF-04965842 80 µg IV (Period B) , Protocol B7451008

	Parameter Summary Statistics[a] by Treatment		
	Unlabeled PF-04965842 200 mg PO + ^{14}C-PF-04965842 80 µg PO (Period A)	Unlabeled PF-04965842 200 mg PO + ^{14}C-PF-04965842 80 µg IV[b] (Period B)	
Parameter (units)	**^{14}C-PF-04965842 80 µg PO**	**^{14}C-PF-04965842 80 µg IV[b]**	**Unlabeled PF-04965842 200 mg PO**
N, n	6,6	5,5	5,5
AUC_{inf} (ng•hr/mL[c])	48.76 (30)	1.555 (15)	1857 (35)
AUC_{last} (ng•hr/mL[c])	46.52 (24)	1.548 (14)	1852 (35)
C_{max} (ng/mL[c])	14.26 (23)	2.794 (43)	778.0 (45)
T_{max} (hr)	1.01 (0.500-2.00)	0.0830 (0.0830-0.0830)	0.500 (0.500-2.00)
$t_{½}$ (hr)	26.61 ± 38.57	1.452 ± 0.083	1.518 ± 0.090
CL/F (mL/min) – Oral	374.8 (29)	NC	1794 (35)
CL (mL/min) – IV	NC	1073 (14)	NC
V_z/F (L) – Oral	325.2 (222)	NC	235.5 (31)
V_{ss} (L) – IV	NC	100.2 (19)	NC
AUC_{inf}(dn) (ng•hr/mL/mg[c])	0.00004447 (29)	15.55 (15)	9.297 (35)
AUC_{last}(dn) (ng•hr/mL/mg[c])	0.00004241 (24)	15.48 (14)	9.247 (35)
C_{max}(dn) (ng/mL/mg[c])	0.00001300 (23)	27.94 (43)	3.891 (45)

PK parameters are defined in Table 1-2.
Period A dosing both the unlabeled and ^{14}C-PF-04965842 were administered at the same time (no more than 5 minutes apart), with the unlabeled oral dose being administered before the ^{14}C-PF-04965842 PO dose.
Period B dosing the ^{14}C-PF-04965842 IV dose was administered as an infusion over approximately 5 minutes starting at approximately 1 hour after the unlabeled oral dose.
Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation, dpm = disintegrations per minute, hr = hour(s), IV = intravenous, N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects contributing to the summary statics, NC = not calculated (not applicable for the analyte presented), PK = pharmacokinetic(s), PO = by mouth, SD = standard deviation.
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean (±SD) for $t_{½}$.
b. Note actual ^{14}C-PF-04965842 IV doses were greater than 80 µg. Actual dose for all subjects was 100 µg.
c. Units for radioactivity parameters are dpm/mL (C_{max}), dpm/mL/dpm [C_{max}(dn)] or dpm•hr/mL (AUC), dpm•hr/mL/dpm [AUC(dn)] Period A ^{14}C-PF-04965842 PO only.

絶対的バイオアベイラビリティの解析結果の要約を Table 1-6 に示した。非標識 PF-04965842 200 mg の単回経口投与と同時に[^{14}C]PF-04965842 を名目用量 80 µg（実測用量は 100 µg）で単回静脈内投与したとき，AUC_{inf}(dn)の調整済み幾何平均値の比（経口投与／静脈内投与）は 59.77%（90%信頼区間：45.94%, 77.78%）であった。

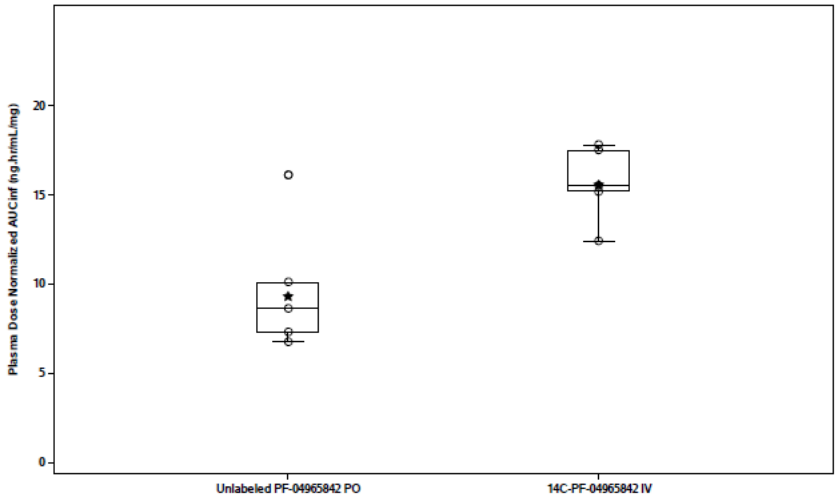
経口投与した非標識 PF-04965842 および静脈内投与した[^{14}C]PF-04965842 の AUC_{inf}(dn)について，各被験者の値およびその幾何平均値のボックスプロットを Figure 1-3 に示した。

Table 1-6. Statistical Analysis for Absolute Oral Bioavailability (F) , Protocol B7451008

Parameter, units	Adjusted (Least-Squares) Geometric Means		F: Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio
	Unlabeled PF-04965842 (200 mg PO) (Test)	^{14}C-PF-04965842 (80 µg IV) (Reference)		
AUC_{last} (dn), ng•hr/mL/mg	9.247	15.48	59.75	(45.82, 77.90)
AUC_{inf} (dn), ng•hr/mL/mg	9.297	15.55	59.77	(45.94, 77.78)

Actual IV ^{14}C-PF-04965842 dose was 100 µg.
PK parameters are defined in Table 1-2.
Values were back-transformed from the log scale.
The model was a mixed effect model with treatment as fixed effects and subject as a random effect.
Abbreviations: CI = confidence interval, F = oral bioavailability, hr = hour, IV = intravenous, PK = pharmacokinetic(s), PO = by mouth.
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.

Figure 1-3. Individual and Geometric Mean Dose Normalized AUC_{inf} Values for Unlabeled and ^{14}C-PF-04965842, Protocol B7451008



PK parameter is defined in Table 1-2.
Open circles represent individual values and stars represent geometric means.
Box plot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.
Abbreviations: IV = intravenous, PK = pharmacokinetic(s), PO = by mouth.

静脈内投与および経口投与した[^{14}C]PF-04965842 の尿中 ^{14}C の PK パラメータならびに吸収率（F_a）

尿中 ^{14}C の PK パラメータの記述統計量による要約を Table 1-7 に示した。尿中から回収した ^{14}C の総放射能（^{14}C_Total）は，名目用量 80 µg の[^{14}C]PF-04965842 を静脈内および経口投与後（B 期および A 期）で同様であった。尿中 ^{14}C の総放射能の投与量に対する割合（%^{14}C_Total）は，経口投与後は 85%，静脈内投与後は 93%であった。

F_a の解析結果の要約を Table 1-8 に示した。[^{14}C]PF-04965842 の経口および静脈内投与後に，それぞれ 6 例および 5 例で尿中 ^{14}C の完全なデータが得られた。投与量で補正した ^{14}C_Total の幾何平均値の比（経口投与／静脈内投与）から，F_a は 0.9129 と算出した。

[^{14}C]PF-04965842 の経口および静脈内投与後の%^{14}C_Total について，各被験者の値およびその幾何平均値のボックスプロットを Figure 1-4 に示した。

Table 1-7. Descriptive Summary of Urine ^{14}C Pharmacokinetic Parameter Values and Fraction Absorbed (F_a) Following Administration of 80 µg ^{14}C-PF-04965842 IV (Period B) and PO (Period A) , Protocol B7451008

	Geometric Mean (Geometric %CV)	
Parameter, units	**^{14}C-PF-04965842 80 µg PO**	**^{14}C-PF-04965842 80 µg IV[a]**
N	6	5
^{14}C_Total, dpm	933900 (7)	985500 (1)
%^{14}C Total	85.14 (7)	93.26 (1)

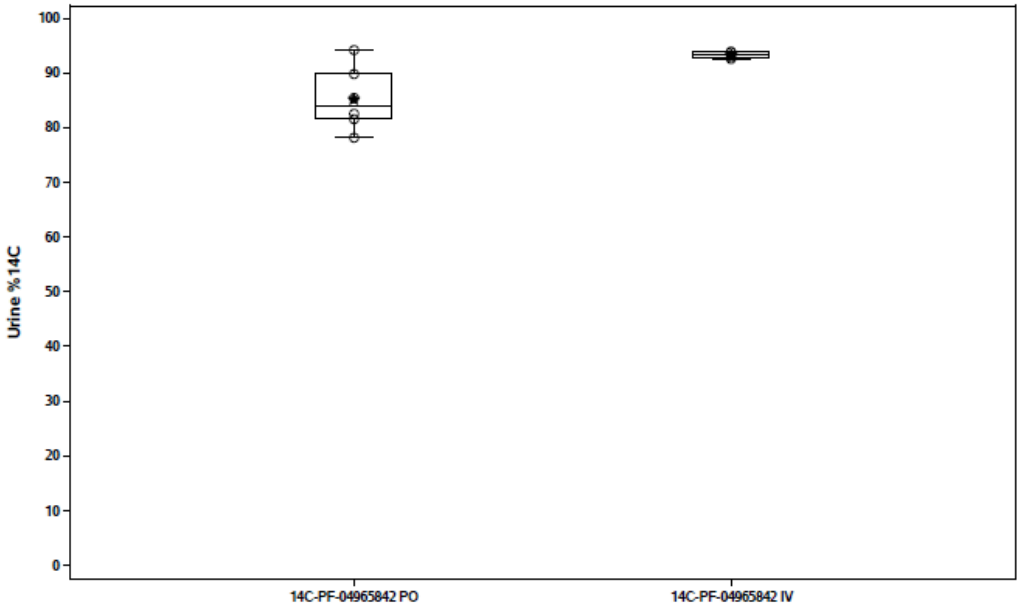
PK parameters are defined in Table 1-3.
Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation, dpm = disintegrations per minute, F_a = fraction absorbed, IV = intravenous, N = Number of subjects, PK = pharmacokinetic(s), PO = by mouth.
a. Actual IV dose =100 µg.

Table 1-8. Geometric Mean Ratio for Fraction Absorbed (F_a) , Protocol B7451008

Parameter	**Geometric Means**		**F_a: Ratio[b]**
	^{14}C-PF-04965842 80 µg PO (Test)	**^{14}C-PF-04965842 80 µg IV[a] (Reference)**	**Test (PO)/Reference (IV)**
%^{14}C Total	85.14	93.26	91.29

N = 5 subjects for IV and 6 subjects for PO.
The ratio is expressed as a percentage.
Abbreviations: %^{14}C_Total = total ^{14}C in urine expressed as a percent of administered dose, F_a = fraction absorbed, IV = intravenous, N = number of subjects, PO = by mouth.
a. Actual dose =100 µg.
b. The ratio was expressed as percentage.

Figure 1-4. Individual and Geometric Mean Urine %^{14}C_Total Values, Protocol B7451008



Open circles represent individual values and stars represent geometric means.
Box plot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.
Abbreviations: IV = intravenous, PO = by mouth.

PF-04965842 の代謝経路

2 期から成る固定順序試験により, 健康被験者に[^{14}C]PF-04965842 を経口および静脈内投与した。A 期では，非標識 PF-04965842 200 mg および[^{14}C]PF-04965842 80 µg（500 nCi）を単回経口投与し，6 例から血漿および排泄物の検体を採取し，PF-04965842 の排泄経路および代謝物プロファイルを評価した。B 期では，非標識 PF-04965842 200 mg の経口投与から約 1 時間後に[^{14}C]PF-04965842 80 µg（500 nCi）を単回静脈内投与し，5 例から血漿および尿検体を採取した。

[^{14}C]PF-04965842 の代謝物プロファイルの詳細な評価から，同定された代謝物はいずれも親化合物の PF-04965842 よりも極性が高く，高速液体クロマトグラフィーカラム内の保持時間が短いことが示された。

血漿中で確認された放射性標識物質の主な成分は PF-04965842 であったが，蓄尿検体中では，酸化的代謝物である M1 および M2（プロパンスルホンアミド体），M4（ピロロピリミジン骨格を有する化合物）ならびに M6（ピロロピリミジン骨格を有するプロパンスルホンアミド体）が主に認められた。蓄便検体中の主な成分は M1 であった。M1，M2，M4 および M6 は，排泄物中の放射能の 63%を占めた。

ヒト排泄物中の PF-04965842 および確認された代謝物は経口投与量の 86.7%を占めた。

1.2.3. 薬力学またはその他の評価項目の結果

ファーマコゲノミクスの結果

CYP2C19 の遺伝子型解析の結果から, 3 例の遺伝子型は*1/*1 であり， Extensive Metabolizer（EM）であると予測された。他の 3 例の遺伝子型は*1/*17 であり， Rapid Metabolizer（RM）であると予測された。この 3 例のゲノムには，代謝活性が正常な遺伝子（*1）1 コピーと代謝活性が高い遺伝子（*17）1 コピーが存在すると考えられた。CYP2C9 の遺伝子型解析の結果から，2 例の遺伝子型は*1/*2 のヘテロ接合型であり，Intermediate Metabolizer（IM）であると予測された。他の 4 例の遺伝子型は野生型の*1/*1 であり, EM と予測された。CYP3A4 の遺伝子型解析の結果から，1 例の遺伝子型は SNP に起因する*22 のヘテロ接合型であり，IM と予測された。他の 5 例は，正常な代謝酵素活性を示す EM と予測された。CYP2B6 の遺伝子型解析の結果から，遺伝子型が野生型（*1/*1）の被験者は 2 例のみであり，この 2 例は EM と予測された。他の 4 例の遺伝子型はヘテロ接合型（*1/*6）であり，IM と予測された。

1.2.4. 有効性の結果

本治験では有効性の評価は実施していない。

1.2.5. 安全性の結果

1.2.5.1. 有害事象

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬との関連のある有害事象の要約を Table 1-9 に示した。試験期間中に死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による試験中止または治験薬の投与中止，有害事象による治験薬の投与の一時中止または減量，投薬過誤は認められなかった。

非標識 PF-04965842 200 mg および[^{14}C]PF-04965842 80 µg の経口投与後に 10 件の有害事象が報告され, 非標識 PF-04965842 200 mg の経口投与と[^{14}C]PF-04965842 80 µg の静脈内投与を同時に行った後に 5 件の有害事象が報告された。非標識 PF-04965842 200 mg および[^{14}C]PF-04965842 80 µg の経口投与後に報告された，治験薬との因果関係を問わない有害事象 10 件中 9 件は，治験薬と関連ありと判断された。非標識 PF-04965842 200 mg の経口投与と[^{14}C]PF-04965842 80 µg の静脈内投与を同時に行った後に報告された，治験薬との因果関係を問わない有害事象 5 件中 4 件は，治験薬と関連ありと判断された。治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象は，すべて軽度であった。

Table 1-9. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events, All Causalities (Treatment-Related) , Protocol B7451008

Number of Subjects	Treatment A[a]	Treatment B[b]
Subjects evaluable for AEs	6 (6)	5 (5)
Number of AEs	10 (9)	5 (4)
Subjects with AEs	4 (4)	3 (2)
Subjects with SAEs	0	0
Subjects with severe AEs	0	0
Subjects discontinued from study due to AEs[c]	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continued study[d]	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	0	0

Source: 総括報告書本文 Table 18
Actual IV ^{14}C-PF-04965842 dose was 100 µg (Table 16.2.5.1.3).
See Table 1-5 footnotes for further dose administration details for Periods A and B.
Abbreviations: AE = adverse event, PO = by mouth, IV = intravenous, SAE = serious AE.
a. Treatment A: Unlabeled PF-04965842 200 mg PO & ^{14}C-PF-04965842 80 µg PO, Period A.
b. Treatment B: Unlabeled PF-04965842 200 mg PO & ^{14}C-PF-04965842 80 µg IV, Period B.
c. Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
d. Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.

1.2.5.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

1.2.5.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

1.2.5.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

1.2.5.5. バイタルサイン，心電図およびその他の検査

身体学的検査，バイタルサインまたは心電図の検査項目のうち，治験責任医師により，臨床的に意味があると判断されたものまたは有害事象として報告されたものはなかった。

味覚評価

非標識 PF-04965842 200 mg および[^{14}C]PF-04965842 80 µg の経口投与直後では，苦味スコアの平均値（56.7）は舌／口腔内の灼熱感スコアの平均値（10.3）よりも高かった。いずれのスコアも 5 分以内に約 1/4 に減少した。

1.3. 結論

- PF-04965842 を経口または静脈内投与した結果，PF-04965842 およびその関連物質の回収率は 90%を上回った。経口投与した場合では約 85%が尿中から，約 10%が糞中から回収された。
- PF-04965842 を経口投与した場合，または PF-04965842 の経口投与と静脈内投与を同時に行った場合では，いずれも許容可能な安全性および忍容性プロファイルを示した。
- PF-04965842 の F は 60%（90%信頼区間 : 46%, 78%）， F_a は 91%と推定された。F_a は 85%を上回ったが，F は中程度の範囲（50%～84%）に収まった。
- 静脈内投与後の PF-04965842 の CL の平均値は 1073 mL/min であった。

2. B7451004 試験（5.3.1.2.1，参考資料）

治験の標題：健康被験者を対象に空腹時投与した PF-04965842 の懸濁剤に対する固形製剤の相対的バイオアベイラビリティ，PF-04965842 固形製剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する非盲検，単回投与，3 期クロスオーバー，第 1 相試験

2.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（ベルギー）

治験期間：2014 年 6 月 17 日～2014 年 8 月 5 日

開発段階：第 1 相

2.1.1. 目的

- 空腹時投与した PF-04965842 400 mg 懸濁剤に対する PF-04965842 100 mg 錠 4 錠の相対的バイオアベイラビリティを評価する。
- PF-04965842 100 mg 錠 4 錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する。
- 健康被験者に PF-04965842 の錠剤および懸濁剤を投与したときの安全性および忍容性を評価する。

2.1.2. 治験デザイン

治験デザインの概要を Table 2-1 に示した。本治験は，健康被験者を対象に空腹時投与した PF-04965842 の懸濁剤に対する固形製剤の相対的バイオアベイラビリティ，PF-04965842 固形製剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する非盲検，単回投与，3 期クロスオーバー，第 1 相試験であった。表中の全 6 種類の投与順序のいずれかに 12 例を無作為に割り付けた。

Table 2-1. Study Schematics, Protocol B7451004

Sequence	Period 1 (Treatments)	Washout Period	Period 2 (Treatments)	Washout Period	Period 3 (Treatments)
1 (n = 2)	A	72 hours	C	72 hours	B
2 (n = 2)	B		A		C
3 (n = 2)	C		B		A
4 (n = 2)	A		B		C
5 (n = 2)	B		C		A
6 (n = 2)	C		A		B

Treatment A = 4 × 100 mg PF-04965842 tablet under fasted conditions.
Treatment B = 400 mg PF-04965842 oral suspension under fasted conditions.
Treatment C = 4 × 100 mg PF-04965842 tablet under fed conditions.

各投与期の間に 72 時間以上の休薬期間を設けた。各投与期の投与日（第 1 日）の前日を第 0 日と定義した。第 0 日に被験者は治験実施医療機関（clinical research unit：CRU）に入所し，投与後 48 時間以上の薬物動態（pharmacokinetics：PK）解析用検体の採取が終わるまで，CRU に滞在した。また，治験責任医師の判断により，休薬期間中も被験者を CRU に滞在させることを許可

した。各投与期の第 1 日に，被験者に治験薬を単回投与した。錠剤は室温の水 240 mL で，噛まずにそのまま服用させた。被験者に錠剤または懸濁剤を空腹時投与する場合は，投与前 10 時間および投与後 4 時間にわたって絶食させた。

治験薬投与前 28 日以内に健康被験者のスクリーニングを行い，被験者が本治験の選択基準を満たしていることを確認した。安全性以外の理由で脱落例が生じた場合は，治験依頼者および治験責任医師の判断により，別の被験者を補充することとした。

2.1.3. 診断および主な組み入れ基準

2.1.3.1. 選択基準

年齢が 18～55 歳であり，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2 かつ体重 50 kg（110 lbs）超の，健康な男性被験者または妊娠の可能性がない健康な女性被験者を本治験への組み入れに適格とみなした。

2.1.3.2. 除外基準

薬物の吸収に影響を及ぼす可能性がある健康状態（胃切除術を受けた等）の被験者のほか，最近他の治験薬を投与され，その投与時期が本治験の初回投与前 30 日以内（もしくは現地の要件に準じた期間）または他の治験薬の 5 半減期以内のいずれか長い方に該当する被験者は，本治験への組み入れに不適格とみなした。

2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

2.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 2-2 に示した。

Table 2-2. Study Drug Information, Protocol B7451004

Study Drug	Lot Number	FID/MID Number	Potency	Formulation
PF-04965842 100 mg oval white to off-white tablet	14-001404	D1400040	100 mg	Tablet
PF-04965842	GR06528	000007640	0.986	API
Methylcellulose (Methocel A4M premium)	GR07442	000006063	N/A	Excipient
Titanium dioxide	GR05561	000006056	N/A	Excipient

Abbreviations: API = active pharmaceutical ingredient; FID = formulation identification; MID = material identification; N/A = not available.

2.1.4.2. 用法および用量

投与前夜から被験者に 10 時間以上絶食させ，翌朝おおよそ午前 8 時（± 2 時間）に，投与スケジュールに従って PF-04965842 100 mg 錠 4 錠または PF-04965842 400 mg 懸濁剤のいずれかを単回経口投与した。被験者に錠剤を食後投与する場合は，約 20 分かけて高脂肪食の朝食をとらせ，食後約 5 分以内に投与した。錠剤は室温の水 240 mL で，噛まずにそのまま服用させた。被験者に錠

剤または懸濁剤を空腹時投与する場合は，投与前 10 時間および投与後 4 時間にわたって絶食させた。

2.1.4.3. 投与期間

投与期 1，2 および 3 の第 1 日に治験薬を単回経口投与した。

2.1.5. 評価項目

2.1.5.1. 薬物動態の評価項目

すべての投与期で，投与後 0，0.5，1，2，4，6，8，12，16，24，36 および 48 時間に各 4 mL 採血し，約 1.2～1.5 mL の PK 分析用血漿を得た。採血の際にはエチレンジアミン四酢酸二カリウム塩二水和物を含む，適切にラベルを貼付した採血管を使用した。採取した PK 分析用血漿に対し，バリデートされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を使用して，PF-04965842 の血漿中濃度を測定した。標準的なノンコンパートメント解析法を用いて，血漿中濃度－時間曲線のデータから PK パラメータを算出した。

2.1.5.2. 安全性の評価項目

治験実施計画書に規定された時点で, 有害事象, 重篤な有害事象, 薬物性肝障害が疑われる症例, 臨床検査値を評価した。さらに，身体学的検査，バイタルサイン（血圧および脈拍数）測定，体温測定および心電図の評価を行った。

2.1.6. 統計解析方法

2.1.6.1. 解析対象集団[a]

PK 濃度解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期で 1 濃度以上が測定されたすべての被験者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期に 1 つ以上の主要な PK パラメータが算出されたすべての被験者と定義した。

安全性解析対象集団：1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者で構成した。

2.1.6.2. 統計解析

PF-04965842 の懸濁剤に対する固形製剤の相対的バイオアベイラビリティの評価では，0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}）（算出可能な場合），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}）および最高血漿中濃度（maximum plasma concentration : C_{max}）の自然対数に変換した値について，投与順序，時期および投与法（Treatment A または B）を固定効果，投与順序内の被験者をランダム効果とする混合効果モデルを用いて解析

[a] 総括報告書本文 9.7.3.1 項および 9.7.4.1 項から補足

した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験投与－対照投与）とその 90%信頼区間（confidence interval：CI）を算出した。さらに，調整済み平均値の差とその 90% CI を逆変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）とその 90% CI を推定した。この評価では，Treatment A（PF-04965842 100 mg 錠 4 錠の空腹時投与）を試験投与，Treatment B（PF-04965842 400 mg 懸濁剤の空腹時投与）を対照投与とした。

PF-04965842 固形製剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響の評価では，AUC_{inf}（算出可能な場合），AUC_{last} および C_{max} の自然対数に変換した値について，投与順序，時期および投与法（Treatment A または C）を固定効果，投与順序内の被験者をランダム効果とする混合効果モデルを用いて解析した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験投与－対照投与）とその 90% CI を算出した。さらに，調整済み平均値の差とその 90% CI を逆変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）とその 90% CI を推定した。この評価では，Treatment C（PF-04965842 100 mg 錠 4 錠の食後投与）を試験投与，Treatment A（PF-04965842 100 mg 錠 4 錠の空腹時投与）を対照投与とした。

2.2. 試験結果

2.2.1. 被験者の内訳および特性

男性 7 例および女性 5 例の計 12 例を本治験に組み入れた。組み入れた被験者の平均年齢は 41.5 歳（範囲 23～55 歳）であり，その大部分は白人であった（10 例，83.3%）。

男性被験者の年齢，体重および BMI の平均値はそれぞれ 34 歳（範囲 23～52 歳），83 kg（範囲 68.8～102.9 kg）および 25.1 kg/m^2（範囲 19.6～29.0 kg/m^2）であった。女性被験者の年齢，体重および BMI の平均値はそれぞれ 52 歳（範囲 42～55 歳），68.8 kg（範囲 59.2～80.2 kg）および 25.2 kg/m^2（範囲 22.8～28.4 kg/m^2）であった。治験薬を投与した全被験者を対象に安全性解析を実施した。被験者の内訳および解析対象集団の要約を Table 2-3 に示した。

Table 2-3. Subject Disposition and Evaluation Groups, Protocol B7451004

Number of Subjects	PF-04965842 4 × 100 mg Tablet (Fasted)	PF-04965842 400 mg Oral Suspension (Fasted)	PF-04965842 4 × 100 mg Tablet (Fed)
Assigned to study treatment: 12			
Treated	12	11	12
Completed	12	11	12
Discontinued	0	1[a]	0
Analyzed for PK			
PK parameter	12	11	12
PK concentration	12	11	12
Analyzed for safety			
Adverse event	12	11	12
Laboratory data	12	11	12

Abbreviation: PK = pharmacokinetic.
a. Subject 10011012 withdrew during open treatment period due to unwillingness to further participate in the study.

2.2.2. 薬物動態の結果

PF-04965842 の血漿中 PK パラメータの記述統計量の要約を Table 2-4 に示した。PF-04965842 100 mg 錠 4 錠または PF-04965842 400 mg 懸濁剤を空腹時に単回経口投与した結果，懸濁剤では速やかに C_{max} に到達し［C_{max} 到達時間（time for C_{max}：T_{max}）中央値は 0.5 時間］，錠剤の方が遅かった（T_{max} 中央値は 2.0 時間）。PF 04965842 100 mg 錠 4 錠を食後に単回経口投与した場合では T_{max} はさらに遅く，中央値は 4.0 時間であった。終末相の消失半減期（terminal half-life：$t_{½}$）の平均値は，PF-04965842 100 mg 錠 4 錠の空腹時投与で 5.3 時間，PF-04965842 400 mg 懸濁剤の空腹時投与で 4.9 時間，PF-04965842 100 mg 錠 4 錠の食後投与で 3.2 時間であった。

PK パラメータを比較した結果の要約を Table 2-5 に示した。PF-04965842 100 mg 錠 4 錠の空腹時投与と PF-04965842 400 mg 懸濁剤の空腹時投与の比較では，AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比は 96.54%であり，その 90% CI は 80%～125%の範囲に含まれていたことから，両投与法による曝露量の同等性が示された。また，C_{max} の比は 79.48%（90% CI：62.88%, 100.46%）であったことから，懸濁剤よりも錠剤を投与したときの C_{max} は約 21%低かった。

PF-04965842 100 mg 錠 4 錠の食後と空腹時投与の比較では，AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比は 100.70%であり，その 90% CI は 80%～125%の範囲に含まれていたことから，両投与法による曝露量の同等性が示された。一方，C_{max} の比は 95.56%（90% CI : 76.22%, 119.82%）であり，90% CI の下限はわずか（5%未満）に 80%を下回った。その原因として，空腹時投与後の C_{max} の変動が比較的大きかったことが可能性として考えられる。C_{max} の調整済み幾何平均値の変動係数は，錠剤の空腹時投与で 61%, 懸濁剤の空腹時投与で 48%, 錠剤の食後投与で 20%であった（Table 2-4）。AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の変動係数はいずれの投与法でも同様であり，33%～34%であった。

Table 2-4. Descriptive Summary of Plasma PF-04965842 Pharmacokinetic Parameter Values, Protocol B7451004

Parameter (Units)	Parameter Summary Statistics[a] by PF-04965842 Treatment		
	4 × 100 mg Tablet (Fasted)	400 mg Oral Suspension (Fasted)	4 × 100 mg Tablet (Fed)
N	12	11	12
AUC_{inf} (ng•h/mL)	10460 (34)	10550 (33)	10530 (33)
AUC_{last} (ng•h/mL)	10320 (35)	10420 (33)	10510 (34)
C_{max} (ng/mL)	1659 (61)	2134 (48)	1585 (20)
T_{max} (h)	2.00 (0.533, 6.00)	0.517 (0.500, 4.02)	4.00 (2.00, 8.00)
$t_{½}$ (h)	5.296 ± 3.623	4.914 ± 4.160	3.201 ± 1.293

Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; AUC_{last} = area under the plasma concentration time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the plasma concentration time profile from time 0 extrapolated to infinite time; C_{max} = maximum plasma concentration; N = number of subjects; SD = standard deviation; T_{max} = time for C_{max}; $t_{½}$ = terminal half-life.
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean ±SD for $t_{½}$.

Table 2-5. Statistical Summary of Treatment Comparisons for Plasma PF-04965842 Parameters Following Single Oral 400 mg Doses, Protocol B7451004

Parameter (Units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI for Ratio
	Test	Reference		
4 × 100 mg Tablet Fasted (Test) versus 400 mg Oral Suspension Fasted (Reference)				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	10460	10830	96.54	90.31, 103.21
AUC_{last} (ng•h/mL)	10320	10690	96.47	89.49, 103.99
C_{max} (ng/mL)	1659	2087	79.48	62.88, 100.46
4 × 100 mg Tablet Fed (Test) versus 4 × 100 mg Tablet Fasted (Reference)				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	10530	10460	100.70	94.42, 107.40
AUC_{last} (ng•h/mL)	10510	10320	101.92	94.80, 109.58
C_{max} (ng/mL)	1585	1659	95.56	76.22, 119.82

Values had been back-transformed from the log scale.
The model was a mixed effect model with sequence, period and treatment as fixed effects and subject within sequence as a random effect.
Abbreviations: AUC_{last} = area under the plasma concentration time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the plasma concentration time profile from time 0 extrapolated to infinite time; C_{max} = maximum plasma concentration; CI = confidence interval.
a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

2.2.3. 有効性の結果

本治験では有効性の評価は実施していない。

2.2.4. 安全性の結果

2.2.4.1. 有害事象

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の要約を Table 2-6 に示した。治験薬との因果関係を問わない有害事象は計 18 件報告され，そのうち 17 件は治験薬と関連があると判断された。主に報告された有害事象は頭痛および悪心であった（Table 2-7）。有害事象の件数は，PF-04965842 の錠剤と懸濁剤のいずれを投与した場合でも同様であり，また PF-04965842 の錠剤を食後投与した場合と空腹時投与した場合でも同様であった。有害事象はすべて軽度または中等度であった。試験期間中に死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による治験薬の投与中止，減量または一時中止は認められなかった。

Table 2-6. Treatment-Emergent Adverse Events; All-Causalities (Treatment-Related) , Protocol B7451004

	PF-04965842 4 × 100 mg Tablet (Fasted)	PF-04965842 400 mg Oral Suspension (Fasted)	PF-04965842 4 × 100 mg Tablet (Fed)
Number of Subjects	n	n	n
Subjects evaluable for adverse events	12	11	12
Number of adverse events	7 (7)	5 (5)	6 (5)
Subjects with adverse events	4 (4)	3 (3)	3 (3)
Subjects with serious adverse events	0	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0	0
Subjects discontinued due to adverse events	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of adverse events, subjects were counted only once per treatment in each row.
SAEs - according to the Investigator's assessment.
MedDRA (Version 17.0) coding dictionary applied.
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of subjects with adverse event; SAEs = serious adverse events; TEAE = treatment-emergent adverse events.

Table 2-7. Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events; All-Causalities (Treatment-Related) , Protocol B7451004

System Organ Class[a] Preferred Term[a]		PF-04965842 4 × 100 mg Tablet (Fasted) (N = 12)				PF-04965842 400 mg Oral Suspension (Fasted) (N = 11)				PF-04965842 4 × 100 mg Tablet (Fed) (N = 12)			
		n	Severity			n	Severity			n	Severity		
			Mild	Mod	Sev		Mild	Mod	Sev		Mild	Mod	Sev
Eye disorders	眼障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Eye pain	眼痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Diarrhoea	下痢	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nausea	悪心	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vomiting	嘔吐	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (3)	2 (3)	1 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0 (0)
Headache	頭痛	3 (3)	2 (3)	1 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Dry throat	咽喉乾燥	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Total preferred term events	Total preferred term events	7 (7)	4 (5)	3 (2)	0 (0)	5 (5)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	6 (5)	4 (3)	2 (2)	0 (0)

If the same subject in a given treatment had >1 occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence was taken. Subjects were counted only once per treatment in each row. Included all data collected since the first dose of the study drug.
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = total number of subjects evaluable for adverse event, n = number of subjects with adverse event.
a. MedDRA (version 17.0) coding dictionary applied. MedDRA/J (v22.1) is applied for Japanese translation.

2.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

2.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

2.2.4.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

2.3. 結論

- PF-04965842 400 mg 懸濁剤の空腹時投与に対する PF-04965842 100 mg 錠 4 錠の空腹時投与の相対的バイオアベイラビリティについて，AUC_{inf}の調整済み幾何平均値の比（錠剤／懸濁剤）は 96.54%（90% CI：90.31%, 103.21%）であり，90% CI が 80%～125%の範囲内であったことから両投与法の曝露量の同等性が示された。C_{max}の比は 79.48%（90% CI：62.88%, 100.46%）であった。

- PF-04965842 100 mg 錠 4 錠を食後投与した場合では，空腹時投与と比べてAUC_{inf}は変化せず，C_{max}はわずかに低下したが，バラツキが小さくなった。PK パラメータの調整済み幾何平均値の食後／空腹時投与の比は，AUC_{inf}では 100.70%（90% CI：94.42%, 107.40%），C_{max}では 95.56%（90% CI：76.22%, 119.82%）であった。PF-04965842 100 mg 錠 4 錠のT_{max}中央値は，食後投与では 4 時間，空腹時投与では 2 時間であった。

- 本治験で評価した健康被験者において，PF-04965842 100 mg 錠 4 錠の空腹時および食後の単回経口投与ならびに PF-04965842 400 mg 懸濁剤の空腹時単回経口投与は，おおむね良好な忍容性を示した。PF-04965842 の空腹時投与と食後投与，PF-04965842 100 mg 錠 4 錠と PF-04965842 400 mg 懸濁剤で，有害事象の発現頻度に差は認められなかった。

3. B7451032 試験（5.3.1.2.2，参考資料）

治験の標題：健康被験者を対象に，空腹時投与における PF-04965842 の第 3 相試験用錠に対する市販予定錠の生物学的同等性，および市販予定錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する非盲検，単回投与，クロスオーバー第 1 相試験

3.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：2019 年 7 月 18 日～2019 年 12 月 14 日

開発段階：第 1 相

3.1.1. 目的

本治験の目的および評価項目（主要および副次）を Table 3-1 に示した。

Table 3-1. 治験の目的および評価項目，Protocol B7451032

分類	目的	評価項目
主要		
PK（パート A）	• 空腹時投与における PF-04965842 の第 3 相試験用 100 mg 錠×2 に対する市販予定 200 mg 錠の相対的バイオアベイラビリティを評価する。 • 空腹時投与における PF-04965842 の第 3 相試験用 100 mg 錠×2 に対する遅溶出性バリアント錠[a]の 200 mg 錠の相対的バイオアベイラビリティを評価する。 • PF-04965842 の市販予定 200 mg 錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する。	• PF-04965842 の血漿中 PK パラメータ：AUC_{inf}，C_{max}
PK（パート B）	• 空腹時投与における PF-04965842 の第 3 相試験用 100 mg 錠×2 に対する市販予定 200 mg 錠の生物学的同等性を評価する。	• PF-04965842 の血漿中 PK パラメータ：AUC_{inf}，C_{max}
副次		
ファーマコゲノミクス	• CYP2C19およびCYP2C9のファーマコゲノミクス用の検体を収集する。	• ファーマコゲノミクス用検体の収集
安全性	• 健康被験者を対象に，PF-04965842を錠剤として200 mg単回投与したときの安全性および忍容性を評価する。	• 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体学的検査および 12 誘導心電図

a. 市販予定錠と比較して，溶出が遅くなるように設計した錠剤

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time, C_{max} = maximum plasma concentration, CYP = cytochrome P450, PK = pharmacokinetics

3.1.2. 治験デザイン[a]

本治験は，健康被験者を対象に PF-04965842 の第 3 相試験用製剤（対照製剤）に対する市販予定製剤（試験製剤 1）および遅溶出性バリアント製剤（試験製剤 2）の相対的バイオアベイラビリティ，第 3 相試験用製剤に対する市販予定製剤の生物学的同等性を評価し，さらに市販予定製剤 200 mg 単回経口投与後のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を検討する，無作為化，非盲検，単回投与，クロスオーバー第 1 相試験であった。本治験はパート A とパート B の 2 部で構成され，以下に示す段階的なアプローチで本治験を実施した。

治験薬は各投与期の第 1 日に投与した。各投与の間には 72 時間以上の休薬期間を設けた。

パート A：健康被験者 16 例を組み入れ，2 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。各投与順序は 4 つの投与期から構成された（Table 3-2）。

Table 3-2. Randomized Treatment Sequences of Part A, Protocol B7451032

Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
1 (n=8)	P3-Fast[a]	Comm-Fast[b]	Vari-Fast[c]	Comm-Fed[d]
2 (n=8)	Comm-Fast[b]	P3-Fast[a]	Vari-Fast[c]	Comm-Fed[d]

a. P3-Fast: 200 mg (2×100 mg) PF-04965842 Phase 3 tablet formulation under fasted conditions.
b. Comm-Fast: 200 mg PF-04965842 commercial tablet formulation under fasted conditions.
c. Vari-Fast: 200 mg PF-04965842 variant tablet formulation with slower dissolution under fasted conditions.
d. Comm-Fed: 200 mg PF-04965842 commercial tablet formulation under fed conditions.

パート B：生物学的同等性を評価するために，30 例（各投与順序 15 例）の組み入れが必要であった。各投与順序は 4 つの投与期から構成された（Table 3-3）。

Table 3-3. Randomized Treatment Sequences of Part B, Protocol B7451032

Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
1 (n=15)	Comm-Fast[a]	P3-Fast	Comm-Fast	P3-Fast
2 (n=15)	P3-Fast[b]	Comm-Fast	P3-Fast	Comm-Fast

a. Comm-Fast: 200 mg PF-04965842 commercial tablet formulation under fasted conditions.
b. P3-Fast: 200 mg (2×100 mg) PF-04965842 Phase 3 tablet formulation under fasted conditions.

3.1.3. 診断および主な組み入れ基準

同意取得時の年齢が 18～55 歳，肥満指数が 17.5～30.5 kg/m^2，かつ体重 50 kg（110 lb）超の健康な男性または女性被験者を組み入れることとした。

[a] 総括報告書 16.1.1 項から補足

3.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

3.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 3-4 に示した。

Table 3-4. Investigational Product Description, Protocol B7451032

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-04965842 100 mg Round White Film Coated Tablet (DC)	GR-SDM	18-002731	100 mg	TABLET
PF-04965842 200 mg Tablet	19-DP-00015	19-000690	200 mg	TABLET
PF-04965842 200 mg Tablet (Aberrant)	19-DP-00028	19-001444	200 mg	TABLET

Abbreviation: DC = direct compression

3.1.4.2. 用法および用量

空腹時投与：前夜から 10 時間以上の絶食後，常温水 240 mL（8 oz）とともに PF-04965842 錠を投与した。

食後投与：前夜から 10 時間以上の絶食および標準的高脂肪高カロリー朝食を摂取後（朝食開始後 30 分後），常温水 240 mL（8 oz）とともに PF-04965842 錠を投与した。

3.1.4.3. 投与期間

3.1.2 項を参照。

3.1.5. 評価項目

3.1.5.1. 薬物動態の評価項目

パート A およびパート B の各投与期の投与前および投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，10，12，24，36，48 時間に各回約 3 mL 採血し，少なくとも 1 mL の血漿を抽出した。採血には，適切にラベルを貼付したエチレンジアミン四酢酸二カリウム入り採血管を使用した。バリデートされた分析法を使用し，標準作業手順書に従って血漿検体を分析した。

PF-04965842 の薬物動態（pharmacokinetics: PK）パラメータを，血漿中濃度－時間のデータからノンコンパートメント解析法を用いて，被験者および投与群ごとに算出した。PK 解析では，定量下限値未満の値を 0 ng/mL と設定した（Table 3-5）。

Table 3-5. Pharmacokinetic Parameters Determined in Study B7451032

Parameter	Definition	Method of Determination
C_{max}	Maximum plasma concentration	Observed directly from data
AUC_{inf}[a]	Area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$, where $C_{last}*$ is the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis.

Pharmacokinetic parameter values were calculated using an internally validated software system eNCA (electronic non-compartmental analysis) version 2.2.4.
[a] If data permit.
Abbreviations: AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time zero to time of last measurable concentration, k_{el} = terminal phase rate constant

3.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象，重篤な有害事象，臨床検査値，身体学的検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温），12 誘導心電図および妊娠検査について評価した。

3.1.6. 統計解析方法

3.1.6.1. 解析対象集団[a]

PK 濃度解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期で 1 回以上の血漿中濃度が測定されたすべての被験者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期に 1 つ以上の主要な PK パラメータが算出されたすべての被験者と定義した。

安全性解析対象集団：無作為割り付け後に 1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義した。

3.1.6.2. 統計解析

PK

自然対数に変換したデータに対して混合効果モデルを当てはめ，試験製剤と対照製剤間の差の 90%信頼区間（confidence interval：CI）を算出し，PK パラメータの生物学的同等性を評価した。混合効果モデルでは SAS Mixed プロシジャにより，REML 推定法および Kenward-Roger の自由度を用いて解析した。

安全性

治験薬投与の安全性および忍容性に関連する潜在的リスクを評価するため，投与別に要約した。

[a] 総括報告書 Appendix 16.1.9.1 から補足

3.2. 試験結果

3.2.1. 被験者の内訳および特性

パート A およびパート B の被験者の内訳を，それぞれ Table 3-6 および Table 3-7 に示した。パート A では合計 16 例を組み入れ，治験薬を投与した。パート A では 1 例が治験を中止した。パート B では合計 30 例を組み入れ，治験薬を投与した。パート B では 1 例が治験を中止した。

Table 3-6. Disposition Events Summary (Part A), Protocol B7451032

	PF-04965842 2 x 100 mg Phase 3 Tablet (Fast) -> PF-04965842 200 mg Commercial Tablet (Fast) -> PF-04965842 200 mg Variant Tablet (Fast) -> PF-04965842 200 mg Commercial Tablet (Fed) (N=8)	PF-04965842 200 mg Commercial Tablet (Fast) -> PF-04965842 2 x 100 mg Phase 3 Tablet (Fast) -> PF-04965842 200 mg Variant Tablet (Fast) -> PF-04965842 200 mg Commercial Tablet (Fed) (N=8)
Number (%) of Subjects	**n (%)**	**n (%)**
Disposition Phase:		
Open Label Treatment		
Discontinued	1 (12.5)	0
Withdrawal By Subject	1 (12.5)	0
Completed	7 (87.5)	8 (100.0)

Source：総括報告書本文 Table 8
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02JAN2020 (04:07) Source Data: adds Output File: ./nda1 cdisc/B7451032/adds s001 Date of Generation: 12JAN2020 (21:31)

Table 3-7. Disposition Events Summary (Part B), Protocol B7451032

Number (%) of Subjects	PF-04965842 2 x 100 mg Phase 3 Tablet (Fast) -> PF-04965842 200 mg Commercial Tablet (Fast) -> PF-04965842 2 x 100 mg Phase 3 Tablet (Fast) -> PF-04965842 200 mg Commercial Tablet (Fast) (N=15) n (%)	PF-04965842 200 mg Commercial Tablet (Fast) -> PF-04965842 2 x 100 mg Phase 3 Tablet (Fast) -> PF-04965842 200 mg Commercial Tablet (Fast) -> PF-04965842 2 x 100 mg Phase 3 Tablet (Fast) (N=15) n (%)
Disposition Phase:		
Open Label Treatment		
Discontinued	0	1 (6.7)
Withdrawal By Subject	0	1 (6.7)
Completed	15 (100.0)	14 (93.3)

Source：総括報告書本文 Table 9
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02JAN2020 (04:07) Source Data: adds Output File: ./nda1_cdisc/B7451032/adds_s001_b Date of Generation: 12JAN2020 (21:33)

3.2.2. 薬物動態の結果

パート A およびパート B における PF-04965842 の PK パラメータを，それぞれ Table 3-8 および Table 3-9 に記述的に要約した。

空腹時投与における PF-04965842 の市販予定錠と第 3 相試験用錠の比較（パート A）

第 3 相試験用 100 mg 錠×2（対照製剤）に対する市販予定 200 mg 錠（試験製剤）の 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time：AUC_{inf}）および最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}）の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 95.58%（87.47%，104.44%）および 90.02%（69.01%, 117.41%）であった。AUC_{inf} の 90% CI は生物学的同等性の許容範囲（80%，125%）内であったが，C_{max} は生物学的同等性の許容範囲内に含まれなかったことから，本治験のパート B を実施した。

空腹時投与における PF-04965842 の遅溶出性バリアント錠と第 3 相試験用錠の比較（パート A）

第 3 相試験用 100 mg 錠×2（対照製剤）に対する遅溶出性バリアント錠の 200 mg 錠（試験製剤）の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 113.45%（105.44%，122.07%）および 120.40%（98.27%，147.52%）であった。AUC_{inf} の 90% CI は生物学的同等性の許容範囲（80%，125%）内であったが，C_{max} は許容範囲内に含まれなかった。

PF-04965842 市販予定錠の食後投与と空腹時投与の比較（パート A）

市販予定 200 mg 錠の空腹時投与（対照投与）に対する食後投与（試験投与）の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 125.94%（117.04%，135.51%）および 128.89%（105.07%，158.10%）であった。AUC_{inf} および C_{max} の 90% CI はいずれも生物学的同等性の許容範囲（80%，125%）内に含まれなかった。調整済み幾何平均値の比から，食後投与の AUC_{inf} および C_{max} は，空腹時投与に比べてそれぞれ約 25.9%および 28.9%増加した。

空腹時投与における PF-04965842 市販予定錠と第 3 相試験用錠の AUC_{inf} の比較（パート B）

市販予定 200 mg 錠（試験製剤）は，第 3 相試験用 100 mg 錠 × 2（対照製剤）に対する生物学的同等性の基準を満たした。第 3 相試験用 100 mg 錠 × 2（対照製剤）に対する市販予定 200 mg 錠（試験製剤）の AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は 99.89%（95.49%，104.50%）であり，生物学的同等性の許容範囲（80%，125%）内であった。

Reference-scaled average bioequivalence 法による C_{max} の比較（パート B）

パート A では PF-04965842 の C_{max} の被験者内標準偏差が 0.294 を超えていたことから［変動係数（%CV）>30%］，パート B は reference-scaled average bioequivalence 法を採用し，完全に反復した 4 期クロスオーバーデザインとした。パート B の結果から，空腹時投与した第 3 相試験用 200 mg 錠の C_{max} の被験者内標準偏差は 0.30938（%CV=31.69%）であり，PF-04965842 はばらつきの大きい薬剤（highly variable drug）であることが確認された。空腹時投与における第 3 相試験用 100 mg 錠 × 2（対照製剤）に対する市販予定 200 mg 錠（試験製剤）の C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は 100.87%（91.18%，111.59%）であり，生物学的同等性の許容範囲（80%，125%）内にあり，生物学的同等性の基準を満たした。

Table 3-8. Descriptive Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters (Part A), Protocol B7451032

Parameter (Units)[a]	PF-04965842 2 x 100 mg Phase 3 Tablet (Fast) (N=16)	PF-04965842 200 mg Commercial Tablet (Fast) (N=15)	PF-04965842 200 mg Variant Tablet (Fast) (N=15)	PF-04965842 200 mg Commercial Tablet (Fed) (N=15)
N1,N2	16, 16	15, 15	15, 15	15, 15
AUC_{inf} (ng hr/mL)	3861 (64)	3492 (62)	4156 (56)	4398 (55)
AUC_{last} (ng hr/mL)	3842 (64)	3456 (62)	4141 (56)	4382 (55)
AUC_{24} (ng hr/mL)	3781 (62)	3373 (63)	4116 (55)	4393 (54)
C_{max} (ng/mL)	902.4 (58)	802.5 (75)	1073 (47)	1034 (39)
T_{max} (hr)	1.00 (0.500-6.00)	1.00 (0.500-6.02)	1.00 (0.500-6.05)	3.00 (1.00-6.02)
$t_{1/2}$ (hr)	4.541 ± 2.2546	3.949 ± 3.3262	3.637 ± 2.0596	2.953 ± 0.92867

Source: Table 14.4.5.1.1
N=total number of subjects in the treatment group in the indicated population; N1=number of subjects contributing to the summary statistics;
N2=number of subjects contributing to the summary statistics for $t_{1/2}$, AUC_{inf};
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± standard deviation for $t_{1/2}$
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12FEB2020 (00:50) Source Data: adpp Output
File: ./nda1 cdisc/B7451032/adpp s101 Date of Generation: 16FEB2020 (09:43)

Table 3-9. Descriptive Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters (Part B), Protocol B7451032

Parameter (Units)[a]	PF-04965842 2 x 100 mg Phase 3 Tablet (Fast) (N=30)	PF-04965842 200 mg Commercial Tablet (Fast) (N=30)
N1,N2	30, 30	30, 30
AUC_{inf} (ng hr/mL)	3820 (51)	3753 (55)
AUC_{last} (ng hr/mL)	3622 (56)	3719 (55)
AUC_{24} (ng hr/mL)	3522 (58)	3639 (56)
C_{max} (ng/mL)	929.6 (56)	951.9 (60)
T_{max} (hr)	1.00 (0.500-4.02)	1.00 (0.500-4.00)
$t_{1/2}$ (hr)	5.695 ± 4.2132	4.655 ± 3.6374

Source: Table 14.4.5.1.2
N=total number of subjects in the treatment group in the indicated population; N1=number of subjects contributing to the summary statistics;
N2=number of subjects contributing to the summary statistics for $t_{1/2}$, AUC_{inf};
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± standard deviation for $t_{1/2}$
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12FEB2020 (00:50) Source Data: adpp Output
File: ./nda1 cdisc/B7451032/adpp s101 b Date of Generation: 16FEB2020 (09:43)

3.2.3. 有効性の結果

本治験では有効性の評価は実施していない。

3.2.4. 安全性の結果

3.2.4.1. 有害事象

パート A およびパート B の有害事象の要約を Table 3-10 および Table 3-11 にそれぞれ示した。

Table 3-10. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities and Treatment Related) (Part A), Protocol B7451032

	PF-04965842 2 x 100 mg Phase 3 Tablet (Fast) All Causalities (n) / Treatment Related (n)	PF-04965842 200 mg Commercial Tablet (Fast) All Causalities (n) / Treatment Related (n)	PF-04965842 200 mg Variant Tablet (Fast) All Causalities (n) / Treatment Related (n)	PF-04965842 200 mg Commercial Tablet (Fed) All Causalities (n) / Treatment Related (n)
Subjects evaluable for adverse events	16	15	15	15
Number of adverse events	7/4	7/3	3/1	10/1
Subjects with adverse events	3/2	2/1	3/1	3/1
Subjects with serious adverse events	0/0	0/0	0/0	0/0
Subjects with severe adverse events	0/0	0/0	0/0	0/0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0/0	0/0	0/0	0/0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0/0	0/0	0/0	0/0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0/0	0/0	0/0	0/0

Source：総括報告書本文 Table 21
Includes data up to lag days after last dose of study drug.
Except for the number of adverse events subjects were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
(b) Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 09JAN2020 (05:38) Source Data: adae Output
File: ./nda1_cdisc/B7451032/adae_s010i Date of Generation: 21APR2020 (02:27)

Table 3-11. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities and Treatment Related) (Part B), Protocol B7451032

	PF-04965842 2 x 100 mg Phase 3 Tablet (Fast) All Causalities (n) / Treatment Related (n)	PF-04965842 200 mg Commercial Tablet (Fast) All Causalities (n) / Treatment Related (n)
Subjects evaluable for adverse events	30	30
Number of adverse events	27/10	41/17
Subjects with adverse events	13/6	13/9
Subjects with serious adverse events	0/0	0/0
Subjects with severe adverse events	0/0	0/0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0/0	0/0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0/0	0/0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0/0	0/0

Source：総括報告書本文 Table 22
Includes data up to lag days after last dose of study drug.
Except for the number of adverse events subjects were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
(b) Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 09JAN2020 (05:38) Source Data: adae Output
File: ./nda1_cdisc/B7451032/adae_s010i_b Date of Generation: 21APR2020 (02:31)

パート A では，計 27 件の因果関係を問わない有害事象が報告され，このうち 9 件が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。パート B では，68 件の因果関係を問わない有害事象が報告され，このうち 27 件が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。ほとんどの有害事象は軽度であった。

パート A で最も多く報告された有害事象の器官別大分類は神経系障害であった。基本語でみると，浮動性めまい（3 例）が最も多かった。PF-04965842 市販予定 200 mg 錠の食後投与後に報告された中等度のそう痒症および皮膚刺激（各 1 件；同一被験者）を除き，有害事象はいずれも軽度であった。

パート B で最も多く報告された有害事象の器官別大分類は胃腸障害であった。基本語でみると，悪心が最も多かった。PF-04965842 市販予定 200 mg 錠の空腹時投与後に報告された中等度の悪心（1 例）を除き，悪心はいずれも軽度であった。

3.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

3.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

3.2.4.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による治験薬の投与中止，減量または一時中止は認められなかった。

3.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査，バイタルサイン，心電図において臨床的に意味があると判断された所見，または有害事象として報告された所見は認められなかった。

3.3. 結論

PK：

<u>パート A：</u>

- 空腹時投与における第 3 相試験用 100 mg 錠×2（対照製剤）に対する市販予定 200 mg 錠（試験製剤）の AUCinf および Cmax の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 95.58%（87.47%，104.44%）および 90.02%（69.01%，117.41%）であった。

- 空腹時投与における第 3 相試験用 100 mg 錠×2（対照製剤）に対する遅溶出性バリアント錠の 200 mg 錠（試験製剤）の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 113.45%（105.44%，122.07%）および 120.40%（98.27%，147.52%）であった。

- 市販予定 200 mg 錠の空腹時投与（対照投与）に対する食後投与（試験投与）の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 125.94%（117.04%, 135.51%）および 128.89%（105.07%，158.10%）であった。食事により市販予定 200 mg 錠の曝露量が増加することが示唆された。

<u>パート B：</u>

- 空腹時投与における市販予定 200 mg 錠（試験製剤）は，第 3 相試験用 100 mg 錠 × 2（対照製剤）に対する生物学的同等性の基準を満たした。空腹時投与における第 3 相試験用 100 mg 錠 × 2（対照製剤）に対する市販予定 200 mg 錠（試験製剤）の AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は 99.89%（95.49%，104.50%）であった。

- 空腹時投与した第 3 相試験用 100 mg 錠 × 2（対照製剤）に対する市販予定 200 mg 錠（試験製剤）の C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は 100.87%（91.18%，111.59%）であり，生物学的同等性の基準を満たした。

安全性：

- 健康被験者を対象に PF-04965842 の市販予定製剤，遅溶出性バリアント製剤および第 3 相試験用製剤を投与したところ，いずれの製剤も忍容性はおおむね良好であった。

4. B7451001 試験（5.3.3.1.1，評価資料）

治験の標題：外国人および日本人健康被験者を対象に PF-04965842 の安全性，忍容性，薬物動態および薬力学を評価するコホート内，無作為化，二重盲検，第三者非盲検，プラセボ対照，単回および反復投与，用量漸増，並行群間比較，第 1 相試験

4.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：2013 年 5 月 13 日～2014 年 6 月 9 日

開発段階：第 1 相

4.1.1. 目的

主要目的：日本人および外国人の健康被験者に PF-04965842 を単回および反復漸増投与したときの安全性および忍容性を評価する。

副次目的：

- 日本人および外国人の健康被験者に PF-04965842 を単回および反復漸増経口投与したときの血漿中および尿中薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価する。
- PF-04965842 の薬力学（pharmacodynamics：PD）を評価する。

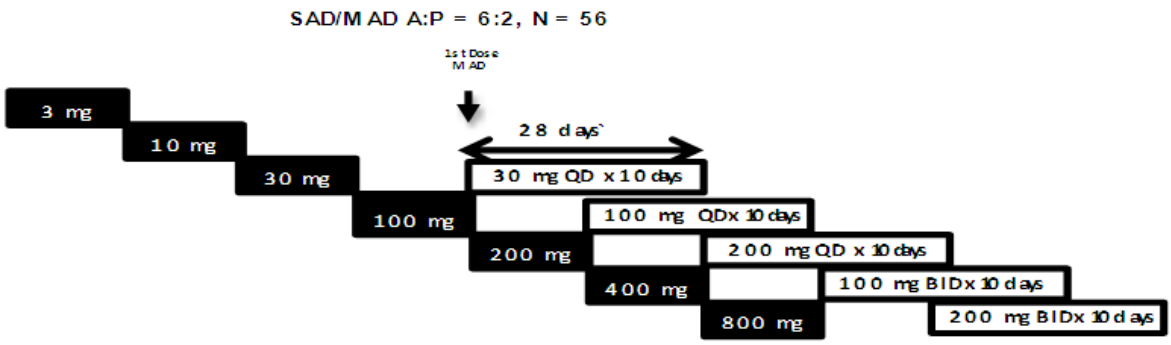
探索的目的：PF-04965842 の薬理作用を示す可能性のあるバイオマーカー候補を評価する。

4.1.2. 治験デザイン

本治験は成人健康被験者を対象とした第 1 相，コホート内，無作為化，二重盲検，第三者非盲検，プラセボ対照，単回および反復漸増投与，並行群間比較試験であり，各用量群に約 8 例（PF-04965842 群：約 6 例，プラセボ群：約 2 例）を割り付けた。このデザインは，被験者の安全性を損なうことなく，医薬品開発初期の単回漸増投与試験終了から反復漸増投与試験終了までの期間短縮が可能であること，また，PF-04965842 の推定半減期が 5 時間未満と短く，経路の大部分が既知であることから妥当と判断した。ヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）に関する治験依頼者のデータおよび公表データから，差別化，機序，バイオマーカー，安全性を裏付ける重要なデータおよびインターフェロン遺伝子特性／タンパク質に関するデータが健康被験者から得られると考えられたが，これにはより多くの採血が必要であり，クロスオーバー単回投与試験では検体数が限られると考えられた。

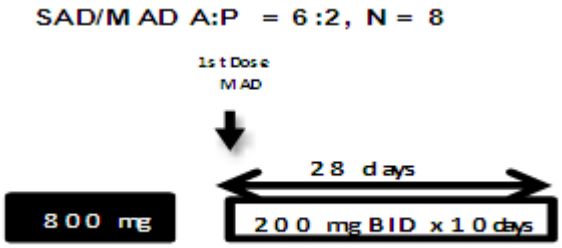
本治験では日本人および外国人の健康被験者を対象とし，スクリーニング期間を治験薬投与開始前 28 日以内と設定した。本治験は，コホート内評価では二重盲検，コホート間評価では単盲検デザインとした。

Figure 4-1. Study Schema 1: Cohorts 1-7 (Western Subjects), Protocol B7451001



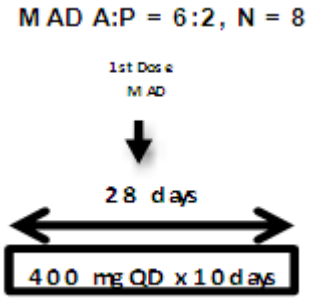
Abbreviations: A = active treatment; BID = twice daily; MAD = multiple ascending dose; N = number of subjects; P = placebo; QD = once daily; SAD = single ascending dose.

Figure 4-2. Study Schema 2: Cohort 8 (Japanese Subjects), Protocol B7451001



Abbreviations: A = active treatment; BID = twice daily; MAD = multiple ascending dose; N = number of subjects; P = placebo; SAD = single ascending dose.

Figure 4-3. Study Schema 3: Cohort 9 (400 mg QD MAD), Protocol B7451001



Abbreviations: A = active treatment; MAD = multiple ascending dose; N = number of subjects; P = placebo; QD = once daily.

単回漸増投与パートでは，外国人被験者は PF-04965842 の 3，10，30，100，200，400，800 mg の単回漸増投与またはプラセボ（Figure 4-1），日本人被験者は 800 mg の単回投与またはプラセボ（Figure 4-2）の投与を受けた。被験者は第-1 日から第 5 日の治験実施計画書の定めた検査終了までファイザーの治験実施医療機関（Clinical Research Unit：CRU）に滞在し，第 8 日（± 3 日）に再度 CRU で単回漸増投与パートの終了時検査を受けた。

反復漸増投与パートでは，単回漸増投与パート開始から 14 日以上経過後に開始した。第 1～第 7 コホート（外国人被験者）の反復漸増投与パートでは，プラセボまたは PF-04965842 30，100 または 200 mg を 1 日 1 回（once daily : QD），もしくは 100 または 200 mg を 1 日 2 回（twice daily : BID）の用量で 10 日間投与した。第 1～第 8 コホートの反復漸増投与パートは，単回漸増投与パートで 100 mg までの安全性が十分に確認された後，単回漸増投与パートで投与を受けた同一被験者を対象に 30 mg から開始した。第 9 コホート（外国人被験者）は第 1～第 8 コホートの結果を確認した後に追加し，PF-04965842 400 mg QD またはプラセボを 10 日間投与した（Figure 4-3）。

被験者は反復漸増投与パートの期間中 CRU に滞在し，第 14 日の朝に退所，第 28 日（± 3 日）の朝に追跡調査（治験終了時）のため再度来所した。単回および反復漸増投与パートの次用量への移行までの間隔は 7 日以上とした。

日本人被験者（第 8 コホート）は，単回漸増投与パートで 800 mg の単回投与，反復漸増投与パートで 200 mg BID の投与を受けた。

本治験では，first-in-human（FIH）試験として標準的な臨床検査項目に加えて脂質プロファイルおよび 24 時間尿クレアチニンクリアランスを評価した。脂質プロファイルの評価は，インターロイキン（interleukin：IL）-6 阻害薬投与下での IL-6 阻害と脂質プロファイルの変動の関連性が報告されていたため追加した。また，トファシチニブ（pan-JAK 阻害薬）の FIH 試験で用量反応性のない 24 時間クレアチニンクリアランスの軽度な低下および 24 時間尿中クレアチニンの軽度な上昇が認められたことから，クレアチニンクリアランスの評価を追加した。尿クレアチニンクリアランスの測定では Cockcroft & Gault 式が使用できないが，CRU の良好な管理下でより確実な測定が可能となった。

4.1.3. 診断および主な組み入れ基準

年齢が 18～55 歳であり，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2 かつ体重 50 kg（110 lbs）超で，リンパ球およびリンパ球サブセットの絶対数が基準値下限以上である，健康な男性被験者または妊娠の可能性がない女性被験者を，本治験への組み入れに適格とみなした。第 8 コホートの日本人被験者は，祖父母 4 名が日本で出生していることを要件とした。

4.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

4.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 4-1 に示した。

Table 4-1. Study Drug Information, Protocol B7451001

Drug	Lot Number	FID/MID	Potency	Formulation
Titanium Dioxide	GR05561	000006056	N/A	Excipient (Solution)
PF-04965842	GR06528	000007640	0.986	API (Solution)
Methylcellulose (Methocel A4M Premium)	GR06154	000006063	N/A	Excipient (Solution)

Abbreviations: API = active pharmaceutical ingredient; FID = formulation identification; MID = material identification; N/A = not applicable.

4.1.4.2. 用法および用量

各パートとも，投与前夜から 10 時間以上の絶食後，おおよそ午前 8 時（± 2 時間）に常温の水（総量約 240 mL）とともに治験薬を経口投与した。用量は 4.1.2 項参照

4.1.4.3. 投与期間

4.1.2 項を参照。

4.1.5. 評価項目

4.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬物動態

PF-04965842 の血漿中および尿中濃度をバリデートされた高感度かつ特異的な液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を用いて分析した。濃度－時間データをもとに，Table 4-2 に記載した PF-04965842 の PK パラメータを，各被験者および各投与法（該当する場合）についてノンコンパートメント解析により算出した。

薬力学

インターフェロン誘導タンパク質 10（interferon-induced protein 10 ; IP-10），高感度 C-反応性タンパク（high-sensitivity C-reactive protein：hsCRP），4β-ヒドロキシコレステロールおよびコレステロール，ナチュラルキラー（natural killer：NK）細胞，T 細胞および B 細胞サブセット，形質芽細胞，NK 細胞および CD8 陽性 T 細胞の B 細胞リンパ腫 2（B-cell lymphoma 2：Bcl-2）発現，各免疫グロブリン（immunoglobulin：Ig）（IgA，IgG，IgM および IgE），補体（CH50，C3，C4，C3A および BB），サイトメガロウイルス，エプスタイン・バーウイルス，単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus：HSV）-1 および HSV-2 の血中濃度を分析した。また，血清 IP-10 をバリデートされた高感度かつ特異的な酵素免疫測定法（enzyme-linked immunosorbent assay : ELISA）を用いて測定し，血漿中コレステロールおよび 4β-ヒドロキシコレステロールをバリデートされた高感度の液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を用いて測定した。細胞サブセットの血中濃度をバリデートされた高感度の蛍光標示式細胞分取（fluorescence-activated cell sorting：FACS）により測定した。

薬理ゲノミクス

血液メッセンジャーリボ核酸（messenger ribonucleic acid：mRNA）測定により遺伝子発現を評価したが，結果は総括報告書に記載していない。

Table 4-2. Pharmacokinetic Parameters Determined, Protocol B7451001

Parameter	State[a]	Definition	Method of Determination
AUC_{tau}	sd[b], ss	Area under the concentration-time profile from time zero to time tau, the dosing interval, where tau = 24 hours for QD dosing and 12 hours for BID dosing.	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{last}	sd	Area under the concentration-time profile from time zero to the time of the last quantifiable concentration (C_{last}).	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{inf} [c]	sd	Area under the concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time.	$AUC_{last} + (C_{last}*/ k_{el})$, where $C_{last}*$ is the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis.
$t_{½}$[c]	sd, ss	Terminal half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} was the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve.
C_{max}	sd, ss	Maximum plasma concentration	Observed directly from data
T_{max}	sd, ss	Time at which C_{max} occurred	Observed directly from data as time of first occurrence
C_{min}	ss	Lowest concentration observed during the dosing interval	Observed directly from data
C_{av}	ss	Average concentration for the dosing interval	AUC_{tau} / tau
PTF	ss	Peak-trough fluctuation	$C_{max} – C_{min} / C_{av}$
CL/F [c]	sd, ss	Apparent clearance	Day 1: Dose / AUC_{inf} Day 10: Dose / AUC_{tau}
V_z/F [c]	sd, ss	Apparent volume of distribution	Day 1: Dose / (AUC_{inf} . k_{el}) Day 10: Dose / (AUC_{tau} . k_{el})
R_{ac}	ss	Observed accumulation ratio	Day 10 AUC_{tau} / Day 1 AUC_{tau}
R_{ac},C_{max}	ss	Observed accumulation ratio for C_{max}	Day 10 C_{max} / Day 1 C_{max}
R_{ss}	ss	Steady state accumulation ratio	Day 10 AUC_{tau} / Day 1 AUC_{inf}
C_{max}(dn)	sd, ss	Dose normalized C_{max}	C_{max} / Dose
AUC_{tau}(dn)	sd[b], ss	Dose normalized AUC_{tau}	AUC_{tau} / Dose
AUC_{last}(dn)	sd	Dose normalized AUC_{last}	AUC_{last} / Dose
AUC_{inf}(dn) [c]	sd	Dose normalized AUC_{inf}	AUC_{inf} / Dose
Ae_{tau}	ss	Cumulative amount of drug recovered unchanged in urine over the dosing interval tau	Sum of (Urine Concentration * Volume of Urine)
Ae_{tau}%	ss	Percent of dose recovered unchanged in urine over the dosing interval tau	100*Ae_{tau} / Dose
CL_r	ss	Renal clearance	Ae_{tau} / AUC_{tau}

Pharmacokinetic parameters were calculated using an internally validated software system, eNCA (version 2.2.4).
Abbreviations: BID = twice daily; eNCA = electronic noncompartmental analysis; QD = once daily.
a. sd = single dose (Day 1 of Period 1); ss = steady state (Day 10 of Period 2).
b. Only for cohorts continuing to multiple-dose periods.
c. If data permitted.

4.1.5.2. 安全性の評価項目

バイタルサイン，12 誘導心電図，有害事象，臨床検査，身体学的検査，歩数測定および 24 時間尿クレアチニンクリアランスの評価を行った。

4.1.6. 統計解析方法

4.1.6.1. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団：無作為化後に治験薬の投与を受け，血漿中濃度が 1 回以上測定されたすべての被験者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：無作為化後に治験薬の投与を受け，いずれかの投与期で 1 つ以上の主要な PK パラメータが得られたすべての被験者と定義した。

PD 解析対象集団：無作為化後に治験薬の投与を受け，いずれかの投与期で 1 つ以上の主要な PD パラメータが得られたすべての被験者と定義した。

安全性解析対象集団：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。

4.1.6.2. 統計解析

<u>薬物動態</u>

PK パラメータの記述統計量を用量および被験者集団（外国人または日本人被験者）ごとに，治験依頼者のデータ処理基準に基づいて要約した。終末相の消失半減期（terminal half-life：$t_{½}$）および最高血漿中濃度到達時間（time at which maximum plasma concentration occurred：T_{max}）を除くすべてのパラメータについて幾何平均値および変動係数を算出した。

単回および反復漸増投与パートについて，投与量で補正した 1 mg あたりの PF-04965842 の血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time profile：AUC）および最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}）の片対数グラフを作成し，各被験者のデータおよび各用量（コホート）の幾何平均値を示した。単回漸増投与パートの AUC および C_{max} は，投与量で補正した 0 時間から無限大時間までの AUC［dose normalized AUC from time zero extrapolated to infinite time：$AUC_{inf}(dn)$］，投与量で補正した 0 時間から最終定量可能時間までの AUC［dose normalized AUC from time zero to the time of the last quantifiable concentration：$AUC_{last}(dn)$］および投与量で補正した C_{max}［dose normalized C_{max}：$C_{max}(dn)$］，反復漸増投与パートの AUC および C_{max} は，投与量で補正した 0 時間から tau 時間（投与間隔）までの AUC［dose normalized AUC from time zero to time tau, the dosing interval：$AUC_{tau}(dn)$］［tau 時間：24 時間（QD 投与），12 時間 （BID 投与）］および $C_{max}(dn)$とした。日本人被験者については，単回および反復漸増投与パートともに異なる記号によって識別された。上記のグラフにより，血漿中 PK パラメータと用量の関係，および日本人と外国人被験者の PK の比較を行った。

薬力学

PD の評価項目はすべて用量，評価時間および被験者集団（外国人または日本人被験者）ごとに要約し，表または図を作成した。一部の評価項目については経時的な分析により長期的な影響を評価した。測定値は必要に応じて変換した。

安全性

安全性の評価項目は，治験依頼者の安全性報告基準に基づいて要約した。

4.2. 試験結果

4.2.1. 被験者の内訳および特性

すべてのコホート

すべてのコホートの被験者の内訳を Table 4-3 に示した。計 79 例が無作為化後に治験薬の投与を受け，そのうち 11 例（単回漸増投与パート：4 例，反復漸増投与パート：7 例）が本治験を中止した。治験中止の理由は，「その他」（5 例），「治験薬と関連のある有害事象」（3 例），「治験薬と関連のない有害事象」（1 例）および「追跡不能」（2 例）であった。有害事象による治験中止は単回および反復漸増投与パートとも各 2 例であった。

第 7 コホート（外国人被験者）および第 8 コホート（日本人被験者）

第 7 および第 8 コホートの被験者の内訳を Table 4-4 に示した。外国人被験者 1 例および日本人被験者 4 例が本治験を中止した。治験中止の理由は「その他」（外国人被験者 1 例，日本人被験者 3 例）および「治験薬と関連のある有害事象」（日本人被験者 1 例）であった。

第 7 コホートの外国人被験者 1 例を除くすべての被験者が男性であった。計 79 例のうち，黒人が 30 例，白人が 21 例，アジア人が 12 例，その他の人種が 16 例であった。全被験者の平均年齢は 37.9 歳（範囲：21～55 歳），平均体重は 80.8 kg（範囲：51.0～102.7 kg），平均 BMI は 26.4 kg/m^2（範囲：17.6～30.5 kg/m^2）であった。

Table 4-3. Subject Evaluation Groups (All Cohorts), Protocol B7451001

Number of Subjects	SAD								MAD						
	Placebo (SD)	PF-04965842 (mg)							Placebo (MD)	PF-04965842 (mg)					
		3	10	30	100	200	400	800		30 QD	100 QD	200 QD	400 QD	100 BID	200 BID
Assigned to Study Treatment 79															
Treated	16	6	6	6	7	6	6	16	14	6	5	6	8	6	14
Completed	16	6	6	6	5	6	6	14	14	5	5	6	5	6	11
Discontinued	0	0	0	0	2	0	0	2	0	1	0	0	3	0	3
Relation to Study Drug not Defined	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	3
Lost to follow-up	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	3
Relation to Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0
AE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0
Not Related to Study Drug	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Analyzed for Pharmacokinetics:															
Parameter	0	6	6	6	7	6	6	15	0	5	5	6	6	6	11
Concentration	0	6	6	6	7	6	6	15	0	6	5	6	7	6	13
Analyzed for Pharmacodynamics:															
Pharmacodynamics	16	6	6	6	7	6	6	16	14	6	5	6	8	6	14
Analyzed for Safety:															
AEs	16	6	6	6	7	6	6	16	14	6	5	6	8	6	14
Laboratory data	16	6	6	6	7	6	6	16	14	6	5	6	8	6	14

Discontinuations have been attributed to the last study treatment received.
Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; MAD = multiple ascending dose; MD = multiple dose; QD = once daily; SAD = single ascending dose; SD = single dose.

Table 4-4. Subject Evaluation Groups (Western Cohort 7 and Japanese Cohort 8), Protocol B7451001

Number of Subjects	SAD				MAD			
	Placebo (SD)		PF-04965842 800 mg		Placebo (MD)		PF-04965842 200 mg BID	
	Western	Japanese	Western	Japanese	Western	Japanese	Western	Japanese
Assigned to Study Treatment 34								
Treated	14	2	6	10	12	2	5	9
Completed	14	2	5	9	12	2	5	6
Discontinued	0	0	1	1	0	0	0	3
Relations to Study Drug not Defined	0	0	1	0	0	0	0	3
Other	0	0	1	0	0	0	0	3
Related to Study Drug	0	0	0	1	0	0	0	0
AE	0	0	0	1	0	0	0	0
Analyzed for Pharmacokinetics:								
Parameter	0	0	5	10	0	0	5	6
Concentration	0	0	5	10	0	0	5	8
Analyzed for Pharmacodynamics:								
Pharmacodynamics	14	2	6	10	12	2	5	9
Analyzed for Safety:								
AEs	14	2	6	10	12	2	5	9
Laboratory data	14	2	6	10	12	2	5	9

Discontinuations have been attributed to the last study treatment received.
Placebo (SD) (Western) and Placebo (MD) (Western) were combined placebo data from all the western cohorts.
Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; MAD = multiple ascending dose; MD = multiple dose; SAD = single ascending dose; SD = single dose.

4.2.2. 薬物動態の結果

単回漸増投与パート

PK パラメータの用量ごとの記述統計量の要約を Table 4-5（第 7 および第 8 コホートを統合），第 7 および第 8 コホートの記述統計量の要約を Table 4-6 に示した。

PF-04965842 を単回投与したときの T_{max} の中央値は 3～200 mg の用量範囲で 1 時間未満と速やかな吸収を示し，400 mg および 800 mg の用量ではそれぞれ 1.5 時間および 4.0 時間とより緩慢な吸収を示した。C_{max} に到達後，概して PF-04965842 の体内動態は，3～30 mg の低用量で単相性の低下の傾向（平均 $t_{½}$：2～2.5 時間）を示し，100～800 mg の用量で二相性の低下（平均 $t_{½}$：3.6～4.9 時間）を示した。

血漿中 PF-04965842 濃度の C_{max} は 3～800 mg の全用量範囲で用量比例的に上昇したが，0 時間から無限大時間までの AUC（AUC from time zero extrapolated to infinite time：AUC_{inf}）は 400 mg および 800 mg の用量で用量比を超えて上昇した。AUC_{inf} の用量比からの乖離は 800 mg の用量で外国人被験者（第 7 コホート）において最も顕著であった。C_{max} は外国人および日本人被験者ともに同程度であったが，AUC_{inf} の幾何平均値は 800 mg の用量で日本人被験者に比べて外国人被験者で 26%高かった。PF-04965842 曝露量の全体のばらつきを幾何平均値の変動係数で評価した結果，C_{max} で 21%～53%，AUC_{inf} で 28%～64%であった。

Table 4-5. Summary of Plasma PF-04965842 Pharmacokinetic Parameters Following Single Oral Doses, Protocol B7451001

	Parameter Summary Statistics[a] for PF-04965842 by Cohort and Dose						
Parameter, units	**3 mg Cohort 1 N=6**	**10 mg Cohort 2 N=6**	**30 mg Cohort 3 N=6**	**100 mg Cohort 4 N=7**	**200 mg Cohort 5 N=6**	**400 mg Cohort 6 N=6**	**800 mg Cohorts 7+8 N=16**
n^1, n^2	6, 5	6, 5	6, 6	7, 5	6, 6	6, 6	15, 14
AUC_{last}, ng•hr/mL	36.84 (84)	135.1 (40)	386.6 (44)	1226 (60)	2878 (29)	10150 (28)	22090 (49)
AUC_{inf}, ng•hr/mL	48.83 (64)	142.8 (44)	392.3 (43)	1465 (41)	2886 (29)	10180 (28)	23740 (40)
C_{max}, ng/mL	17.05 (27)	46.97 (21)	142.5 (50)	459.7 (53)	1072 (35)	2291 (42)	3712 (41)
T_{max}, hr	0.634 (0.517-1.27)	0.750 (0.500-1.00)	0.792 (0.500-1.08)	0.550 (0.500-1.03)	0.767 (0.500-1.17)	1.50 (0.517-4.03)	3.92 (1.00-4.30)
$t_{½}$, hr	2.086 ±0.868	1.938 ±0.545	2.530 ±1.321	3.588 ±2.077	3.888 ±2.197	3.552 ±1.114	4.884 ±2.056
CL/F, L/hr	61.44 (65)	70.02 (44)	76.41 (43)	68.34 (41)	69.31 (29)	39.32 (28)	33.69 (41)
V_z/F, L	172.5 (26)	190.1 (18)	256.2 (63)	318.5 (66)	343.0 (46)	193.3 (39)	220.7 (66)

Parameters are defined in Table 4-2.
Data for 1 subject in Cohort 7 (800 mg) has been excluded due to vomiting.
Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; N = number of subjects in the treatment group; n^1 = number of subjects contributing to the mean; n^2 = number of subjects where $t_{½}$, AUC_{inf}, CL/F and V_z/F were determined; SD = standard deviation.
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean±SD for $t_{½}$.

Table 4-6. Summary of Plasma PF-04965842 Pharmacokinetic Parameters in Western and Japanese Subjects Following a Single 800 mg Oral Dose, Protocol B7451001

	Parameter Summary Statistics[a] by Cohort	
	Western Subjects Cohort 7	Japanese Subjects Cohort 8
Parameter, units	**N=6**	**N=10**
n^1, n^2	5, 5	10, 9
AUC_{last}, ng.hr/mL	27480 (35)	19810 (53)
AUC_{inf}, ng hr/mL	27540 (35)	21860 (43)
C_{max}, ng/mL	3819 (26)	3660 (48)
T_{max}, hr	4.03 (2.00-4.30)	2.02 (1.00-4.00)
$t_{½}$, hr	5.266 ±2.917	4.672 ±1.573
CL/F, L/hr	29.00(35)	36.61 (43)
V_z/F, L	197.1 (77)	235.0 (64)

Parameters are defined in Table 4-2.
Data for 1 subject in Cohort 7 (800 mg) has been excluded due to vomiting.
Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; N = number of subjects in the treatment group; n^1 = number of subjects contributing to the mean; n^2 = number of subjects where $t_{½}$, AUC_{inf}, CL/F and V_z/F were determined; SD = standard deviation.
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean±SD for $t_{½}$.

反復漸増投与パート

PK パラメータの用量ごとの記述統計量の要約を Table 4-7（第 7 および第 8 コホートを統合），第 7 および第 8 コホートの記述統計量の要約を Table 4-8 に示した。

PF-04965842 を 1 日 30 mg（30 mg QD）から 400 mg（200 mg BID または 400 mg QD）の用量で反復投与したときの第 10 日の T_{max} の中央値は，全用量範囲で約 1 時間またはそれ未満であり速やかな吸収を示した。C_{max} に到達後，PF-04965842 の体内動態は単回投与後と一致し，最低用量を除く全用量範囲で二相性の低下（平均 $t_{½}$：3～5 時間）を示した。

概して，血漿中 PF-04965842 の C_{max} および 0 時間から tau 時間（投与間隔）までの AUC（AUC from time zero to time tau, the dosing interval：AUC_{tau}）［tau 時間：24 時間（QD 投与），12 時間（BID 投与）］はいずれも，用量（1 日用量）比を超えて上昇する傾向が認められた。AUC_{tau} は C_{max} と異なり投与法（QD または BID 投与）が考慮されていることから単純な比較は困難であるものの，この傾向は AUC_{tau} で C_{max} よりも顕著であった。第 7 コホート（200 mg BID，外国人被験者）では，用量および投与法が同じである第 8 コホート（200 mg BID，日本人被験者）を含む全コホートのうち，AUC_{tau}(dn)および C_{max}(dn)の最高値が示された。この特徴は，単回漸増投与パートの第 7 コホートで顕著に高い AUC_{inf}(dn)が認められたことと一致した。反復投与後の C_{max} および AUC_{tau} の幾何平均値は外国人被験者で日本人被験者に比べてそれぞれ 17%および 56%高く，$t_{½}$も外国人被験者（5.2 時間）で日本人被験者（3.6 時間）に比べて増加した。1 日用量が同じで投与法が異なる第 9 コホート（400 mg QD，外国人被験者）の AUC_{tau}(dn)の幾何平均値は 45.51 ng•hr/mL/mg であり，第 8 コホート（日本人被験者）の 43.74 ng•hr/mL/mg と同程度であった。反復投与後の PF-04965842 曝露量の全体のばらつき（幾何平均値の変動係数）は，C_{max} で 17%～50%，AUC_{tau} で 24%～47%であった。

定常状態への到達は全体的に QD 投与で第 4 日，BID 投与で第 6 日であった。ただし，第 7 コホート（200 mg BID, 外国人被験者）では，用量および投与法が同じである第 8 コホート（200 mg BID, 日本人被験者）の 2 倍超のトラフ濃度が認められ，第 10 日に最高トラフ濃度が認められたことから定常状態に到達しなかったと考えられた。

反復投与後の血漿中 PF-04965842 の累積性を Table 4-9 に要約した。反復投与による累積性を評価するため，単回投与後の AUC_{tau} に対する反復投与後の AUC_{tau} の比を実測の累積係数（observed accumulation ratio：R_{ac}）として算出した。R_{ac} の幾何平均値は QD 投与で 1.3～1.5，BID 投与で 1.3～2.3 であった。同様に C_{max} に基づく累積係数（$R_{ac,}C_{max}$）を算出した結果，QD 投与で 1.1～1.3，BID 投与で 1.3～2.8 であった。単回投与後に対する定常状態の曝露量の線形性を評価するため，単回投与後の AUC_{inf} に対する反復投与後の AUC_{tau} の比を定常状態の累積係数（steady state accumulation ratio：R_{ss}）として算出した。R_{ss} の幾何平均値は QD 投与ではすべての用量で 1 を超え，BID 投与では 1.2～2.0 未満であったことから，反復投与後の PF-04965842 の曝露量は単回投与後の曝露量に対する線形性を超えて増加した可能性が考えられた。しかし，R_{ac} および $R_{ac,}C_{max}$ で示された 10 日間の反復投与後の曝露量の増加は，すべての用量および投与法で 3 倍未満であった。

PF-04965842 未変化体の尿中回収率は低く，すべてのコホート，用量および投与法において 4%未満であった。腎クリアランスは平均で約 10 mL/min（0.6 L/hr）であった（Table 4-7）。

Table 4-7. Summary of Plasma PF-04965842 Pharmacokinetic Parameters Following Multiple Doses, Protocol B7451001

	Parameter Summary Statistics[a] for PF-04965842 by Cohort and Dose					
Parameter, units	**30 mg QD Cohort 3 N=6**	**100 mg QD Cohort 4 N=5**	**200 mg QD Cohort 5 N=6**	**100 mg BID Cohort 6 N=6**	**200 mg BID Cohorts 7+8 N=14**	**400 mg QD Cohort 9 N=8**
n^1, n^2	5, 5	5, 5	6, 6	6, 6	11, 11	6, 6
AUC_{tau}, ng•hr/mL	500.3 (38)	1977 (47)	4277 (34)	3107 (31)	10720 (36)	18230 (24)
C_{max}, ng/mL	161.3 (50)	700.0 (31)	1199 (23)	773.0 (36)	2467 (22)	3334 (17)
T_{max}, hr	0.550 (0.500-1.03)	0.550 (0.500-2.02)	1.05 (1.02-1.05)	0.759 (0.500-1.02)	0.500 (0.500-1.07)	0.767 (0.500-2.05)
C_{av}, ng/mL	20.85 (38)	82.36 (47)	178.1 (34)	259.0 (31)	893.1 (36)	758.3 (24)
C_{min}, ng/mL	NP[b]	NP[b]	2.506 (86)	40.05 (62)	175.6 (89)	30.36 (159)
PTF	NP[b]	NP[b]	6.712 (15)	2.816 (15)	2.512 (34)	4.322 (34)
$t_{½}$, hr	2.758 ±1.112	2.994 ±0.761	3.060 ±0.239	5.027±2.343	4.336 ±1.418	4.845 ±1.856
CL/F, L/hr	59.93 (38)	50.56 (47)	46.76 (34)	32.16 (31)	18.65 (36)	21.99 (24)
V_z/F, L	223.0 (43)	212.9 (43)	206.0 (29)	212.3 (65)	111.6 (35)	145.4 (34)
Ae_{tau}, mg	0.3088 (75)	1.167 (99)	2.845 (48)	NC[c]	6.599 (47)	10.54 (37)
Ae_{tau}%	1.030 (74)	1.167 (99)	1.420 (49)	NC[c]	3.298 (47)	2.635 (37)
CLr, L/hr	0.6177 (33)	0.5900 (41)	0.6651 (20)	NC[c]	0.6153 (27)	0.5793 (23)

Data for 1 subject in Cohort 9 (400 mg QD) has been excluded due to vomiting.
Parameters are defined in Table 4-2.
Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; BID = twice daily; N = number of subjects in the treatment group (start of multiple dosing on Day 1); n^1 = number of subjects contributing to the mean (completed multiple dosing through Day 10); n^2 = number of subjects where $t_{½}$ and V_z/F were determined; NC = not calculated; NP = not presented; PTF = peak-trough fluctuation; SD = standard deviation.
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean±SD for $t_{½}$.
b. NP: Summary statistics are not presented where the data include 0 values for C_{min} (geometric mean for C_{min} was biased, and PTF could not be determined for subjects where C_{min}=0).
c. NC: Protocol deviation in urine collection for Cohort 6.

Table 4-8. Summary of Plasma PF-04965842 Pharmacokinetic Parameters in Western and Japanese Subjects Following Multiple Doses (200 mg BID), Protocol B7451001

	Parameter Summary Statistics[a] by Cohort	
Parameter, units	**Western Subjects Cohort 7 N=5**	**Japanese Subjects Cohort 8 N=9**
n^1, n^2	5, 5	6, 6
AUC_{tau}, ng hr/mL	13680 (27)	8754 (30)
C_{max}, ng/mL	2691 (8)	2294 (27)
T_{max}, hr	1.02 (0.500-1.07)	0.500 (0.500-1.00)
C_{av}, ng/mL	1139 (27)	729.1 (29)
C_{min}, ng/mL	295.0 (69)	114.0 (67)
PTF	2.047 (37)	2.978 (19)
$t_{½}$, hr	5.174 ±1.600	3.638 ±0.829
CL/F, L/hr	14.61 (27)	22.86 (29)
V_z/F, L	104.7 (42)	117.8 (31)
Ae_{tau}, mg	8.757 (51)	5.213 (25)
Ae_{tau}%	4.378 (51)	2.604 (25)
CLr, L/hr	0.6394 (40)	0.5959 (13)

Parameters are defined in Table 4-2.
Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; BID = twice daily; N = number of subjects in the treatment group (start of multiple dosing on Day 1); n^1 = number of subjects contributing to the mean (completed multiple dosing through Day 10); n^2 = number of subjects where $t_{½}$ and V_z/F were determined; PTF = peak-trough fluctuation; SD = standard deviation.
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean±SD for $t_{½}$.

Table 4-9. Summary of Plasma PF-04965842 Accumulation Ratios in Western and Japanese Subjects Following Multiple Doses, Protocol B7451001

	Geometric Mean (geometric CV%) by Cohort and Dose						
Parameter	**30 mg QD Cohort 3 N=6**	**100 mg QD Cohort 4 N=6**	**200 mg QD Cohort 5 N=6**	**100 mg BID Cohort 6 N=6**	**200 mg BID Cohort 7 (Western) N=5**	**200 mg BID Cohort 8 (Japanese) N=9**	**200 mg BID Cohorts 7+8 N=14**
n	5	5	6	6	5	6	11
R_{ac}	1.267 (14)	1.360 (6)	1.488 (13)	1.288 (9)	2.325 (7)	1.813 (24)	2.030 (22)
$R_{ac,Cmax}$	1.161 (14)	1.290 (34)	1.118 (29)	1.347 (38)	2.819 (30)	2.327 (36)	2.539 (21)
R_{ss}	1.258 (13)	1.350 (5)	1.481 (13)	1.223 (9)	1.987 (10)	1.672 (26)	1.808 (21)

Parameters are defined in Table 4-2.
Accumulation ratios were not determined for Cohort 9 (400 mg QD) where single dose PK was not assessed.
Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; BID = twice daily; N = number of subjects; n = number of subjects contributing to the mean; PK = pharmacokinetics; QD = once daily.

4.2.3. 薬力学の結果

薬力学の結果

PD の各評価項目を対象とした各 PF-04965842 群とプラセボ群との比較についての p 値は多重性の調整を行っておらず，以下に示す経時データ解析の結果（統計的な記述を含む）は探索的な評価結果として提示した。

hsCRP（反復漸増投与パート）

すべてのコホート：PF-04965842 のすべての投与群で第 2～10 日に hsCRP がベースラインから低下し，第 10 日投与前に最大の低下が認められた。第 10 日投与前の hsCRP のベースラインからの変化率の中央値は 30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID および 200 mg BID 群でそれぞれ-51%，-61%，-73%，-77%，-85%および-80%，プラセボ群で-22%であり，100 mg BID 群で最大の低下が認められた。すべての PF-04965842 群のうちプラセボ群と比べて統計的に有意な hsCRP の低下が認められたのは，反復漸増投与パートの 200 mg QD 群（p = 0.0038），400 mg QD 群（p = 0.0012），100 mg BID 群（p = 0.0015）および 200 mg BID 群（p = 0.0006）であった。

第 7 および第 8 コホート：hsCRP のベースラインからの最大変化率の中央値は第 10 日投与前で認められ，200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ-88%および-71%，プラセボ群でそれぞれ-22%および 3%であった。

好中球数（単回および反復漸増投与パート）

すべてのコホート：単回漸増投与パートでは，プラセボ群に対する PF-04965842 群の好中球数の変化に用量比例性は認められなかった。投与 24 時間後では，好中球（割合）のベースラインからの変化率の中央値は 3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg および 800 mg 群でそれぞれ 6%，4%，-4%，0%，2%，-9%および-3%，プラセボ群で 1.5%であり，好中球（絶対数）では，3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg および 800 mg 群でそれぞれ 18%，-3%，-6%，0%，-7%，-4%および 9%，プラセボ群で 0%であった。反復漸増投与パートでは，プラセボ群に比べて 100 mg BID 群および 200 mg BID 群で好中球数が減少した。好中球（絶対数）の最大の減少は第 10 日投与 6 時間後に認められ，ベースラインからの変化率の中央値は 100 mg BID 群および 200 mg BID 群でそれぞれ-47%および-42%であり，プラセボ，30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD および 400 mg QD 群でそれぞれ-3%，-4%，0%，-13%および-19%であった。

第 7 および第 8 コホート：単回漸増投与パートでは，800 mg 群で好中球（割合）のベースラインからの最大変化率の中央値は外国人および日本人被験者ともに投与 48 時間後でそれぞれ-7%および 5%であり，プラセボ群ではそれぞれ-5%および 9%であった。800 mg 群で好中球（絶対数）のベースラインからの最大変化率の中央値は，外国人および日本人被験者ともに投与 96 時間後でそれぞれ 15%および 19%であり，プラセボ群ではそれぞれ 8%および 9%であった。反復漸増投与パートでは，好中球数の減少が外国人および日本人被験者ともに第 4 日投与前，第 6 日投与前，第 8 日投与前，第 10 日投与前，投与 2 時間後および 6 時間後に認められた。200 mg BID 群で好中球（割合）のベースラインからの最大減少率の中央値は外国人および日本人被験者ともに第 6 日投与前でそれぞれ-33%および-37%であり，プラセボ群はそれぞれ-7%および 0%であった。200 mg BID 群で好中球（絶対数）のベースラインからの最大変化率の中央値は外国人および日本人被験者ともに第 10 日投与前でそれぞれ-43%および-46%，プラセボ群でそれぞれ-13%および 11%であった。

網状赤血球数（単回および反復漸増投与パート）

すべてのコホート：単回漸増投与パートでは，プラセボ群に対する PF-04965842 群の網状赤血球数の変化に用量比例性は認められなかった。投与 24 時間後では，網状赤血球（割合）のベースラインからの変化率の中央値は 3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg および 800 mg 群

でそれぞれ 0%，-19%，-10%，13%，-6%，5%および 0%，プラセボ群で-7%であった。反復漸増投与パートでは，投与期間中を通じて PF-04965842 群で網状赤血球（絶対数）のベースラインからの減少が認められた。網状赤血球（絶対数）は全体的に第 10 日投与 24 時間後に最大の減少が認められ，30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID および 200 mg BID 群でそれぞれ-36%，-9%，-15%，-36%，-54%および-45%で，プラセボ群で-21%であり，すべての PF-04965842 群のうち網状赤血球（絶対数）の最大の減少が認められたのは，100 mg BID 群であった。

第 7 および第 8 コホート：単回漸増投与パートでは，800 mg 群の網状赤血球（絶対数）のベースラインからの変化率の中央値は外国人および日本人被験者ともに投与 96 時間後で 13%，プラセボ群はそれぞれ-8%および-3%であった。反復漸増投与パートでは，網状赤血球（絶対数）の減少が外国人および日本人被験者ともに投与期間中から第 10 日投与 24 時間後まで認められた。第 10 日投与前の網状赤血球（割合）のベースラインからの変化率の中央値は 200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ-50%および-25%，プラセボ群でそれぞれ-30%および 0%であった。

補体濃度（単回および反復漸増投与パート）

すべてのコホート：単回漸増投与パートの投与 24 時間後を対象とした，CH50 値のベースラインからの変化率の中央値は，プラセボ群の 8%に対して，3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg および 800 mg 群でそれぞれ 2%，-5%，5%，6%，1%，6%および 4%と小さく，C3 値のベースラインからの変化率の中央値も，プラセボ群の 4%に対して，3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg および 800 mg 群でそれぞれ 4%，-7%，4%，4%，2%，4%および-3%と小さかった。C4 値のベースラインからの変化率の中央値は 3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg，800 mg 群およびプラセボ群でそれぞれ-3%，-8%，2%，-4%，0%，-5%，1%および 1%，C3A 値のベースラインからの変化率の中央値は 3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg，800 mg 群およびプラセボ群でそれぞれ-12%，-17%，-13%，-1%，0%，-9%，-4%および-10%，BB 値のベースラインからの変化率の中央値は 3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg，800 mg 群およびプラセボ群でそれぞれ 0%，11%，3%，-15%，4%，4%，-7%および 5%であった。上記の各補体値のうち，プラセボ群に比べて低値ながら統計的に有意な低下が 10 mg 群の CH50 値（$p = 0.0011$）および C3 値（$p = 0.0055$），800 mg 群の BB 値（$p = 0.0040$）で認められた。

反復漸増投与パートでは，第 10 日投与前の CH50 値のベースラインからの変化率の中央値は，30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID，200 mg BID 群およびプラセボ群でそれぞれ-8%，-8%，-5%，-24%，-20%，-22%および-4%，C3 値のベースラインからの変化率の中央値は，30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID，200 mg BID 群およびプラセボ群でそれぞれ-7%，3%，-11%，-16%，-17%，-19%および-5%，C4 値のベースラインからの変化率の中央値は，30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID，200 mg BID 群およびプラセボ群でそれぞれ-16%，-23%，-30%，-40%，-41%，-53%および 0%，C3A 値のベースラインからの変化率の中央値は，30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID，200 mg BID 群およびプラセボ群でそれぞれ 24%，16%，-4%，-16%，-8%，31%および 24%，BB 値のベースラインからの変化率の中央値は，30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID，200 mg BID 群およびプラセボ群でそれぞれ 25%，6%，9%，11%，11%，16%および 20%であった。上記の各補体値のうち，プラセボ群に比べて統計的に有意な低下が CH50 値で 400 mg QD 群（$p = 0.0008$）および 200 mg BID 群（$p = 0.0418$），C4 値で 400 mg QD 群（$p = 0.0438$），

C3A 値で 400 mg QD 群（p = 0.0059），C4 値で 200 mg QD 群（p = 0.0036），100 mg BID 群（p = 0.0020）および 200 mg BID 群（p = 0.0005）に認められた。

第 7 および第 8 コホート：単回漸増投与パートの投与 24 時間後を対象とした，CH50 値のベースラインからの変化率の中央値は，プラセボ群の外国人および日本人被験者でそれぞれ 8%および 7%であったのに対し，800 mg 群でそれぞれ 0%および 7%と小さく，C3 値におけるベースラインからの変化率の中央値も，プラセボ群の外国人および日本人被験者でそれぞれ 4%および 6%であったのに対し，800 mg 群でそれぞれ-4%および 0%と小さかった。C4 値のベースラインからの変化率の中央値は，800 mg 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ-6%および 7%，プラセボ群でそれぞれ 1%および 5%であった。日本人被験者の C3A 値および BB 値は報告されなかった。反復漸増投与パートでは，第 10 日投与前の CH50 値のベースラインからの変化率の中央値は，200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ-29%および-20%，プラセボ群でそれぞれ-4%および-11%，C3 値のベースラインからの変化率の中央値は，200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ-20%および-18%，プラセボ群でそれぞれ-5%および-1%，C4 値のベースラインからの変化率の中央値は，200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ-54%および-52%，プラセボ群でそれぞれ 0%および-5%であった。

薬力学の探索的解析の結果

NK 細胞，T 細胞および B 細胞サブセット（単回および反復漸増投与パート）

すべてのコホート：NK 細胞：単回漸増投与パートでは，投与 24 時間後にほとんどの PF-04965842 群で CD16 陽性 CD56 陽性 NK 細胞のベースラインから最大の減少が認められた。CD16 陽性 CD56 陽性 NK 細胞の割合および絶対数のベースラインからの最大の減少率の中央値は 400 mg 群の約-40%であった。投与 24 時間後の CD16 陽性 CD56 陽性 NK 細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は 3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg および 800 mg 群でそれぞれ-28%，-26%，-12%，0%，-14%，-42%および-28%，プラセボ群で-11%であり，CD16 陽性 CD56 陽性 NK 細胞の絶対数のベースラインからの変化率の中央値は 3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg および 800 mg 群でそれぞれ-35%，-37%，-12%，-15%，-2%，-40%および-2%，プラセボ群で-20%であった。CD16 陽性 CD56 陽性 NK 細胞（割合）はプラセボ群に比べて統計的に有意な減少が 400 mg 群で認められ（p = 0.0435），CD16 陽性 CD56 陽性 NK 細胞（絶対数）はわずかに有意な増加が 800 mg 群で認められた（p = 0.0497）。反復漸増投与パートでは，NK 細胞のベースラインからの最大の減少率の中央値がすべての PF-04965842 群で第 10 日投与前に認められた。各 PF-04965842 群のうちベースラインからの最大変化率の中央値は 200 mg QD 群および 400 mg QD 群で認められ，>-45%であった。第 10 日投与前の CD16 陽性 CD56 陽性 NK 細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は 30 mg QD, 100 mg QD, 200 mg QD, 400 mg QD, 100 mg BID および 200 mg BID 群でそれぞれ-33%，0%，-45%，-55%，-26%，および-17%，プラセボ群で 0%であり，CD16 陽性 CD56 陽性 NK 細胞（絶対数）のベースラインからの変化率の中央値は 30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID および 200 mg BID 群でそれぞれ-29%，4%，-49%，-53%，-15%および-3%，プラセボ群で-6%であった。反復漸増投与パートでは，CD16 陽性 CD56 陽性 NK 細胞（割合）はプラセボ群に比べて統計的に有意な減少が 400 mg QD 群（p = 0.0046）および 100 mg BID 群（p = 0.0368）で認められ，わずかな減少が 200 mg BID 群（p = 0.0463）で認められた。CD16 陽性 CD56 陽性 NK 細胞（絶対数）は統計的に有意な減少が 400 mg QD 群（p = 0.0005）で認められた。

CD19 陽性 B 細胞 : 単回漸増投与パートの投与 24 時間後を対象とした，CD19 陽性 B 細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は 3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg および 800 mg 群でそれぞれ 0%，-2%，1%，14%，0%，14%および 5%，プラセボ群で-3%であり，CD19 陽性 B 細胞（絶対数）のベースラインからの変化率の中央値は 3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg および 800 mg 群でそれぞれ 3%，-15%，0%，9%，8%，20%および 59%，プラセボ群で-9%であった。投与 96 時間後のベースラインからの最大変化率の中央値は，CD19 陽性 B 細胞の割合および絶対数ともに 800 mg 群で認められ，それぞれ 4%および 21%であった。800 mg 群では CD19 陽性 B 細胞の割合でわずかに有意な増加（p = 0.0479），CD19 陽性 B 細胞の絶対数で統計的に有意な増加（p <0.0001）が認められた。反復漸増投与パートでは，CD19 陽性 B 細胞の割合および絶対数ともに第 10 日投与前にすべての PF-04965842 群で増加した。ベースラインからの最大の増加率の中央値は，CD19 陽性 B 細胞（割合）では 400 mg QD 群で 58%，CD19 陽性 B 細胞（絶対数）では 100 mg BID および 100 mg QD で 57%であった。第 10 日投与前の CD19 陽性 B 細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は 30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID および 200 mg BID 群でそれぞれ 29%，22%，21%，58%，39%および 6%，プラセボ群で-6%であり，CD19 陽性 B 細胞（絶対数）のベースラインからの変化率の中央値は 30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID および 200 mg BID 群でそれぞれ 21%，57%，30%，46%，57%および 21%，プラセボ群で 2%であった。統計的に有意な増加は CD19 陽性 B 細胞（割合）では 100 mg QD 群（p = 0.0383），400 mg QD 群（p = 0.0057），100 mg BID 群（p = 0.0003）および 200 mg BID 群（p = 0.0116）に認められ，CD19 陽性 B 細胞（絶対数）では 200 mg BID 群（p = 0.0408）に認められた。

T 細胞：単回漸増投与パートの投与 24 時間後を対象とした，CD3 陽性細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，プラセボ群の 3%に対して，3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg および 800 mg 群でそれぞれ 1%，7%，0%，0%，2%，6%および 4%とわずかまたは変化なしであった。CD3 陽性細胞（絶対数）のベースラインからの変化率の中央値は，プラセボ群の-3%に対して，3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg および 400 mg 群ではそれぞれ 5%，-8%，-3%，6%，13%および 13%であったが，800 mg 群では 49%であった。CD3 陽性 CD4 陽性細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，プラセボ群の 5%に対して，3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg および 800 mg 群で 4%，8%，1%，2%，5%，15%および 9%と全体的に小さかった。CD3 陽性 CD4 陽性細胞（絶対数）のベースラインからの変化率の中央値は，プラセボ群の-1%に対して，3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg および 400 mg 群ではそれぞれ 9%，-8%，-1%，8%，15%および 19%と全体的に小さかったが，800 mg 群では 57%と顕著な変化が認められた。CD3 陽性 CD8 陽性細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は 3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg および 800 mg 群でそれぞれ 2%，10%，-2%，0%，4%，0%および-7%，プラセボ群で 4%であり，CD3 陽性 CD8 陽性細胞（絶対数）のベースラインからの変化率の中央値は 3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg および 800 mg 群でそれぞれ，-1%，-4%，-3%，3%，12%，0%および 34%，プラセボ群で-7%であった。CD4/CD8 比のベースラインからの変化率の中央値は 3 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg および 800 mg 群でそれぞれ 0%, -4%，6%，7%，3%，20%および 13%，プラセボ群で 0%であった。統計的に有意な増加は，CD3 陽性細胞（割合）で 10 mg 群（p = 0.0324），CD3 陽性細胞（絶対数）で 800 mg 群（p <0.0001）に認められた。800 mg 群ではプラセボ群に比べて統計的に有意な増加が CD3 陽性 CD4 陽性細胞の絶対数（p <0.0001），CD3 陽性 CD8 陽性細胞の割合（p = 0.0093）および絶対数（p <0.0001）についても認められた。

反復漸増投与パートでは，第 10 日投与前の CD3 陽性細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，プラセボ群の 1%に対して，30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID および 200 mg BID 群でそれぞれ 1%，0%，-2%，0%，-1%および 0%とわずかであり，CD3 陽性細胞（絶対数）のベースラインからの変化率の中央値も，プラセボ群の 11%に対して，30 mg QD, 100 mg QD, 200 mg QD, 400 mg QD, 100 mg BID および 200 mg BID 群でそれぞれ 0%, 16%, 6%，9%，19%および 16%と小さかった。CD3 陽性 CD4 陽性細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID および 200 mg BID 群でそれぞれ 6%，0%，-3%，6%，2%および 0%，プラセボ群で-1%であり，CD3 陽性 CD4 陽性細胞（絶対数）のベースラインからの変化率の中央値は, 30 mg QD, 100 mg QD, 200 mg QD, 400 mg QD，100 mg BID および 200 mg BID 群でそれぞれ 7%，20%，9%，15%，26%および 27%，プラセボ群で 9%であった。CD3 陽性 CD8 陽性細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID および 200 mg BID 群でそれぞれ-9%，-3%，0%，-6%，-10%および-8%，プラセボ群で 4%であり，CD3 陽性 CD8 陽性細胞（絶対数）のベースラインからの変化率の中央値は，30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID および 200 mg BID 群でそれぞれ-12%，11%，-1%，-5%，8%および 13%，プラセボ群で 14%であった。CD4/CD8 比のベースラインからの変化率の中央値は 30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID および 200 mg BID 群でそれぞれ 17%，0%，4%，14%，16%および 9%，プラセボ群で 0%であった。CD3 陽性 CD4 陽性細胞（割合）ではわずかに有意な増加が 400 mg QD 群（p = 0.0497）に認められ，CD3 陽性 CD8 陽性細胞（割合）では統計的に有意な減少が 100 mg BID 群（p = 0.0018）および 200 mg BID 群（p = 0.0024）で認められた。CD4/CD8 比では統計的に有意な増加が 100 mg BID 群（p = 0.0086）および 200 mg BID 群（p = 0.0128）で認められた。

第 7 および第 8 コホート：NK 細胞：単回漸増投与パートでは，800 mg 群で CD16 陽性 CD56 陽性 NK 細胞（割合）は外国人および日本人被験者ともに投与 24 時間後に減少が認められ，ベースラインからの最大減少率の中央値はそれぞれ-21%および-28%，プラセボ群ではそれぞれ-11%および 0%であった。NK 細胞の割合および絶対数はいずれも，800 mg 群の外国人および日本人被験者間で注目すべき差はないと考えられた。反復漸増投与パートでは，200 mg BID 群の NK 細胞の測定値に増加と減少が評価期間を通して混在したため，結果の解釈が困難であった。200 mg BID 群の NK 細胞（絶対数）は第 5 日投与前まで増加し，その後，最大の減少が外国人および日本人被験者でそれぞれ第 10 日投与 96 時間後および 432 時間後に認められるまで減少した。プラセボ群のデータは評価期間を通して一貫性は認められなかった。NK 細胞（割合）のベースラインからの最大の減少率の中央値は第 10 日投与 432 時間後に認められ，200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ-14%および-21%, プラセボ群はそれぞれ 27%および-1%であった。NK 細胞の絶対数のベースラインからの最大変化率の中央値は第 5 日投与前に認められ，200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ 53%および 44%，プラセボ群でそれぞれ-1%および 36%であった。NK 細胞の割合および絶対数はいずれも，200 mg BID 群の外国人および日本人被験者間で注目すべき差はないと考えられた。

CD19 陽性 B 細胞：単回漸増投与パートでは，投与 24 時間後を対象とした CD19 陽性 B 細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，800 mg 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ-3%および 10%，プラセボ群でそれぞれ-3%および-10%であり，CD19 陽性 B 細胞（絶対数）のベースラインからの変化率の中央値は, 800 mg 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ 59%

および 54%，プラセボ群でそれぞれ-9%および-48%であった。反復漸増投与パートでは，第 10 日投与 96 時間後の CD19 陽性 B 細胞(割合)のベースラインからの変化率の中央値は, 200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ 7%および 14%, プラセボ群でそれぞれ-8%および-21%であった。CD19 陽性 B 細胞（絶対数）のベースラインからの最大変化率の中央値は第 5 日投与前に認められ，200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ 39%および 61%，プラセボ群でそれぞれ-3%および-12%であった。CD19 陽性 B 細胞について 200 mg BID 群の外国人および日本人被験者間で注目すべき差はなかった。

T 細胞：単回漸増投与パートでは，投与 24 時間後を対象とした，CD3 陽性細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，800 mg 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ 3%および 5%，プラセボ群ではいずれも 3%であり，CD3 陽性細胞（絶対数）のベースラインからの変化率の中央値は，800 mg 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ 55%および 49%，プラセボ群ではそれぞれ-3%および-44%であった。CD3 陽性 CD4 陽性細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，800 mg 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ 4%および 10%，プラセボ群でそれぞれ 5%および 3%であり，CD3 陽性 CD4 陽性細胞（絶対数）のベースラインからの変化率の中央値は，800 mg 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ 58%および 57%，プラセボ群でそれぞれ 0%および-43%であった。CD3 陽性 CD8 陽性細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，800 mg 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ-4%および-7%，プラセボ群でそれぞれ 4%および 0%であり，CD3 陽性 CD8 陽性細胞（絶対数）のベースラインからの変化率の中央値は，800 mg 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ 35%および 34%，プラセボ群でそれぞれ-7%および-47%であった。投与 24 時間後の CD4/CD8 比のベースラインからの変化率の中央値は，800 mg 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ 11%および 13%，プラセボ群でそれぞれ 0%および 6%であった。

反復漸増投与パートでは，第 5 日投与前の CD3 陽性細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ-1%および 1%，プラセボ群でそれぞれ 1%および 0%であり，CD3 陽性細胞（絶対値）のベースラインからの変化率の中央値は，200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ 53%および 48%，プラセボ群でそれぞれ 0%および 4%であった。第 5 日投与前の CD3 陽性 CD4 陽性細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でいずれも 2%，プラセボ群でそれぞれ 0%および-4%であり，CD3 陽性 CD4 陽性細胞（絶対数）のベースラインからの変化率の中央値は，200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ 60%および 54%，プラセボ群でそれぞれ 0%および 1%であった。200 mg BID 群における CD3 陽性 CD8 陽性細胞の割合および絶対数のベースラインからの最大変化率の中央値は，それぞれ第 10 日投与前および第 5 日投与前に認められた。第 10 日投与前の CD3 陽性 CD8 陽性細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ-11%および-7%，プラセボ群でそれぞれ 4%および 3%であり，CD3 陽性 CD8 陽性細胞（絶対数）のベースラインからの変化率の中央値は，200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ 9%および 17%，プラセボ群でそれぞれ 7%および 28%であった。第 10 日投与前の CD4/CD8 比のベースラインからの変化率の中央値は，200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ 10%および 4%，プラセボ群でそれぞれ 0%および-6%であった。CD4/CD8 比について 200 mg BID 群の外国人および日本人被験者間で注目すべき差はなかった。

形質芽細胞（単回および反復漸増投与パート）

すべてのコホート：単回漸増投与パートでは，形質芽細胞のベースラインからの変化についてプラセボ群に比べて有意な変化はいずれの投与群でも認められなかった。反復漸増投与パートでは，第 10 日投与前の CD19 陽性 CD38 強陽性 CD27 強陽性 IgD 陰性 PC 細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID および 200 mg BID 群でそれぞれ-50%，23%，-46%，-29%，-29%および-40%，プラセボ群で-14%であった。これらの高い変化率は，形質芽細胞が健康被験者の末梢血中に認められることは一般的にはまれであることに起因する可能性が考えられた。200 mg QD 群ではプラセボ群に比べてわずかに有意な CD19 陽性 CD38 強陽性 CD27 強陽性 IgD 陰性 PC 細胞の割合の減少が認められた（$p = 0.0484$）。

第 7 および第 8 コホート：単回漸増投与パート（800 mg 群）では，CD19 陽性 CD38 強陽性 CD27 強陽性 IgD 陰性 PC 細胞のベースラインからの最大変化率の中央値は投与 24 時間後に認められ，外国人および日本人被験者でそれぞれ-33%および-42%，プラセボ群でそれぞれ 56%および 39%であった。反復漸増投与パート（200 mg BID 群）では，CD19 陽性 CD38 強陽性 CD27 強陽性 IgD 陰性 PC 細胞のベースラインからの最大変化率の中央値は第 10 日投与前に認められ，外国人および日本人被験者でそれぞれ-40%および-48%，プラセボ群でそれぞれ-18%および 171%であった。

Bcl-2 発現（単回および反復漸増投与パート）

すべてのコホート：単回漸増投与パートでは，投与 24 時間後の Bcl-2 陽性 CD8 陽性 CD3 陽性 CD45 陽性細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg および 800 mg 群でそれぞれ 5%，1%，0%，-2%，-8%，3%および-2%，プラセボ群で-4%であり，Bcl-2 陽性 CD8 陽性 CD3 陽性 CD45 陽性細胞の平均蛍光強度（mean fluorescence intensity : MFI）のベースラインからの変化率の中央値は 3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg 群および 800 mg 群でそれぞれ 36%，7%，5%，-1%，-29%，19%および-2%，プラセボ群で 4%であった。投与 24 時間後の Bcl-2 陽性 CD16 陽性 56 陽性 CD3 陰性 CD45 陽性細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg および 800 mg 群でそれぞれ 0%，-6%，-3%，-6%，-11%，22%および-7%，プラセボ群で-4%であり，Bcl-2 陽性 CD16 陽性 56 陽性 CD3 陰性 CD45 陽性細胞の MFI のベースラインからの変化率の中央値は，3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg および 800 mg 群でそれぞれ 16%，-3%，-4%，-5%，-35%，24%および-14%，プラセボ群で-7%であった。プラセボ群に比べて統計的に有意な増加は，Bcl-2 陽性 CD8 陽性 CD3 陽性 CD45 陽性細胞の割合（$p = 0.0017$）および MFI（$p = 0.0023$），Bcl-2 陽性 CD16 陽性 56 陽性 CD3 陰性 CD45 陽性細胞の割合（$p <0.0001$）および MFI（$p = 0.0004$）で 400 mg 群に認められた。統計的に有意な減少は，Bcl-2 陽性 CD8 陽性 CD3 陽性 CD45 陽性細胞の MFI で 200 mg 群（$p = 0.0002$）および 800 mg 群（$p = 0.0181$）に認められた。

反復漸増投与パートでは，第 10 日投与前の Bcl-2 陽性 CD8 陽性 CD3 陽性 CD45 陽性細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID および 200 mg BID 群でそれぞれ-5%，-11%，0%，-19%，-22%および-18%，プラセボ群で-4%であり，Bcl-2 陽性 CD8 陽性 CD3 陽性 CD45 陽性細胞の MFI のベースラインからの変化率の中央値は，30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID および 200 mg BID 群でそ

れぞれ-24%，-33%，-7%，-29%，-49%および-38%，プラセボ群で-15%であった。第 10 日投与前の Bcl-2 陽性 CD16 陽性 56 陽性 CD3 陰性 CD45 陽性細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID および 200 mg BID 群でそれぞれ-20%，16%，-12%，-44%，-40%および-25%。プラセボ群で 5%であり，Bcl-2 陽性 CD16 陽性 56 陽性 CD3 陰性 CD45 陽性細胞の MFI におけるベースラインからの変化率の中央値は，30 mg QD, 100 mg QD, 200 mg QD, 400 mg QD, 100 mg BID および 200 mg BID 群でそれぞれ-31%，7%，-11%，-36%，-49%および-43%，プラセボ群で 0%であった。プラセボ群に比べて統計的に有意な減少は Bcl-2 陽性 CD16 陽性 56 陽性 CD3 陰性 CD45 陽性細胞の割合（p = 0.0073）および MFI（p = 0.0031），ならびに Bcl-2 陽性 CD8 陽性 CD3 陽性 CD45 陽性細胞の MFI（p = 0.0003）で 100 mg BID 群に認められたほか，Bcl-2 陽性 CD16 陽性 56 陽性 CD3 陰性 CD45 陽性細胞の割合で 400 mg QD 群（p = 0.0076），Bcl-2 陽性 CD8 陽性 CD3 陽性 CD45 陽性細胞の MFI で 100 mg QD 群（p = 0.0001）に認められた。また，わずかな減少が Bcl-2 陽性 CD16 陽性 56 陽性 CD3 陰性 CD45 陽性細胞で 200 mg BID 群（p = 0.0478）に認められた。

第 7 および第 8 コホート：単回漸増投与パートでは，投与 96 週後の Bcl-2 陽性 CD8 陽性 CD3 陽性 CD45 陽性細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，800 mg 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ-5%および-6%，プラセボ群でそれぞれ 1%および-4%であり，Bcl-2 陽性 CD8 陽性 CD3 陽性 CD45 陽性細胞の MFI のベースラインからの変化率の中央値は，800 mg 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ-20%および-12%，プラセボ群でそれぞれ 4%および-8%であった。投与 96 週後の Bcl-2 陽性 CD16 陽性 56 陽性 CD3 陰性 CD45 陽性細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，800 mg 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ-18%および-10%, プラセボ群でそれぞれ 7%および-8%であり, Bcl-2 陽性 CD16 陽性 56 陽性 CD3 陰性 CD45 陽性細胞の MFI のベースラインからの変化率の中央値は，800 mg 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ-24%および-10%，プラセボ群でそれぞれ 6%および-17%であった。反復漸増投与パートでは，第 10 日投与前の Bcl-2 陽性 CD8 陽性 CD3 陽性 CD45 陽性細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ-17%および-22%，プラセボ群でそれぞれ-4%および 2%であり，Bcl-2 陽性 CD8 陽性 CD3 陽性 CD45 陽性細胞の MFI におけるベースラインからの変化率の中央値は，200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ-41%および-33%，プラセボ群でそれぞれ-18%および 10%であった。第 10 日投与前の Bcl-2 陽性 CD16 陽性 56 陽性 CD3 陰性 CD45 陽性細胞（割合）のベースラインからの変化率の中央値は，200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ-25%および-20%，プラセボ群でそれぞれ-2%および 21%であり，Bcl-2 陽性 CD16 陽性 56 陽性 CD3 陰性 CD45 陽性細胞の MFI のベースラインからの変化率の中央値は，200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ-44%および-40%，プラセボ群でそれぞれ-4%および 14%であった。

IP-10 値（反復漸増投与パート）

すべてのコホート：反復漸増投与パートでは，すべての投与群で投与期間中に IP-10 値のベースラインからの低下が認められ，ほとんどの投与群で第 10 日投与 16 時間後に最大低下率（中央値）が認められた。第 10 日投与 16 時間後の IP-10 値のベースラインからの変化率の中央値は，30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID および 200 mg BID 群でそれぞれ-42%，-43%，-47%，-52%，-48%および-56%，プラセボ群で-17%であった。プラセボ群に比べて統計的に有意な IP-10 値の低下は 100 mg BID 群（p = 0.0068）で認められた。

第 7 および第 8 コホート：反復漸増投与パートでは，外国人および日本人被験者ともに IP-10 値の低下が認められた。IP-10 値のベースラインからの最大変化率の中央値は 200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ-64%および-51%，プラセボ群でそれぞれ-18%および-4%であり，第 10 日投与 16 時間後に認められた。

4β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール比（単回および反復漸増投与パート）

すべてのコホート：単回漸増投与パートでは，投与 36 時間後の 4β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール比におけるベースラインからの変化率の中央値は，3 mg，10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg および 800 mg 群で 23%，12%，13%，14%，21%，87%および 9%，プラセボ群で 14%であった。反復漸増投与パートでは，第 10 日投与前の 4β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール比におけるベースラインからの変化率の中央値は，30 mg QD，100 mg QD，200 mg QD，400 mg QD，100 mg BID および 200 mg BID 群でそれぞれ-8%，8%，1%，24%，25%および 3%，プラセボ群で-3%であった。プラセボ群に比べて統計的に有意な 4β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール比の上昇は，単回漸増投与パートでは 400 mg 群（$p < 0.0001$），反復漸増投与パートでは 400 mg QD（$p = 0.0293$）で認められた。

第 7 および第 8 コホート：単回漸増投与パートでは，4β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール比におけるベースラインからの最大変化率の中央値は， 800 mg 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ 11%および 2%，プラセボ群でそれぞれ 14%および 10%であり，投与 36 時間後に認められた。反復漸増投与パートでは，第 10 日投与前の 4β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール比におけるベースラインからの変化率の中央値は，200 mg BID 群の外国人および日本人被験者でそれぞれ 13%および-7%，プラセボ群でそれぞれ 8%および-33%であった。

4.2.4. 有効性の結果

本治験では有効性の評価は実施していない。

4.2.5. 安全性の結果

4.2.5.1. 有害事象

すべてのコホート

すべてのコホートの有害事象の要約を Table 4-10 に示した。単回漸増投与パートでは，24 例に計 64 件の有害事象が認められ，そのうち 36 件が治験薬と関連ありと判断された。反復漸増投与パートでは，35 例に計 97 件の有害事象が認められ，そのうち 59 件が治験薬と関連ありと判断された。重度の有害事象はなく，有害事象による治験薬の減量または投与の一時中止もなかった。

主な有害事象は器官別大分類で「胃腸障害」，「神経系障害」，「皮膚および皮下組織障害」であった。「胃腸障害」および「神経系障害」の有害事象のほとんどは治験薬と関連ありと判断された。主な有害事象の基本語別の発現者数は，頭痛が 13 例，下痢および悪心が各 11 例であった。ほとんどの有害事象は軽度であった。

第 7 および第 8 コホート

第 7 および第 8 コホートの有害事象の要約を Table 4-11 に示した。単回漸増投与パートの外国人被験者では 7 例で計 26 件の有害事象のうち 19 件が治験薬と関連ありと判断され，日本人被験者では 10 例で計 23 件の有害事象のうち 11 件が治験薬と関連ありと判断された。反復漸増投与パートの外国人被験者では 10 例で計 30 件の有害事象のうち 19 件が治験薬と関連ありと判断され，日本人被験者では 8 例で計 16 件の有害事象のうち 8 件が治験薬と関連ありと判断された。重度の有害事象はなく，有害事象による治験薬の減量または一時中止もなかった。

主な有害事象は器官別大分類で「胃腸障害」および「皮膚および皮下組織障害」であった。「胃腸障害」の有害事象のほとんどは治験薬と関連ありと判断された。ほとんどの有害事象は軽度であった。

Table 4-10. Treatment-Emergent Adverse Events-All Cohorts: All Causalities (Treatment Related), Protocol B7451001

Number of Subjects	SAD								MAD						
	Placebo (SD)	PF-04965842 (mg)							Placebo (MD)	PF-04965842 (mg)					
		3	10	30	100	200	400	800		30 QD	100 QD	200 QD	400 QD	100 BID	200 BID
Subjects evaluable for AEs	16 (16)	6 (6)	6 (6)	6 (6)	7 (7)	6 (6)	6 (6)	16 (16)	14 (14)	6 (6)	5 (5)	6 (6)	8 (8)	6 (6)	14 (14)
Number of AEs	5 (1)	1 (0)	0	1 (0)	3 (0)	6 (3)	4 (3)	44 (29)	12 (5)	2 (0)	3 (2)	16 (9)	21 (16)	9 (5)	34 (22)
Subjects with AEs	3 (1)	1 (0)	0	1 (0)	2 (0)	1 (1)	2 (2)	14 (12)	7 (4)	2 (0)	1 (1)	4 (3)	6 (6)	4 (3)	11 (8)
Subjects with SAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with severe AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects discontinued due to AEs	0	0	0	0	1 (0)	0	0	1 (1)	0	0	0	0	2 (2)	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: 総括報告書本文 Table 22
Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of AEs subjects are counted only once per treatment in each row.
Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; MAD = multiple ascending dose; MD = multiple dose; QD = once daily; SAD = single ascending dose; SAE = serious adverse event; SD = single dose.

Table 4-11. Treatment-Emergent Adverse Events-Western Cohort 7 and Japanese Cohort 8: All Causalities (Treatment Related), Protocol B7451001

Number of Subjects	SAD				MAD			
	Placebo (SD) (Western)	Placebo (SD) (Japanese)	PF-04965842 800 mg (Western)	PF-04965842 800 mg (Japanese)	Placebo (MD) (Western)	Placebo (MD) (Japanese)	PF-04965842 200 mg BID (Western)	PF-04965842 200 mg BID (Japanese)
Subjects evaluable for AEs	14 (14)	2 (2)	6 (6)	10 (10)	12 (12)	2 (2)	5 (5)	9 (9)
Number of AEs	2 (1)	3 (0)	24 (18)	20 (11)	11 (5)	1 (0)	19 (14)	15 (8)
Subjects with AEs	2 (1)	1 (0)	5 (4)	9 (8)	6 (4)	1 (0)	4 (3)	7 (5)
Subjects with SAEs	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with severe AEs	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects discontinued due to AEs	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: 総括報告書本文 Table 23
Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of AEs subjects are counted only once per treatment in each row.
Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; MAD = multiple ascending dose; MD = multiple dose; SAD = single ascending dose; SAE = serious adverse event; SD = single dose.

4.2.5.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

4.2.5.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

4.2.5.4. 有害事象による投与中止

すべてのコホート

単回漸増投与パートでは，2 例（100 mg 群および 800 mg 群で各 1 例）が有害事象のため治験薬の投与を中止した。反復漸増投与パートでは，2 例（いずれも 400 mg 群）が治験薬と関連のある有害事象のため治験薬の投与を中止した。

第 7 および第 8 コホート

単回漸増投与パートの日本人被験者 1 例（800 mg 群）が治験薬と関連のある有害事象のため治験薬の投与を中止した。

4.2.5.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査[a]

臨床的に重要と判断されたバイタルサインおよび心電図所見も認められなかった。

すべてのコホート

単回漸増投与パートの 25 例および反復漸増投与パートの 40 例に臨床検査値異常が報告された。このうち臨床的に重要と判断された臨床検査値異常は認められなかった。

第 7 および第 8 コホート

単回漸増投与パートで外国人被験者 20 例中 8 例および日本人被験者 12 例中 6 例に臨床検査値異常が報告された。このうち臨床的に重要と判断された臨床検査値異常は認められなかった。

4.3. 結論

- PF-04965842 を単回投与したときの T_{max} の中央値は 3 mg 群から 200 mg 群では全体的に 1 時間以内であったが，400 mg 群および 800 mg 群では T_{max} の中央値がそれぞれ 1.5 時間および 4 時間とより緩慢であった。血漿中 PF-04965842 濃度（C_{max}）は全用量範囲で用量比例的に上昇したが，AUC_{inf} は 400 mg 群および 800 mg 群で用量比を超えて上昇した。100 mg 群から 800 mg 群の $t_{½}$ の平均値は 3.6～4.9 時間であった。

- 反復漸増投与パートの第 10 日の T_{max} の中央値は，1 日 30 mg（30 mg QD）から 400 mg（200 mg BID または 400 mg QD）の全用量範囲で 1 時間またはそれ未満であった。C_{max} および AUC_{tau} はいずれ

[a] 総括報告書 12.4.2 項から補足

も 1 日用量比を超えて上昇する傾向が認められた。$t_{½}$の平均値は 3～5 時間であった。PF-04965842 未変化体の尿中回収率は 4%未満と低かった。定常状態への到達は全体的に QD 投与で第 4 日，BID 投与で第 6 日であった。

- 単回漸増投与パートの 800 mg 群では，外国人および日本人被験者ともに C_{max} は同程度であったが，AUC_{inf} の幾何平均値は日本人被験者に比べて外国人被験者で 26%高かった。

- 反復漸増投与パートの 200 mg BID 群では，C_{max} および AUC_{tau} の幾何平均値は日本人被験者に比べて外国人被験者でそれぞれ 17%および 56%高かった。しかし，200 mg BID 群の日本人被験者と 1 日用量が同じ 400 mg QD 群の外国人被験者では $AUC_{tau}(dn)$は同程度であった。

- 反復漸増投与パートの 100 mg QD 群より高用量群では，プラセボ群に比べて統計的に有意な hsCRP の低下が認められた。

- 反復漸増投与パートの 100 mg BID 群では，プラセボ群に比べて統計的に有意な IP-10 値の低下が認められた。

- プラセボ群と比較したときの PF-04965842 の T 細胞，B 細胞および NK 細胞に対する影響は様々であった。単回漸増投与パートの 800 mg 群では全体的に NK 細胞，T 細胞および B 細胞サブセットで統計的に有意な増加が認められた。反復漸増投与パートの 400 mg QD 群，100 mg BID 群および 200 mg BID 群では NK 細胞の減少が認められた。反復漸増投与パートの 100 mg QD 群，400 mg QD 群，100 mg BID 群および 200 mg BID 群では B 細胞サブセットの統計的に有意な増加が認められた。

- 反復漸増投与パートの 200 mg QD 群では，CD19 陽性 CD38 強陽性 CD27 強陽性 IgD 陰性 PC 細胞の割合でプラセボ群に比べてわずかに有意な減少が認められた。

- 単回漸増投与パートの 400 mg 群では，Bcl-2 を発現した NK 細胞および CD8 陽性 T 細胞がプラセボ群に比べて統計的に有意に増加し，反復漸増投与パートの 100 mg QD 群，100 mg BID 群，200 mg BID 群および 400 mg QD 群では，Bcl-2 を発現した NK 細胞および CD8 陽性 T 細胞がプラセボ群に比べて統計的に有意に減少した。

- 単回漸増投与パートの 400 mg 群および反復漸増投与パートの 400 mg QD 群では，プラセボ群に比べて統計的に有意な 4β-ヒドロキシコレステロール／コレステロール比の増加が認められた。

- 単回漸増投与パートでは，プラセボ群に比べて統計的に有意な低下が 10 mg 群の CH50 値および C3 値，ならびに 800 mg 群の BB 値で認められた。反復漸増投与パートでは，プラセボ群に比べて統計的に有意な低下が 400 mg QD 群の CH50 値，C4 値および C3A 値，200 mg BID 群の CH50 値，ならびに 200 mg QD 群，100 mg BID 群および 200 mg BID 群の C4 値で認められた。

- 本治験で検討した単回漸増投与パートの 800 mg 以下および反復漸増投与パートの 1 日 400 mg 以下では，全体的に外国人および日本人被験者ともに PF-04965842 の安全性かつ良好な忍容性が示された。

4.4. 付録

Table 4-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - SAD, Protocol B7451001

Number of Subjects evaluable for adverse events Number of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v17.0) preferred term		Placebo (SD) (n=16) N	PF-04965842 3 mg (n=6) N	10 mg (n=6) N	30 mg (n=6) N	100 mg (n=7) N	200 mg (n=6) N	400 mg (n=6) N	800 mg (n=16) N
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	0	0	0	0	1	0	0	0
Atrioventricular block second degree	第二度房室ブロック	0	0	0	0	1	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	1
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	1
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	0	0	0	0	0	1	0	10
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	0	0	1	0	2
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0	0	0	1
Constipation	便秘	0	0	0	0	0	0	0	2
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0	1	0	1
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0	0	0	1
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	0	0	0	1
Flatulence	鼓腸	0	0	0	0	0	1	0	3
Nausea	悪心	0	0	0	0	0	0	0	3
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	4
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	2
Chills	悪寒	0	0	0	0	0	0	0	1

Table 4-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - SAD, Protocol B7451001

Number of Subjects evaluable for adverse events Number of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v17.0) preferred term		Placebo (SD) (n=16) N	PF-04965842 3 mg (n=6) N	10 mg (n=6) N	30 mg (n=6) N	100 mg (n=7) N	200 mg (n=6) N	400 mg (n=6) N	800 mg (n=16) N
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	0	0	1
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	1	0	0	1	0	1	0	2
Folliculitis	毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	1
Furuncle	せつ	0	0	0	1	0	0	0	0
Skin candida	皮膚カンジダ	0	0	0	0	0	1	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1	0	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	1
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	1	0	0	0	0	0	0	4
Pain in extremity	四肢痛	1	0	0	0	0	0	0	3
Sensation of heaviness	重感	0	0	0	0	0	0	0	1
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	0	0	0	0	1	0	2	5
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1	1
Dysgeusia	味覚不全	0	0	0	0	0	0	2	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0	0	1	4
Somnolence	傾眠	0	0	0	0	0	0	0	2
Syncope	失神	0	0	0	0	1	0	0	0

Table 4-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - SAD, Protocol B7451001

Number of Subjects evaluable for adverse events Number of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v17.0) preferred term		Placebo (SD) (n=16) N	PF-04965842 3 mg (n=6) N	10 mg (n=6) N	30 mg (n=6) N	100 mg (n=7) N	200 mg (n=6) N	400 mg (n=6) N	800 mg (n=16) N
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1	0	0	0	0	0	0	2
Nasal congestion	鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	2
Nasal dryness	鼻乾燥	1	0	0	0	0	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	1	1	0	0	1	1	0	4
Acne	ざ瘡	0	0	0	0	0	1	0	1
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1	0	0	0	0	0	0	0
Ecchymosis	斑状出血	0	0	0	0	1	0	0	2
Eczema	湿疹	0	0	0	0	0	0	0	1
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	0	0	0	0	1
Hyperkeratosis	過角化	0	0	0	0	0	1	0	0
Pruritus	そう痒症	0	1	0	0	0	0	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0	1
VASCULAR DISORDERS	血管障害	1	0	0	0	0	0	0	1
Hypotension	低血圧	1	0	0	0	0	0	0	1
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	1

Table 4-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - SAD, Protocol B7451001

Number of Subjects evaluable for adverse events	Placebo (SD) (n=16)	PF-04965842						
		3 mg (n=6)	10 mg (n=6)	30 mg (n=6)	100 mg (n=7)	200 mg (n=6)	400 mg (n=6)	800 mg (n=16)
Number of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v17.0) preferred term	N	N	N	N	N	N	N	N

Source：総括報告書 Table 14.3.1.2.2.1

* If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is taken. Subjects are counted only once per treatment in each row.

Includes all data collected since the first dose of study drug.

When a dictionary other than MedDRA is used, percentages of gender specific events are calculated using the corresponding gender count as denominator. MedDRA (v17.0) coding dictionary applied. MedDRA/J (v22.1) is applied for Japanese translation.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.7.1 Date of Reporting Dataset Creation: 15JUN2014 Date of Table Generation: 19JUN2014 (00:09)

Table 4-13. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - MAD, Protocol B7451001

Number of Subjects evaluable for adverse events Number of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v17.0) preferred term		Placebo (MD) (n=14) N	PF-04965842 30 mg QD (n=6) N	100 mg QD (n=5) N	200 mg QD (n=6) N	400 mg QD (n=8) N	100 mg BID (n=6) N	200 mg BID (n=14) N
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害	1	0	0	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	1	0	0	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	4	1	1	3	5	2	7
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	0	1	0	2
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	0	0	1	0	0
Abdominal pain	腹痛	1	0	0	1	1	0	1
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	2	0	1
Constipation	便秘	2	0	0	1	1	1	0
Diarrhoea	下痢	1	0	0	1	3	1	3
Flatulence	鼓腸	0	0	0	0	0	0	2
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	0	0	0	0	1
Gingival disorder	歯肉障害	0	1	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	1	0	1	2	3	0	1
Toothache	歯痛	0	0	0	0	0	0	1
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	1	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1	0	0	2
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0	0	1
Fatigue	疲労	0	0	0	1	0	0	1
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	1	1	0	1	2	1	4
Folliculitis	毛包炎	0	0	0	1	0	0	1

Table 4-13. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - MAD, Protocol B7451001

Number of Subjects evaluable for adverse events Number of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v17.0) preferred term		Placebo (MD) (n=14) N	PF-04965842 30 mg QD (n=6) N	100 mg QD (n=5) N	200 mg QD (n=6) N	400 mg QD (n=8) N	100 mg BID (n=6) N	200 mg BID (n=14) N
Furuncle	せつ	0	1	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1
Respiratory syncytial virus infection	RS ウイルス感染	0	0	0	0	1	0	0
Skin candida	皮膚カンジダ	0	0	0	1	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1	0	0	0	1	1	2
INVESTIGATIONS	臨床検査	0	0	0	0	0	0	1
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	1
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1	1	1
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0	1	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	1	0	1
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	1	0	1	4	2	1	3
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	1	1
Dysgeusia	味覚不全	0	0	0	0	0	1	0
Headache	頭痛	0	0	1	3	2	0	2
Paraesthesia	錯感覚	1	0	0	0	0	0	0
Somnolence	傾眠	0	0	0	2	0	0	1
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害	1	0	1	0	0	0	0
Dysuria	排尿困難	1	0	0	0	0	0	0

Table 4-13. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - MAD, Protocol B7451001

Number of Subjects evaluable for adverse events Number of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v17.0) preferred term		Placebo (MD) (n=14) N	PF-04965842 30 mg QD (n=6) N	100 mg QD (n=5) N	200 mg QD (n=6) N	400 mg QD (n=8) N	100 mg BID (n=6) N	200 mg BID (n=14) N
Polyuria	多尿	0	0	1	0	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1	2	1	0
Cough	咳嗽	0	0	0	0	1	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	0	1	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	1	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	0	0	1	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	2	0	0	2	1	1	6
Acne	ざ瘡	0	0	0	2	0	1	3
Alopecia	脱毛症	1	0	0	0	1	0	1
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1	0	0	0	0	1	0
Ecchymosis	斑状出血	0	0	0	0	0	0	3
Skin irritation	皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	2
VASCULAR DISORDERS	血管障害	0	0	0	0	0	0	1
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	1

Source：総括報告書 Table 14.3.1.2.2.2

* If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is taken. Subjects are counted only once per treatment in each row.

Includes all data collected since the first dose of study drug.

When a dictionary other than MedDRA is used, percentages of gender specific events are calculated using the corresponding gender count as denominator. MedDRA (v17.0) coding dictionary applied. MedDRA/J (v22.1) is applied for Japanese translation.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.7.1 Date of Reporting Dataset Creation: 15JUN2014 Date of Table Generation: 19JUN2014 (00:12)

Table 4-14. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) - SAD, Protocol B7451001

Number of Subjects evaluable for adverse events Number of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v17.0) preferred term		Placebo (SD) (n=16) N	PF-04965842 3 mg (n=6) N	10 mg (n=6) N	30 mg (n=6) N	100 mg (n=7) N	200 mg (n=6) N	400 mg (n=6) N	800 mg (n=16) N
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	0	0	0	0	0	1	0	10
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	0	0	1	0	2
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0	0	0	1
Constipation	便秘	0	0	0	0	0	0	0	1
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0	1	0	1
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0	0	0	1
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	0	0	0	1
Flatulence	鼓腸	0	0	0	0	0	1	0	3
Nausea	悪心	0	0	0	0	0	0	0	3
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	4
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	2
Chills	悪寒	0	0	0	0	0	0	0	1
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	0	0	1
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	0	2
Folliculitis	毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	1
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	1
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	1

Table 4-14. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) - SAD, Protocol B7451001

Number of Subjects evaluable for adverse events Number of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v17.0) preferred term		Placebo (SD) (n=16) N	PF-04965842 3 mg (n=6) N	10 mg (n=6) N	30 mg (n=6) N	100 mg (n=7) N	200 mg (n=6) N	400 mg (n=6) N	800 mg (n=16) N
Sensation of heaviness	重感	0	0	0	0	0	0	0	1
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	0	0	0	0	0	0	2	4
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1	1
Dysgeusia	味覚不全	0	0	0	0	0	0	2	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0	0	0	3
Somnolence	傾眠	0	0	0	0	0	0	0	2
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	0	1
Acne	ざ瘡	0	0	0	0	0	0	0	1
VASCULAR DISORDERS	血管障害	1	0	0	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	1	0	0	0	0	0	0	0

Source：総括報告書 Table 14.3.1.3.2.1

* If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is taken. Subjects are counted only once per treatment in each row.

Includes all data collected since the first dose of study drug.

When a dictionary other than MedDRA is used, percentages of gender specific events are calculated using the corresponding gender count as denominator. MedDRA (v17.0) coding dictionary applied. MedDRA/J (v22.1) is applied for Japanese translation.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.7.1 Date of Reporting Dataset Creation: 15JUN2014 Date of Table Generation: 19JUN2014 (00:10)

Table 4-15. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) - MAD, Protocol B7451001

Number of Subjects evaluable for adverse events Number of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v17.0) preferred term		Placebo (MD) (n=14) N	PF-04965842 30 mg QD (n=6) N	100 mg QD (n=5) N	200 mg QD (n=6) N	400 mg QD (n=8) N	100 mg BID (n=6) N	200 mg BID (n=14) N
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	3	0	1	3	4	1	5
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	0	1	0	2
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	0	0	1	0	0
Abdominal pain	腹痛	1	0	0	1	1	0	1
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	2	0	1
Constipation	便秘	1	0	0	1	1	1	0
Diarrhoea	下痢	1	0	0	1	2	0	3
Flatulence	鼓腸	0	0	0	0	0	0	2
Nausea	悪心	1	0	1	2	3	0	1
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	1	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1	0	0	1
Fatigue	疲労	0	0	0	1	0	0	1
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	0	0	0	0	2	0	4
Folliculitis	毛包炎	0	0	0	0	0	0	1
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1
Respiratory syncytial virus infection	RS ウイルス感染	0	0	0	0	1	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	1	0	2
INVESTIGATIONS	臨床検査	0	0	0	0	0	0	1

Table 4-15. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) - MAD, Protocol B7451001

Number of Subjects evaluable for adverse events Number of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v17.0) preferred term		Placebo (MD) (n=14) N	PF-04965842 30 mg QD (n=6) N	100 mg QD (n=5) N	200 mg QD (n=6) N	400 mg QD (n=8) N	100 mg BID (n=6) N	200 mg BID (n=14) N
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	1
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	0	0	1	3	2	1	3
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	1	0
Dysgeusia	味覚不全	0	0	0	0	0	1	0
Headache	頭痛	0	0	1	1	2	0	2
Somnolence	傾眠	0	0	0	2	0	0	1
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	1	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	0	0	1	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	1	0	0	0	0	1	3
Acne	ざ瘡	0	0	0	0	0	1	3
Alopecia	脱毛症	1	0	0	0	0	0	0

Source：総括報告書 Table 14.3.1.3.2.2

* If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is taken. Subjects are counted only once per treatment in each row.

Includes all data collected since the first dose of study drug.

When a dictionary other than MedDRA is used, percentages of gender specific events are calculated using the corresponding gender count as denominator. MedDRA (v17.0) coding dictionary applied. MedDRA/J (v22.1) is applied for Japanese translation.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.7.1 Date of Reporting Dataset Creation: 15JUN2014 Date of Table Generation: 19JUN2014 (00:11)

5. B7451020 試験（5.3.3.3.1，参考資料）

治験の標題：軽度および中等度の肝機能障害を有する成人患者と肝機能が正常な被験者で PF-04965842 の薬物動態，安全性および忍容性を比較する非無作為化，非盲検，単回投与，第 1 相試験

5.1. 試験概要

治験実施施設：2 施設（米国）

治験期間：2018 年 10 月 1 日～2019 年 4 月 30 日

開発段階：第 1 相

5.1.1. 目的

本治験の目的および評価項目を Table 5-1 に示した。

Table 5-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7451020

種類	目的	評価項目
主要		
薬物動態	肝機能障害を有する成人被験者と年齢および体重が同程度で肝機能が正常な被験者に PF-04965842 を単回経口投与し，軽度および中等度の肝機能障害が PF-04965842 の PK に及ぼす影響を評価する。	PF-04965842 の血漿中 PK パラメータ：C_{max} および AUC_{inf}
副次		
安全性	PF-04965842 を単回経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。	有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体学的検査[a]および 12 誘導心電図の評価
探索的		
薬物動態	PF-04965842 を単回経口投与したときの軽度および中等度の肝機能障害がその他の PK パラメータに及ぼす影響を評価する。	PF-04965842 の血漿中 PK パラメータ：T_{max}，AUC_{last}，CL/F，V_z/F，$t_{½}$（算出可能な場合）
その他		
薬物動態	PF-04965842（未変化体）ならびに活性代謝物の PF-06471658（M1）および PF-07055087（M2）で構成される活性成分の非結合型の血漿中 PK を評価する。	活性成分の非結合型の血漿中 PK パラメータ：$C_{max,u}$，$AUC_{inf,u}$ および $AUC_{last,u}$

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time, $AUC_{inf,u}$ = unbound AUC_{inf}, AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to time of the last quantifiable concentration, $AUC_{last,u}$ = unbound AUC_{last}, CL/F = apparent oral clearance, C_{max} = maximum plasma concentration, $C_{max,u}$ = unbound C_{max}, PK = pharmacokinetics, $t_{½}$ = terminal plasma half-life, T_{max} = time for C_{max}, V_z/F = apparent volume of distribution

a. Physical examination data were not collected for this study. Any untoward findings from physical examinations were captured as AEs if they met the AE criteria.

5.1.2. 治験デザイン[a]

本治験は, PF-04965842 200 mg を単回経口投与したときの血漿中薬物動態（pharmacokinetics：PK），安全性および忍容性に対し，軽度および中等度の肝機能障害が及ぼす影響を評価する非無作為化，非盲検，単回投与，並行群間比較，第 1 相試験であった。

スクリーニング時の Child-Pugh 分類スコアを用いて本治験への組み入れ基準を評価し，被験者を適切な肝機能障害群に割り付けた（Table 5-2）。

Table 5-2. Hepatic Function Categories Based on Child Pugh Score, Protocol B7451020

Cohort	Description	Child Pugh Score	Number of Participants
1	Moderate hepatic impairment	Class B (7 to 9 points)	8
2	Mild hepatic impairment	Class A (5 to 6 points)	8
3	Normal hepatic function	Not Applicable	8

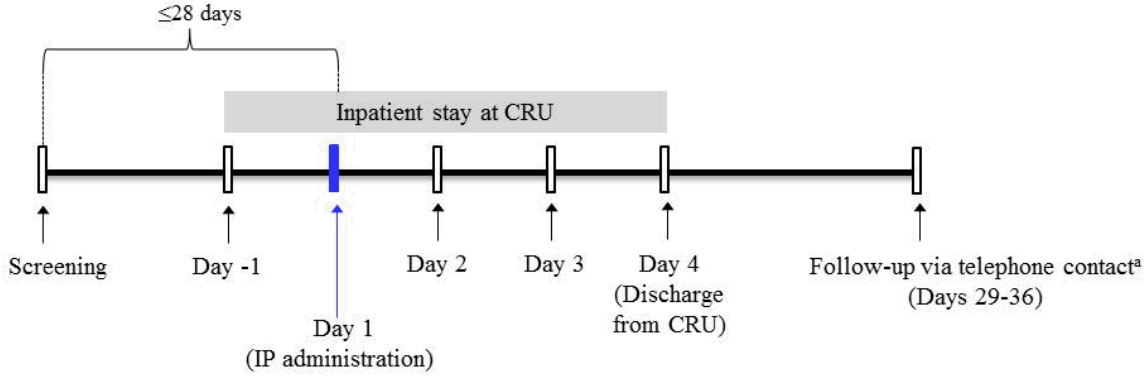
肝機能の程度が異なる被験者 24 例を本治験に組み入れ，各コホートに 8 例ずつ割り付けた。被験者が治験を早期中止した場合は，治験依頼者の判断により代わりの被験者を組み入れることを可能とした。

中等度および軽度の肝機能障害を有する被験者（コホート 1 および 2）の募集を先に開始した。肝機能が正常な被験者（コホート 3）の組み入れは，コホート 1 および 2 の被験者の最後の PK 分析用検体を採取した後に，コホート 3 の被験者の人口統計学的特性がコホート 1 および 2 の併合データの中央値と同程度となるように［少なくとも年齢（± 10 歳）および体重（± 15 kg），また現実的に可能な限り性別について一致するように］マッチングさせた。

治験デザインの概要を Figure 5-1 に示した。各被験者の試験参加期間は，スクリーニング来院から治験実施医療機関（clinical research unit：CRU）の滞在終了までの期間が最長で約 31 日間，スクリーニング来院から電話連絡による追跡調査までの期間が最長で約 63 日間であった。

[a] 総括報告書本文 9.1 項から補足

Figure 5-1. Study Design



Source：総括報告書本文 Figure 1
a. Follow-up telephone contact might occur as onsite visit for follow-up of clinically significant abnormal laboratory tests and/or ongoing AEs.

5.1.3. 診断および主な組み入れ基準

スクリーニング来院時の年齢が 18～70 歳であり，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～40 kg/m^2 かつ体重 50 kg（110 lb）超の男性または女性被験者を，本治験への組み入れ適格とした。コホート 1 または 2 の肝機能障害を有する被験者は，Child-Pugh 分類のクラス B（中等度の肝機能障害）またはクラス A（軽度の肝機能障害）の基準を満たすこととした。コホート 3 の肝機能が正常な被験者は，臨床的に意味のある異常が認められない健康被験者であり，年齢および体重の人口統計学的特性がコホート 1 および 2 と同程度であるという基準を満たしていた。

5.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

5.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 5-3 に示した。

Table 5-3. Investigational Product Description, Protocol B7451020

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-04965842 100 mg round white film coated tablet	GR-SDM	17-004647	100 mg	Tablet

5.1.4.2. 用法および用量

前夜から 10 時間以上絶食させた後，おおよそ午前 8 時（± 2 時間）に PF-04965842 200 mg を単回経口投与した。

5.1.4.3. 投与期間

5.1.4.2 項を参照。

5.1.5. 評価項目

5.1.5.1. 薬物動態の評価項目

本治験の投与前ならびに投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，10，14，24，36，48 および 72 時間に各 10 mL 採血し，約 5 mL の PK 分析用血漿を得た。採血の際にはエチレンジアミン四酢酸二カリウム（dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid：K_2EDTA）を含む，適切にラベルを貼付した採血管を使用した。バリデートされた分析法を使用し，ファイザー社の標準作業手順書（standard operating procedure：SOP）に従って検体を分析した。

単回投与後の PF-04965842（未変化体）の血漿中 PK パラメータを，血漿中濃度－時間曲線のデータからノンコンパートメント解析法を用いて被験者ごとに算出した（Table 5-4）。さらに，活性成分の非結合型の PK パラメータ（$AUC_{inf,u}$，$AUC_{last,u}$ および $C_{max,u}$）を，PF-04965842（未変化体）ならびに活性代謝物である PF-06471658（M1）および PF-07055087（M2）の各非結合型の PK パラメータの総和（ただし代謝物の PK パラメータは代謝物の相対力価で補正）として，被験者ごとに算出した（Table 5-4）。解析の際は，定量下限値未満の値を 0 ng/mL とし，実際の採血時間を用いた。

Table 5-4. Plasma Pharmacokinetics Parameters, Protocol B7451020

Parameter	Definition	Method of Determination
PF-04965842 (parent drug)		
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last})	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{inf}[a]	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$, where $C_{last}*$ is the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis.
$t_{½}$[a]	Terminal plasma half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} is the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve.
CL/F [a]	Apparent oral clearance	Dose / AUC_{inf}
V_z/F [a]	Apparent volume of distribution	Dose / (AUC_{inf}. k_{el})
$C_{max,u}$	Unbound C_{max} in nM	C_{max} (ng/mL) × (1000 mL/1L) × (1 mol/MW(g)) × f_u
$AUC_{last,u}$	Unbound AUC_{last} in nM hr	AUC_{last} (ng hr/mL) × (1000 mL/1L) × (1 mol/MW(g)) × f_u
$AUC_{inf,u}$	Unbound AUC_{inf} in nM hr	AUC_{inf} (ng.hr/mL) × (1000 mL/1L) × (1 mol/MW(g)) × f_u
Active Moiety		
$C_{max,u,}$	Unbound C_{max} in nM	$C_{max,u,P}+C_{max,u,M1} \times (IC_{50,u,P}/IC_{50,u,M1})+ C_{max,u,M2} \times (IC_{50,u,P}/IC_{50,u,M2})$
$AUC_{last,u}$	Unbound AUC_{last} in nM hr	$AUC_{last,u,P}+AUC_{last,u,M1} \times (IC_{50,u,P}/IC_{50,u,M1})+ AUC_{last,u,M2} \times (IC_{50,u,P}/IC_{50,u,M2})$
$AUC_{inf,u}$	Unbound AUC_{inf} in nM hr	$AUC_{inf,u,P}+AUC_{inf,u,M1} \times (IC_{50,u,P}/IC_{50,u,M1})+ AUC_{inf,u,M2} \times (IC_{50,u,P}/IC_{50,u,M2})$

fu = fraction unbound; MW = molecular weight.
Subscripts “P”, “M1”, and “M2” refer to PF-04965842 (parent drug), and active metabolites PF-06471658 (M1) and PF-07055087 (M2), respectively.
$IC_{50,u}$ refers to the in vitro $IC_{50,u}$ for IFN-α.
PK parameter values were calculated using eNCA version 2.2.4.
a. If data permitted

5.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象，重篤な有害事象，臨床検査値，身体学的検査，バイタルサインおよび 12 誘導心電図を評価した。

5.1.6. 統計解析方法

5.1.6.1. 解析対象集団[a]

PK 濃度解析対象集団 : 1 回以上 PF-04965842 の投与を受け，血漿中濃度が 1 回以上報告されたすべての被験者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団 : 治験薬の投与を受け，主要な PK パラメータが 1 つ以上算出されたすべての被験者と定義した。

安全性解析対象集団：1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義した。

5.1.6.2. 統計解析

5.1.6.2.1. 薬物動態の解析

PK パラメータの自然対数に変換した値に基づき，一元配置分散分析（analysis of variance : ANOVA）モデルを用いて試験投与群（肝機能障害コホート）と対照投与群（肝機能正常コホート）間の差とその 90%信頼区間（confidence interval : CI）を算出し，PF-04965842（未変化体）および活性成分の PK パラメータに対する肝機能障害の影響を評価した。

PF-04965842 および活性成分の PK パラメータの記述統計量を，肝機能障害コホート別に要約した。

5.1.6.2.2. 安全性の解析

治験薬の投与を受けた全被験者を対象に安全性解析を実施した。安全性の評価結果は適宜表や図で示し，また記述的に要約した。

5.2. 試験結果

5.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 5-5 に示した。計 24 例が治験薬を割り付けられ，全例が治験を完了した。24 例のうち，男性は 15 例（62.5%），女性は 9 例（37.5%）であった。被験者の大部分（18 例，75%）は白人であった。被験者の平均年齢は 58.3 歳（範囲 48～69 歳），平均体重は 89.36 kg（範囲 53.4～126.3 kg），BMI の平均値は 30.35 kg/m^2（範囲 20.0～39.2 kg/m^2）であった。

[a] 統計解析計画書本文 5.1 項および 5.3 項から補足

Table 5-5. Study Evaluation and Disposition Event Summary, Protocol B7451020

Number (%) of Subjects	Normal Hepatic Function (N=8) n (%)	Mild Hepatic Impairment (N=8) n (%)	Moderate Hepatic Impairment (N=8) n (%)	Total (N=24) n (%)
Screened: 33				
Screened Failure: 9				
Assigned to Treatment	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)
Treated	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)
Not Treated	0	0	0	0
Safety Analysis Set	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)
Discontinued	0	0	0	0
Completed	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	24 (100.0)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28MAY2019 (05:08) Source Data: Table 14.1.1.1 and Table 14.1.1.2 Output File: ./nda1_cdisc/B7451020/adds_s001_m Date of Generation: 16JUL2019 (01:04)
Table 14.1.1.3 is for Pfizer internal use.

5.2.2. 薬物動態の結果[a]

PF-04965842 の血漿中薬物動態

肝機能障害の程度が異なる被験者に PF-04965842 200 mg を単回経口投与した結果，肝機能障害の重症度が高いほど PF-04965842 の血漿中濃度も上昇した。T_{max} の中央値は，肝機能が正常な被験者，軽度および中等度の肝機能障害を有する被験者でそれぞれ 2.00，2.00 および 1.00 時間であった（Table 5-6）。AUC_{inf} の幾何平均値は，軽度および中等度の肝機能障害を有する被験者で肝機能が正常な被験者よりも高かったが，C_{max} の幾何平均値は 3 つの肝機能群でおおむね同様であった。肝機能障害の重症度が高いほど PF-04965842 の CL/F は低下し，V_z/F は軽度の肝機能障害を有する被験者でやや低かった。中等度の肝機能障害を有する被験者では，$t_{½}$（7.25 時間）が肝機能が正常な被験者（4.66 時間）および軽度の肝機能障害を有する被験者（5.09 時間）よりも延長する明らかな傾向が認められた（Table 5-6）。

軽度の肝機能障害を有する被験者（試験投与群）の肝機能が正常な被験者（対照投与群）に対する AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 133.33%（86.17%, 206.28%）および 94.40%（62.96%, 141.55%）であった（Table 5-7）。中等度の肝機能障害を有する被験者（試験投与群）の肝機能が正常な被験者（対照投与群）に対する AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 153.99%（99.52%, 238.25%）および 105.53%（70.38%, 158.24%）であった。

[a] 総括報告書本文 11.1.1.2 項から補足

Table 5-6. Descriptive Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters, Protocol B7451020

Parameter, unit[a]	Treatment Group: PF-04965842 200 mg		
	Normal Hepatic Function N=8	Mild Hepatic Impairment N=8	Moderate Hepatic Impairment N=8
N1, N2	8, 8	8, 8	8, 8
AUC_{inf}, ng hr/mL	5587 (74)	7449 (29)	8603 (55)
AUC_{last}, ng hr/mL	5548 (75)	7430 (29)	8552 (55)
C_{max}, ng/mL	1352 (44)	1276 (41)	1426 (63)
T_{max}, hr	2.00 (0.500-3.00)	2.00 (1.00-4.00)	1.00 (1.00-3.00)
CL/F, L/hr	35.80 (74)	26.87 (29)	23.22 (55)
$t_{1/2}$, hr	4.660 ± 2.7174	5.088 ± 2.2260	7.246 ± 2.9231
V_z/F, L	211.0 (126)	183.4 (34)	224.0 (71)

N = Total number of subjects in the treatment group in the indicated population.
N1 = Number of subjects contributing to the summary statistics for AUC_{last}, C_{max}, and T_{max}.
N2 = Number of subjects contributing to the summary statistics for AUC_{inf}, CL/F, V_z/F, and $t_{1/2}$.
a. Geometric mean (geometric % coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean±standard deviation for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01JUL2019 (22:01) Source Data: Table 14.4.3.1.1.1 Output File: ./nda1_cdisc/B7451020_PK/adpp_s001_m Date of Generation: 16JUL2019 (01:22)
Table 14.4.3.1.1.2 is for Pfizer internal use.

Table 5-7. Statistical Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters, Protocol B7451020

Parameter, Units	Adjusted (Least-Squares) Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratios[a]
	Test	Reference		
Mild Hepatic Impairment (Test) vs Normal Hepatic Function (Reference)				
AUC_{inf}, ng hr/mL	7449.10	5587.15	133.33	(86.17, 206.28)
AUC_{last}, ng hr/mL	7429.76	5547.88	133.92	(86.21, 208.03)
C_{max}, ng/mL	1275.95	1351.64	94.40	(62.96, 141.55)
Moderate Hepatic Impairment (Test) vs Normal Hepatic Function (Reference)				
AUC_{inf}, ng hr/mL	8603.38	5587.15	153.99	(99.52, 238.25)
AUC_{last}, ng hr/mL	8551.63	5547.88	154.14	(99.23, 239.44)
C_{max}, ng/mL	1426.43	1351.64	105.53	(70.38, 158.24)

a: The ratios (and 90% CI) are expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01JUL2019 (22:01) Source Data: Table 14.4.3.3.1 Output File: ./nda1_cdisc/B7451020_PK/adpp_s002_m Date of Generation: 16JUL2019 (04:37)
Table 14.4.3.3.2 is for Pfizer internal use.

PF-04965842 の 3 つの主要な代謝物［PF-06471658（M1），PF-07055087（M2）および PF-07054874（M4）］の AUC_{inf} および C_{max} は，いずれも軽度および中等度の肝機能障害を有する被験者では肝機能が正常な被験者よりも概して低かったが，例外として M4 の AUC_{inf} は中等度の肝機能障害を有する被験者でやや高かった。

活性成分の非結合型の血漿中薬物動態

$AUC_{inf,u}$ により評価した活性成分の非結合型の曝露量は，中等度の肝機能障害を有する被験者で肝機能が正常な被験者および軽度の肝機能障害を有する被験者よりもやや高かった（Table 5-8）。$C_{max,u}$ の幾何平均値は，軽度および中等度の肝機能障害を有する被験者で肝機能が正常な被験者よりもやや低かった（Table 5-8）。

軽度の肝機能障害を有する被験者（試験投与群）の肝機能が正常な被験者（対照投与群）に対する $AUC_{inf,u}$ および $C_{max,u}$ の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 95.74%（72.71%, 126.08%）および 75.94%（57.39%, 100.47%）であった（Table 5-9）。中等度の肝機能障害を有する被験者（試験投与群）の肝機能が正常な被験者（対照投与群）に対する $AUC_{inf,u}$ および $C_{max,u}$ の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 114.82%（87.19%, 151.20%）および 84.14%（63.59%, 111.33%）であった。

Table 5-8. Descriptive Summary of Plasma Active Moiety Unbound PK Parameters, Protocol B7451020

	Treatment Group: PF-04965842 200 mg		
Parameter, unit[a]	**Normal Hepatic Function N=8**	**Mild Hepatic Impairment N=8**	**Moderate Hepatic Impairment N=8**
N1, N2	8, 7	8, 8	8, 8
$AUC_{inf,u}$, nM hr	12010 (40)	11500 (24)	13790 (30)
$AUC_{last,u}$, nM hr	10880 (43)	11240 (25)	13420 (32)
$C_{max,u}$, nM	2390 (20)	1815 (36)	2011 (41)

N = Total number of subjects in the treatment group in the indicated population.
N1 = Number of subjects contributing to the summary statistics for $AUC_{last,u}$ and $C_{max,u}$.
N2 = Number of subjects contributing to the summary statistics for $AUC_{inf,u}$.
a. Geometric mean (geometric % coefficient of variation) for all.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01JUL2019 (22:01) Source Data: Table 16.2.5.5.1.5 Table 16.2.5.5.1.6 Table 16.2.5.5.1.7 Output File: ./nda1 cdisc/B7451020 Adhoc/adpp s001 5 m Date of Generation: 26AUG2019 (06:53)
Table 14.4.3.1.5.2 is for Pfizer internal use.

Table 5-9. Statistical Summary of Plasma Active Moiety Unbound PK Parameters, Protocol B7451020

Parameter, Units	Adjusted (Least-Squares) Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratios[a]
	Test	Reference		
Mild Hepatic Impairment (Test) vs Normal Hepatic Function (Reference)				
$AUC_{inf,u}$, nM hr	11496.51	12007.61	95.74	(72.71, 126.08)
$AUC_{last,u}$, nM hr	11237.74	10883.50	103.25	(77.92, 136.82)
$C_{max,u}$, nM	1815.22	2390.40	75.94	(57.39, 100.47)
Moderate Hepatic Impairment (Test) vs Normal Hepatic Function (Reference)				
$AUC_{inf,u}$, nM hr	13786.92	12007.61	114.82	(87.19, 151.20)
$AUC_{last,u}$, nM hr	13418.06	10883.50	123.29	(93.04, 163.36)
$C_{max,u}$, nM	2011.26	2390.40	84.14	(63.59, 111.33)

a: The ratios (and 90% CI) are expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01JUL2019 (22:01) Source Data: Table 16.2.5.5.1.5 Table 16.2.5.5.1.6 Table 16.2.5.5.1.7 Output File: ./nda1 cdisc/B7451020 Adhoc/adpp s002 1 m Date of Generation: 26AUG2019 (06:55)
Table 14.4.3.3.4 is for Pfizer internal use.

5.2.3. 有効性の結果

本治験では有効性の評価は実施していない。

5.2.4. 安全性の結果

5.2.4.1. 有害事象[a]

有害事象の要約を Table 5-10 に示した。

[a] 総括報告書本文 12.2.1 項から補足

Table 5-10. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7451020

Number (%) of Subjects	Normal Hepatic Function n (%)	Mild Hepatic Impairment n (%)	Moderate Hepatic Impairment n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	8	8	8	24
Number of adverse events	2	4	0	6
Subjects with adverse events	2 (25.0)	3 (37.5)	0	5 (20.8)
Subjects with serious adverse events	0	0	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	0	0	0

Source：総括報告書本文 Table 17
Included all data collected since dosing of study drug.
Except for the Number of AEs subjects were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28MAY2019 (05:25) Source Data: Table 16.2.7.1 Output File: ./nda1 cdisc/B7451020/adae s010 Date of Generation: 16JUL2019 (01:01)
Table 14.3.1.2.1 is for Pfizer internal use.

本治験では，死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による被験者の治験中止または投与中止，有害事象による治験薬の一時中止または減量，投与過誤は，いずれも認められなかった。

投与期に計 5 例（20.8%）で 1 件以上の有害事象が認められた。6 件の有害事象が認められ，そのうち 4 件［4 例（16.7%）に発現］は治験薬と関連ありと判断された。有害事象の大部分は軽度であった。

肝機能が正常な被験者各 1 例（12.5%）に悪心および上気道感染が認められた。悪心は治験薬と関連ありと判断された。軽度の肝機能障害を有する被験者各 2 例（25%）に下痢および頭痛が認められた（1 例では下痢と頭痛の両方が認められた）。2 件の頭痛および 1 件の下痢は，治験薬と関連ありと判断された。中等度の肝機能障害を有する被験者では，有害事象は認められなかった。軽度の肝機能障害を有する被験者 1 例に認められた治験薬と関連がある中等度の下痢を除き，すべての有害事象は軽度であった。

5.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

5.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

5.2.4.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

5.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

いずれの肝機能群でも，臨床的に意味があると判断された臨床検査値異常，バイタルサイン（血圧および脈拍数）または心電図所見は認められなかった。

5.3. 結論[a]

- 軽度および中等度の肝機能障害を有する被験者に PF-04965842 200 mg を単回経口投与した結果，肝機能が正常な被験者と比較して PF-04965842 の AUC_{inf} は 54%以下で増加し，C_{max} には明らかな影響は認められなかった。PF-04965842 の 3 つの代謝物の AUC_{inf} および C_{max} は，いずれも軽度および中等度の肝機能障害を有する被験者では肝機能が正常な被験者よりも概して低かったが，例外として PF-07054874（M4）の AUC_{inf} は中等度の肝機能障害を有する被験者でやや高かった。

- 軽度および中等度の肝機能障害を有する被験者に PF-04965842 200 mg を単回経口投与した結果，肝機能が正常な被験者と比較して活性成分の $AUC_{inf,u}$ の増加率は 15%以下で臨床的に意味のある影響は認められなかった。

- 軽度および中等度の肝機能障害を有する被験者ならびに年齢および体重が同程度で肝機能が正常な被験者では，PF-04965842 200 mg の単回経口投与はおおむね安全であり，良好な忍容性を示した。

[a] 総括報告書本文 13.2 項から補足

6. B7451021 試験（5.3.3.3.2，参考資料）

治験の標題：腎機能障害を有する被験者および腎機能が正常な健康被験者を対象に PF-04965842 の薬物動態，安全性および忍容性を評価する非無作為化，非盲検，単回投与，第 1 相試験

6.1. 試験概要

治験実施施設：2 施設（米国）

治験期間：2018 年 10 月 5 日～2019 年 11 月 5 日

開発段階：第 1 相

6.1.1. 目的

本治験の目的および評価項目を Table 6-1 に示した。

Table 6-1. 治験の目的および評価項目，Protocol B7451021

種類	目的	評価項目
主要		
薬物動態	パート 1: 重度の腎機能障害が投与後の PF-04965842 ならびに活性代謝物である PF-06471658（M1）および PF-07055087（M2）の PK に及ぼす影響を評価する。 パート 2: 中等度の腎機能障害が単回経口投与後の PF-04965842 ならびに活性代謝物である PF-06471658（M1）および PF-07055087（M2）の PK に及ぼす影響を評価する。	PF-04965842 ならびに活性代謝物である PF-06471658（M1）および PF-07055087（M2）の血漿中 PK パラメータ： • C_{max}，AUC_{inf}
副次		
安全性	腎機能障害を有する被験者および腎機能が正常な健康被験者を対象に, PF-04965842 を単回経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。	有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体学的検査および 12 誘導心電図の評価
その他		
	未変化体（PF-04965842）および 2 つの活性代謝物［PF-06471658（M1）および PF-07055087（M2）］で構成される活性成分の非結合型の血漿中 PK を評価する。	活性成分の非結合型の血漿中 PK パラメータ： • $C_{max,u}$，$AUC_{inf,u}$

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time, $AUC_{inf,u}$ = unbound AUC_{inf}, C_{max} = maximum observed plasma concentration, $C_{max,u}$ = unbound C_{max}, PK = pharmacokinetics

6.1.2. 治験デザイン[a]

本治験は，PF-04965842（以降アブロシチニブ）200 mg を単回経口投与したときの血漿中薬物動態（pharmacokinetics：PK），安全性および忍容性に対し，中等度および重度の腎機能障害が及ぼす影響を評価する非無作為化，非盲検，単回投与，並行群間比較，多施設共同，第 1 相試験であった。アブロシチニブの活性代謝物［PF-06471658（以降 M1）および PF-07055087（以降 M2）］および活性成分（アブロシチニブ，M1 および M2 で構成される）の PK に対する腎機能障害の影響についても評価した。以下に示す段階的アプローチに従って本治験を実施した。

推算糸球体ろ過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）に基づき，被験者を選択して腎機能正常群または腎機能障害群に割り付けた（Table 6-2）。

Table 6-2. Renal Function Categories by eGFR Ranges, Protocol B7451021

Cohort	Renal Impairment[a]	eGFR[b] (mL/min)	Number of Completer Participants (Planned/Actual)
1	None (Normal)	≥90	6[c] /8
2	Severe Renal Impairment	<30 and not requiring dialysis	6/8
3	Moderate Renal Impairment	≥30 to <60	6/7

a. Stages of renal impairment were based on KDOQI Clinical Practice Guidelines for CKD.
b. eGFR based on MDRD formula. The Day -1 eGFR value was used for group assignment.
c. Additional participants could have been dosed to a maximum of 10 participants to ensure mean age ±10 years and mean body weight ±15 kg of this cohort was in line with pooled average assessed when ≥75% of participants were dosed in Cohort 2.

パート 1：重度の腎機能障害を有する被験者約 8 例および腎機能が正常な被験者約 8 例の合計約 16 例を，本治験のパート 1 に組み入れることとした。まず，重度腎機能障害群の 8 例を組み入れた。すべての治験実施施設の人口統計学的データを併合し，年齢および体重の平均値を算出した。その後，各健康被験者の年齢および体重が，併合した重度腎機能障害群の平均年齢の± 10 歳以内かつ平均体重の± 15 kg 以内となるように，健康被験者を組み入れた。

<u>パート 2 に進む際の統計的な基準</u>：パート 1 の結果を統計的に評価し，活性成分の 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}）の幾何平均値について，重度腎機能障害群と腎機能正常群（対照群）の比の 90%信頼区間（confidence interval：CI）の上限が 3.0 以上であった場合に，パート 2 を実施することとした。しかし，パート 2 に進む際の実際の判断は，治験実施計画書に事前に規定した活性成分の非結合型 AUC_{inf}（$AUC_{inf,u}$）の幾何平均値の比の 90% CI 上限が 3.0 以上であるという基準ではなく，活性成分の 0 時間から最終定量可能時間までの非結合型の血漿中濃度－時間曲線下面積（unbound area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：$AUC_{last,u}$）の未調整の平均値の比（重度腎機能障害群／腎機能正常群）が約 2.8 であることに主に基づいた。その後，活性成分の PK パラメータの統計解

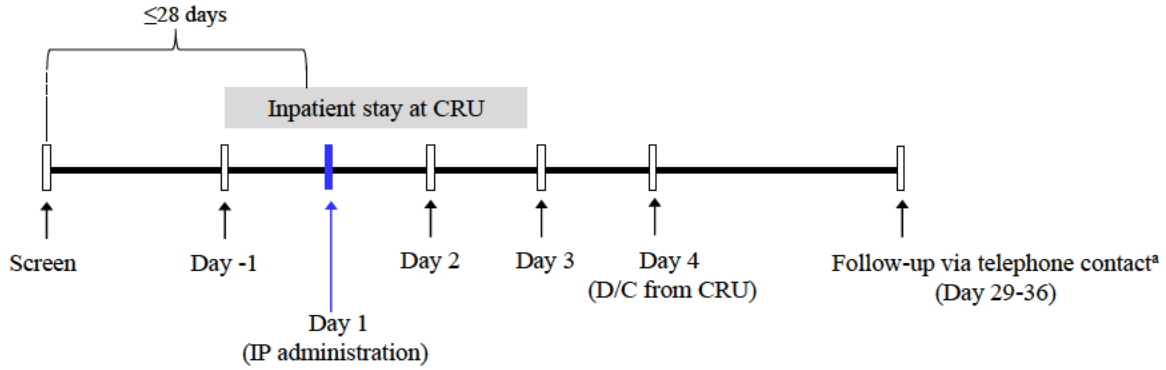
[a] 総括報告書本文 9.1 項から補足

析により，$AUC_{inf,u}$ および $AUC_{last,u}$ の両方について 90% CI 上限が 3.0 を上回ることが確認され，これは $AUC_{last,u}$ の未調整の平均値の比が 2.8 であったことからも予測された結果であった。

パート 2：本治験では中等度の腎機能障害を有する被験者を最大で 8 例まで組み入れることとし，実際には中等度の腎機能障害を有する被験者 7 例を組み入れた。

パート 1 およびパート 2 の両方に共通：治験デザインの概要を Figure 6-1 に示した。前夜から 10 時間以上絶食させた後，第 1 日にアブロシチニブ 200 mg を単回投与した。PK 評価のため，被験者が第 4 日に治験実施医療機関（clinical research unit：CRU）から退所するまでの投与後 72 時間にわたって，規定の間隔で連続的に採血した。被験者の試験参加期間は，スクリーニング来院から第 4 日までの期間が最長で 31 日間，スクリーニング来院から追跡調査の電話連絡/来院までの期間が最長で 67 日間であった。

Figure 6-1. B7451021 Study Design



Source：総括報告書本文 Figure 1
Source: Appendix 16.1.1, Protocol Section 3.1.
a. Follow-up telephone contact may occur; but an onsite visit should be performed for follow up of abnormal laboratory tests and/or ongoing AEs.

6.1.3. 診断および主な組み入れ基準

スクリーニング来院時の年齢が 18～75 歳であり，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～40.0 kg/m^2 かつ体重 50 kg（110 lb）超の男性または女性被験者を，本治験への組み入れに適格とみなした。

6.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

6.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 6-3 に示した。

Table 6-3. Investigational Product Description, Protocol B7451021

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-04965842 100 mg round white film coated tablet DC	GR-SDM	17-004647	100 mg	Tablet

Abbreviations: DC = direct compression

6.1.4.2. 用法および用量

前夜から 10 時間以上絶食させた後，おおよそ午前 8 時（± 2 時間）にアブロシチニブ 200 mg を単回経口投与した。

6.1.4.3. 投与期間

6.1.4.2 項を参照。

6.1.5. 評価項目

6.1.5.1. 薬物動態の評価項目

本治験薬の投与前ならびに投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，10，12，24，36，48 および 72 時間に各 10 mL 採血し，約 5 mL の PK 分析用血漿を得た。採血の際にはエチレンジアミン四酢酸二カリウム（dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid：K_2EDTA）を含む，適切にラベルを貼付した採血管を使用した。バリデートされた分析法を使用し，ファイザー社の標準作業手順書（standard operating procedure：SOP）に従って検体を分析した。

アブロシチニブおよび活性代謝物（M1 および M2）の血漿中 PK パラメータを，血漿中濃度－時間のデータからノンコンパートメント解析法を用いて適宜被験者ごとに算出した（Table 6-4）。さらに，活性成分の非結合型の PK パラメータ［unbound maximum observed plasma concentration（$C_{max,u}$），$AUC_{inf,u}$ および $AUC_{last,u}$］を，アブロシチニブおよび活性代謝物（M1 および M2）の各非結合型の PK パラメータの総和（ただし代謝物の PK パラメータは代謝物の相対力価で補正）として，被験者ごとに算出した（Table 6-4）。解析の際は，定量下限値未満の値を 0 ng/mL とし，実際の採血時間を用いた。

Table 6-4. Pharmacokinetic Parameters Determined in Study B7451021

Parameter	Definition	Method of Determination
PF-04965842 (parent drug), PF 06471658 (M1), and PF 07055087 (M2)		
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last})	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{inf}[a]	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$, where $C_{last}*$ is the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis.
$t_{½}$[a]	Terminal plasma half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} is the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve.
CL/F [a, b]	Apparent oral clearance	Dose / AUC_{inf}
V_z/F [a,b]	Apparent volume of distribution	Dose / (AUC_{inf}. k_{el})
$C_{max,u}$	Unbound C_{max} in nM	C_{max} (ng/mL) × (1000 mL/1L) × (1 mol/MW[g][c]) × f_u[d]
$AUC_{last,u}$	Unbound AUC_{last} in nM.hr	AUC_{last} (ng•hr/mL) × (1000 mL/1L) × (1 mol/MW[g][c]) × f_u[d]
$AUC_{inf,u}$	Unbound AUC_{inf} in nM.hr	AUC_{inf} (ng•hr/mL) × (1000 mL/1L) × (1 mol/MW[g][c]) × f_u[d]
Active Moiety		
$C_{max,u,}$	Unbound C_{max} in nM	$C_{max,u,P}+C_{max,u,M1} \times (IC_{50,u,P}/IC_{50,u,M1})+ C_{max,u,M2} \times (IC_{50,u,P}/IC_{50,u,M2})$
$AUC_{last,u}$	Unbound AUC_{last} in nM.hr	$AUC_{last,u,P}+AUC_{last,u,M1} \times (IC_{50,u,P}/IC_{50,u,M1})+ AUC_{last,u,M2} \times (IC_{50,u,P}/IC_{50,u,M2})$
$AUC_{inf,u}$	Unbound AUC_{inf} in nM.hr	$AUC_{inf,u,P}+AUC_{inf,u,M1} \times (IC_{50,u,P}/IC_{50,u,M1})+ AUC_{inf,u,M2} \times (IC_{50,u,P}/IC_{50,u,M2})$

PK parameter values were calculated using an internally validated software system, eNCA (version 2.2.4) except for the unbound parameters which were calculated by Pfizer Programming.

a. If data permitted.
b. Calculated for PF-04965842 (parent drug) only.
c. The MW of PF-04965842 (parent drug) was 323.4 g/mol, and 339.4 g/mol for both PF-06471658 (M1) and PF-07055087 (M2).
d. The in vitro f_u values for PF-04965842 (parent drug), PF-06471658 (M1) and PF-07055087 (M2) were 0.36, 0.63, and 0.71, respectively.

f_u = fraction unbound; MW = molecular weight.
Subscripts “P”, “M1”, and “M2” refer to PF-04965842 (parent drug), PF-06471658 (M1) and PF-07055087 (M2), respectively.
$IC_{50,u}$ refers to the in vitro $IC_{50,u}$ for IFN-α. The values for $IC_{50,u,P}$, $IC_{50,u,M1}$, and $IC_{50,u,M2}$ were 59 nM, 217 nM and 50.6 nM, respectively.

6.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図および身体学的検査について評価した。

6.1.6. 統計解析方法

6.1.6.1. 解析対象集団[a]

PK 濃度解析対象集団 : 1 回以上アブロシチニブの投与を受け，血漿中濃度が 1 回以上報告されたすべての被験者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団 : 治験薬の投与を受け，主要な PK パラメータが 1 つ以上算出されたすべての被験者と定義した。

安全性解析対象集団：1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義した。

6.1.6.2. 統計解析

パート 1 では，一元配置分散分析（analysis of variance：ANOVA）を用いて，アブロシチニブおよび活性成分の maximum observed plasma concentration（C_{max}），AUC_{inf} および area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration（AUC_{last}）の自然対数に変換した値を，腎機能障害群（試験投与）と腎機能正常群（対照投与）で比較することとした。ANOVA モデルから，調整済み平均値の差（試験投与－対照投与）とその 90% CI を算出した。調整済み平均値の差とその 90% CI を逆変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）とその 90% CI を算出することとした。パート 2 を実施した場合は，ANOVA を用いて同一の解析を実施することとした。この場合，試験投与群は中等度の腎機能障害を有する被験者，対照投与群はパート 1 の腎機能が正常な健康被験者とした。

さらに，活性代謝物（M1 および M2）の C_{max}，AUC_{inf} および AUC_{last} についても，ANOVA を用いて同一の解析を実施した。

アブロシチニブ，M1，M2 および活性成分の PK パラメータの記述統計量を，腎機能障害群別に要約した。

6.2. 試験結果

6.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 6-5 に示した。計 23 例が本治験に組み入れられ，非盲検下で治験薬が割り付けられた。全 23 例が治験を完了した。

[a] 総括報告書本文 9.7.1.1 項から補足

Table 6-5. Study Evaluation and Disposition Event Summary, Protocol B7451021

Number (%) of Participants	Normal Renal Function (N=8) n (%)	Moderate Renal Impairment (N=7) n (%)	Severe Renal Impairment (N=8) n (%)	Total (N=23) n (%)
Screened: 46				
Screen Failure: 23				
Assigned to Treatment	8 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	23 (100.0)
Treated	8 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	23 (100.0)
Not Treated	0	0	0	0
Safety Analysis Set	8 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	23 (100.0)
Discontinued	0	0	0	0
Completed	8 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	23 (100.0)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02DEC2019 (13:22) Source Data: adds Output File: ./nda1_cdisc/B7451021/adds_s001_m Date of Generation: 05DEC2019 (03:15)
Table 14.1.1.3 is for Pfizer internal use.

eGFR 値の異なる被験者を割り付けた投与群の間で，ベースライン時の人口統計学的特性はおおむね同様であった。腎機能正常群，中等度腎機能障害群および重度腎機能障害群の平均年齢はそれぞれ 59.8，65.7 および 61.0 歳，平均体重はそれぞれ 86.09，82.17 および 79.43 kg であった。全被験者のうち男性は 16 例，女性は 7 例であり，各群の女性被験者は 1 例以上であった。投与群全体で被験者の大部分が白人であり（82.6%），各群の黒人またはアフリカ系アメリカ人は 1 例であった。第-1 日の eGFR の平均値は，腎機能正常群，中等度腎機能障害群および重度腎機能障害群でそれぞれ 112.39，43.36 および 15.61 mL/min であった。

6.2.2. 薬物動態の結果

アブロシチニブの血漿中薬物動態

アブロシチニブの血漿中 PK パラメータの記述統計量を投与群別に Table 6-6 に要約し，腎機能正常群と腎機能障害群の間で血漿中 PK パラメータを比較した結果を Table 6-7 に要約した。

調整済み幾何平均値の比（腎機能障害群／腎機能正常群）に基づくと，中等度腎機能障害群のアブロシチニブの C_{max} の幾何平均値は腎機能正常群よりも約 38%上昇したが，重度腎機能障害群のアブロシチニブの C_{max} の幾何平均値は腎機能正常群と同様であった。中等度および重度腎機能障害群の AUC_{inf} の幾何平均値は，腎機能正常群よりもそれぞれ 83%および 21%増加した（Table 6-7）。

Table 6-6. Descriptive Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters, Protocol B7451021

Parameter, unit[a]	Treatment Group: PF-04965842 200 mg		
	Normal Renal Function	Moderate Renal Impairment	Severe Renal Impairment
	N=8	N=7	N=8
N1, N2	8, 8	7, 7	8, 7
C_{max}, ng/mL	1174 (56)	1626 (31)	1164 (80)
AUC_{inf}, ng hr/mL	4827 (65)	8828 (37)	5855 (73)
AUC_{last}, ng hr/mL	4808 (65)	8799 (37)	5533 (69)
CL/F, L/hr	41.44 (65)	22.65 (37)	34.15 (73)
T_{max}, hr	1.00 (0.500-3.00)	2.00 (0.500-3.00)	1.00 (0.500-3.00)
$t_{1/2}$, hr	4.856 ± 2.2815	4.736 ± 1.6434	4.454 ± 3.9614
V_z/F, L	270.1 (105)	147.7 (40)	157.5 (65)

N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population.
N1 = Number of participants contributing to the summary statistics for C_{max}, AUC_{last}, and T_{max}.
N2 = Number of participants contributing to the summary statistics for AUC_{inf}, CL/F, $t_{1/2}$, and V_z/F.
a. Geometric mean (geometric % coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean±standard deviation for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07JAN2020 (02:25) Source Data: adpp Output
File: ./nda1_cdisc/B7451021_PK/adpp_s001_m Date of Generation: 10JAN2020 (01:35)
Table 14.4.3.1.1.2 is for Pfizer internal use.

Table 6-7. Statistical Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters, Protocol B7451021

Parameter, Units	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI for Ratios[a]
	Test	Reference		
Moderate Renal Impairment (Test) vs. Normal Renal Function (Reference)				
C_{max}, ng/mL	1626.10	1174.18	138.49	(93.74, 204.61)
AUC_{inf}, ng hr/mL	8828.02	4826.55	182.91	(117.09, 285.71)
AUC_{last}, ng hr/mL	8798.80	4808.19	183.00	(116.90, 286.46)
Severe Renal Impairment (Test) vs. Normal Renal Function (Reference)				
C_{max}, ng/mL	1163.71	1174.18	99.11	(57.30, 171.43)
AUC_{inf}, ng hr/mL	5855.45	4826.55	121.32	(68.32, 215.41)
AUC_{last}, ng hr/mL	5532.59	4808.19	115.07	(67.27, 196.82)

a: The ratios (and 90% CI) are expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07JAN2020 (02:25) Source Data: adpp Output
File: ./nda1_cdisc/B7451021_PK/adpp_s002_m Date of Generation: 09JAN2020 (21:39)
Table 14.4.3.3.1.2 is for Pfizer internal use.

M1 の血漿中薬物動態

M1 の血漿中 PK パラメータの記述統計量を投与群別に Table 6-8 に要約し，腎機能正常群と腎機能障害群の間で血漿中 PK パラメータを比較した結果を Table 6-9 に要約した。

調整済み幾何平均値の比（腎機能障害群／腎機能正常群）に基づくと，中等度腎機能障害群の M1 の C_{max} の幾何平均値は腎機能正常群と同様であり，重度腎機能障害群の M1 の C_{max} の幾何平均値は腎機能正常群よりも 68%上昇した。中等度および重度腎機能障害群の AUC_{inf} の幾何平均値は，腎機能正常群よりもそれぞれ 54%および 187%増加した（Table 6-9）。

Table 6-8. Descriptive Summary of Plasma PF-06471658 (M1) PK Parameters, Protocol B7451021

	Treatment Group: PF-04965842 200 mg		
Parameter, unit[a]	**Normal Renal Function**	**Moderate Renal Impairment**	**Severe Renal Impairment**
	N=8	**N=7**	**N=8**
N1, N2	8, 8	7, 7	8, 7
C_{max}, ng/mL	193.7 (54)	192.8 (65)	325.0 (81)
AUC_{inf}, ng hr/mL	872.6 (44)	1346 (43)	2505 (45)
AUC_{last}, ng hr/mL	854.7 (45)	1330 (44)	2481 (47)
T_{max}, hr	1.00 (0.500-3.00)	2.00 (1.00-3.00)	1.50 (1.00-6.00)
$t_{1/2}$, hr	4.683 ± 2.3324	5.917 ± 2.3795	6.388 ± 2.8972
MRC_{max}	0.1572 (101)	0.1130 (82)	0.2661 (139)
$MRAUC_{inf}$	0.1722 (101)	0.1452 (77)	0.3856 (138)
$MRAUC_{last}$	0.1694 (101)	0.1440 (77)	0.4278 (134)

N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population.
N1 = Number of participants contributing to the summary statistics for all PK parameters except $MRAUC_{inf}$.
N2 = Number of participants contributing to the summary statistics for $MRAUC_{inf}$.
a. Geometric mean (geometric % coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean±standard deviation for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07JAN2020 (02:25) Source Data: adpp Output File: ./nda1 cdisc/B7451021 PK/adpp s001 2 m Date of Generation: 10JAN2020 (01:27)
Table 14.4.3.1.2.2 is for Pfizer internal use.

Table 6-9. Statistical Summary of Plasma PF-06471658 (M1) PK Parameters, Protocol B7451021

Parameter, Units	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI for Ratios[a]
	Test	Reference		
Moderate Renal Impairment (Test) vs. Normal Renal Function (Reference)				
C_{max}, ng/mL	192.75	193.71	99.51	(59.80, 165.57)
AUC_{inf}, ng hr/mL	1345.76	872.65	154.22	(105.11, 226.26)
AUC_{last}, ng hr/mL	1329.64	854.73	155.56	(105.45, 229.49)
Severe Renal Impairment (Test) vs. Normal Renal Function (Reference)				
C_{max}, ng/mL	325.03	193.71	167.79	(97.20, 289.64)
AUC_{inf}, ng hr/mL	2505.00	872.65	287.06	(196.72, 418.89)
AUC_{last}, ng hr/mL	2481.28	854.73	290.30	(197.65, 426.38)

a: The ratios (and 90% CI) are expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07JAN2020 (02:25) Source Data: adpp Output File: ./nda1 cdisc/B7451021 PK/adpp s002 1 m Date of Generation: 09JAN2020 (21:43)
Table 14.4.3.3.2.2 is for Pfizer internal use.

M2 の血漿中薬物動態

M2 の血漿中 PK パラメータの記述統計量を投与群別に Table 6-10 に要約し，腎機能正常群と腎機能障害群の間で血漿中 PK パラメータを比較した結果を Table 6-11 に要約した。

調整済み幾何平均値の比（腎機能障害群／腎機能正常群）に基づくと，中等度および重度腎機能障害群の M2 の C_{max} の幾何平均値は，腎機能正常群よりもそれぞれ 37%および 78%上昇した。中等度および重度腎機能障害群の AUC_{inf} の幾何平均値は，腎機能正常群よりもそれぞれ 170%および 471%増加した（Table 6-11）。

Table 6-10. Descriptive Summary of Plasma PF-07055087 (M2) PK Parameters, Protocol B7451021

Parameter, unit[a]	Treatment Group: PF-04965842 200 mg		
	Normal Renal Function	Moderate Renal Impairment	Severe Renal Impairment
	N=8	N=7	N=8
N1, N2	8, 8	7, 7	8, 7
C_{max}, ng/mL	241.3 (34)	331.6 (21)	429.3 (28)
AUC_{inf}, ng hr/mL	1476 (31)	3981 (38)	8433 (25)
AUC_{last}, ng hr/mL	1394 (32)	3894 (39)	8115 (23)
T_{max}, hr	2.00 (1.00-3.00)	4.00 (2.00-6.00)	4.00 (2.00-8.00)
$t_{1/2}$, hr	4.874 ± 2.9920	6.729 ± 1.1909	12.95 ± 5.1298
MRC_{max}	0.1957 (57)	0.1942 (40)	0.3518 (74)
$MRAUC_{inf}$	0.2912 (63)	0.4299 (45)	1.316 (72)
$MRAUC_{last}$	0.2758 (63)	0.4219 (44)	1.400 (72)

N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population.
N1 = Number of participants contributing to the summary statistics for all PK parameters except $MRAUC_{inf}$.
N2 = Number of participants contributing to the summary statistics for $MRAUC_{inf}$.
a. Geometric mean (geometric % coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean±standard deviation for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07JAN2020 (02:25) Source Data: adpp Output File: ./nda1_cdisc/B7451021_PK/adpp_s001_3_m Date of Generation: 09JAN2020 (22:34)
Table 14.4.3.1.3.2 is for Pfizer internal use.

Table 6-11. Statistical Summary of Plasma PF-07055087 (M2) PK Parameters, Protocol B7451021

Parameter, Units	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI for Ratios[a]
	Test	Reference		
Moderate Renal Impairment (Test) vs. Normal Renal Function (Reference)				
C_{max}, ng/mL	331.61	241.29	137.43	(106.82, 176.81)
AUC_{inf}, ng hr/mL	3981.16	1475.70	269.78	(196.61, 370.18)
AUC_{last}, ng hr/mL	3893.62	1393.75	279.36	(202.56, 385.29)
Severe Renal Impairment (Test) vs. Normal Renal Function (Reference)				
C_{max}, ng/mL	429.31	241.29	177.92	(135.91, 232.92)
AUC_{inf}, ng hr/mL	8432.52	1475.70	571.43	(447.27, 730.05)
AUC_{last}, ng hr/mL	8114.52	1393.75	582.21	(455.77, 743.73)

a: The ratios (and 90% CI) are expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07JAN2020 (02:25) Source Data: adpp Output File: ./nda1 cdisc/B7451021 PK/adpp s002 2 m Date of Generation: 09JAN2020 (21:36)
Table 14.4.3.3.3.2 is for Pfizer internal use.

活性成分の非結合型の血漿中薬物動態

活性成分の非結合型の血漿中 PK パラメータの記述統計量を投与群別に Table 6-12 に要約し，腎機能正常群と腎機能障害群の間で血漿中 PK パラメータを比較した結果を Table 6-13 に要約した。

調整済み幾何平均値の比（腎機能障害群／腎機能正常群）に基づくと，中等度および重度腎機能障害群の活性成分の $C_{max,u}$ の幾何平均値は，腎機能正常群よりもそれぞれ 34%および 29%上昇した。中等度および重度腎機能障害群の $AUC_{inf,u}$ の幾何平均値は，腎機能正常群よりもそれぞれ 110%および 191%増加した（Table 6-13）。

Table 6-12. Descriptive Summary of Plasma Active Moiety Unbound PK Parameters, Protocol B7451021

Parameter, unit[a]	Treatment Group: PF-04965842 200 mg		
	Normal Renal Function	Moderate Renal Impairment	Severe Renal Impairment
	N=8	N=7	N=8
N1, N2	8, 8	7, 7	8, 7
$C_{max,u}$, nM	2099 (38)	2810 (20)	2718 (41)
$AUC_{inf,u}$, nM hr	9955 (40)	20920 (28)	28940 (23)
$AUC_{last,u}$, nM hr	9710 (41)	20680 (28)	28670 (22)

N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population.
N1 = Number of participants contributing to the summary statistics for $AUC_{last,u}$ and $C_{max,u}$.
N2 = Number of participants contributing to the summary statistics for $AUC_{inf,u}$.
a. Geometric mean (geometric % coefficient of variation) for all.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07JAN2020 (02:25) Source Data: adpp Output
File: ./nda1 cdisc/B7451021 PK/adpp s001 5 m Date of Generation: 10JAN2020 (02:15)
Table 14.4.3.1.5.2 is for Pfizer internal use.

Table 6-13. Statistical Summary of Plasma Active Moiety Unbound PK Parameters, Protocol B7451021

Parameter, Units	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI for Ratios[a]
	Test	Reference		
Moderate Renal Impairment (Test) vs. Normal Renal Function (Reference)				
$C_{max,u}$, nM	2810.33	2099.31	133.87	(102.45, 174.92)
$AUC_{inf,u}$, nM hr	20924.72	9954.84	210.20	(154.60, 285.80)
$AUC_{last,u}$, nM hr	20682.90	9709.58	213.02	(155.80, 291.24)
Severe Renal Impairment (Test) vs. Normal Renal Function (Reference)				
$C_{max,u}$, nM	2718.39	2099.31	129.49	(92.86, 180.57)
$AUC_{inf,u}$, nM hr	28937.01	9954.84	290.68	(217.39, 388.69)
$AUC_{last,u}$, nM hr	28674.99	9709.58	295.33	(221.42, 393.90)

a: The ratios (and 90% CI) are expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07JAN2020 (02:25) Source Data: adpp Output
File: ./nda1_cdisc/B7451021_PK/adpp_s002_4_m Date of Generation: 09JAN2020 (21:38)
Table 14.4.3.3.5.2 is for Pfizer internal use.

6.2.3. 有効性の結果

本治験では有効性の評価は実施していない。

6.2.4. 安全性の結果

6.2.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 6-14 に示した。本治験では，死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による被験者の治験中止は，いずれも認められなかった。

Table 6-14. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7451021

Number (%) of Participants	Normal Renal Function n (%)	Moderate Renal Impairment n (%)	Severe Renal Impairment n (%)	Total n (%)
Participants evaluable for adverse events	8	7	8	23
Number of adverse events	1	3	0	4
Participants with adverse events	1 (12.5)	1 (14.3)	0	2 (8.7)
Participants with serious adverse events	0	0	0	0
Participants with severe adverse events	0	0	0	0
Participants discontinued from study due to adverse events (a)	0	0	0	0

Source：総括報告書本文 Table 18
Included all data collected since dosing of study drug.
Except for the Number of AEs participants were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Participants who had an AE record that indicated that the AE caused the participant to be discontinued from the study.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02DEC2019 (21:00) Source Data: adae Output
File: ./nda1_cdisc/B7451021/adae_s010 Date of Generation: 04DEC2019 (05:04)
Table 14.3.1.2.1 is for Pfizer internal use.

6.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

6.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

6.2.4.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

6.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

治験責任医師により臨床的に意味があると判断された臨床検査値異常は認められなかった。予測されたとおり，重度腎機能障害群では血液学的な臨床検査値異常が認められた被験者が腎機能正

常群および中等度腎機能障害群よりも多く，また，重度または中等度腎機能障害群では，腎臓に関する臨床検査値異常が認められた被験者が腎機能正常群よりも多かった。

治験責任医師により臨床的に意味があると判断されたバイタルサインおよび心電図所見は認められなかった。

6.3. 結論

- アブロシチニブ 200 mg を単回経口投与した結果，中等度腎機能障害群のアブロシチニブの C_{max} の幾何平均値は腎機能正常群よりも 38%上昇したが，腎機能正常群と重度腎機能障害群のアブロシチニブの C_{max} の幾何平均値は同様であった。中等度および重度腎機能障害群の全身曝露量（AUC_{inf} の幾何平均値）は，腎機能正常群よりもそれぞれ 83%および 21%増加した。

- 活性代謝物である M1 および M2 の C_{max} および AUC_{inf} は，おおむね腎機能障害の重症度の上昇に伴って増加した。中等度腎機能障害群の M1 の C_{max} の幾何平均値は腎機能正常群と同様であったが，重度腎機能障害群の M1 の C_{max} は腎機能正常群よりも 68%上昇した。中等度および重度腎機能障害群の M2 の C_{max} の幾何平均値は，腎機能正常群よりもそれぞれ 37%および 78%上昇した。こうした C_{max} の上昇に対応して，中等度および重度腎機能障害群の M1 の AUC_{inf} の幾何平均値は，腎機能正常群よりもそれぞれ 54%および 187%増加し，中等度および重度腎機能障害群の M2 の AUC_{inf} の幾何平均値は，腎機能正常群よりもそれぞれ 170%および 471%増加した。

- 中等度および重度腎機能障害群では，活性成分の $C_{max,u}$ の幾何平均値の腎機能正常群に対する上昇は 34%以下であったが，$AUC_{inf,u}$ は腎機能障害の重症度の上昇に伴って増加した。中等度および重度腎機能障害群の $AUC_{inf,u}$ の幾何平均値は，腎機能正常群よりもそれぞれ 110%および 191%増加した。

- 中等度および重度の腎機能障害を有する被験者ならびに腎機能が正常な健康被験者では，アブロシチニブ 200 mg の単回経口投与はおおむね安全であり，忍容性を示した。

7. B7451028 試験（5.3.3.3.3，参考資料）

治験の標題：中国人健康被験者を対象に PF-04965842 の薬物動態，安全性および忍容性を評価する，非盲検，単群，単回および反復投与，第 1 相試験

7.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（中国）

治験期間：2019 年 10 月 14 日～2019 年 12 月 9 日

開発段階：第 1 相

7.1.1. 目的

本治験の目的および評価項目（主要および副次）を Table 7-1 に示した。

Table 7-1.　治験の目的および評価項目，Protocol B7451028

目的	評価項目
主要	
中国人健康被験者を対象に単回投与後および定常状態での PF-04965842 の PK を検討する。	血漿中 PF-04965842 濃度から算出した PK パラメータ：C_{max}, T_{max}, AUC_{inf}, $AUC_{tau,ss}$
副次	
中国人健康被験者を対象に PF-04965842 の安全性および忍容性を評価する。	有害事象，安全性に関する臨床検査，バイタルサインおよび 12 誘導心電図

Abbreviations：AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time, $AUC_{tau,ss}$ = Area under the concentration-time profile from time 0 to time tau, the dosing interval, where tau = 24 hours for QD dosing at steady state, C_{max} = maximum observed concentration, T_{max} = time to C_{max}, PK = pharmacokinetic.

7.1.2. 治験デザイン

本治験は，中国人健康被験者を対象に PF-04965842 の薬物動態（pharmacokinetic：PK），安全性および忍容性を評価する非盲検，単群，単回および反復投与，第 1 相試験であった。

本治験は，スクリーニング来院，単回投与期間（第-1 日～第 2 日），反復投与期間（第 3 日～第 10 日）および追跡調査から構成された。スクリーニング来院から追跡調査連絡までの総期間は 71 日間を超えないこととした。

本治験には計 12 例の被験者（男性または女性）を組み入れるよう計画した。治験依頼者および治験責任医師の判断により，治験を中止した被験者の補充を可能とした。

7.1.3. 診断および主な組み入れ基準

同意取得時に，年齢が 18～45 歳，肥満指数（body mass index：BMI）が 19～26 kg/m^2，体重が 50 kg 超の中国人健康被験者を本治験への組み入れ適格とみなした。

7.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

7.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 7-2 に示した。

Table 7-2 Investigational Product Description, Protocol B7451028

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-04965842 100 mg Round White Film Coated Tablet (direct compression)	GR-SDM	18-001886	100 mg	Tablet

7.1.4.2. 用法および用量

第 1 日および第 3～8 日の午前 8 時(±2 時間)に PF-04965842 100 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回(once daily: QD）経口投与した。第 1 日および第 8 日は，午前 8 時（±2 時間）に，絶食下で投与した。

7.1.4.3. 投与期間

7.1.4.2 項を参照。

7.1.5. 評価項目

7.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

治験期間中，PK 解析用の血漿約 4 mL を得るために血液検体（各 8 mL）を，適切にラベルを貼付したエチレンジアミン四酢酸二カリウム入り採血管に採取した。第 1，2，3，6，7，8，9 および 10 日に PK 検体を採取した。第 6 日および第 7 日の投与前(15 分以内)に PK 検体を採取した。第 1 日および第 8 日の投与後 0 時間（投与前 15 分以内），0.5，1，2，3，4，6，8，12，24，36 および 48 時間後に PK 検体を採取した。PF-04965842 測定用のエレクトロスプレーイオン化法を使用したバリデーション済みの高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて試料を分析した。

7.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象，安全性に関する臨床検査，バイタルサインおよび 12 誘導心電図について評価した。

7.1.6. 統計解析方法

7.1.6.1. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団 : 組み入れられたすべての被験者のうち，PF-04965842 の投与を 1 回以上受け，血漿中濃度が 1 回以上測定された被験者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団 : 組み入れられたすべての被験者のうち，PF-04965842 の投与を 1 回以上受け，主要な PK パラメータが 1 つ以上得られた被験者と定義した。

安全性解析対象集団：1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義した。

7.1.6.2. 統計解析

PK

単回投与後：

PF-04965842 の血漿中濃度を記述統計量を用いて要約し，規定された採血時間別にプロットした。PK パラメータとして，0 時間から最終定量可能濃度までの血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to time of the last quantifiable concentration : AUC_{last}），0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}），0 時間から tau 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to time tau, the dosing interval : AUC_{tau}），最高血漿中濃度（maximum observed concentration : C_{max}），C_{max} 到達時間（time to C_{max} : T_{max}），終末相半減期（terminal half-life : $t_{1/2}$），見かけのクリアランス（apparent clearance : CL/F）および見かけの分布容積（apparent volume of distribution：V_z/F）を記述的に要約した。

反復投与後：

PF-04965842 の血漿中濃度を記述統計量を用いて要約し，規定された採血時間別にプロットした。PK パラメータである AUC_{tau}，C_{max}，T_{max}，投与間隔 tau の最低血漿中濃度（lowest concentration observed during the dosing interval : C_{min}），定常状態の平均血漿中濃度（average concentration at steady state : C_{av}），ピーク/トラフ比（peak to trough ratio : PTR），累積係数（observed accumulation ratio：R_{ac}），C_{max} の累積係数（observed accumulation ratio for C_{max}：$R_{ac,Cmax}$），$t_{1/2}$，CL/F および V_z/F を記述的に要約した。定常状態への到達を評価するため，トラフ（投与前）血漿中濃度の中央値を日別にプロットした。

安全性

1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者を安全性解析および一覧に含めた。

PF-04965842 の安全性および忍容性に関連した潜在的リスクを評価するため，評価結果を表に示し，記述的に要約した。

7.2. 試験結果

7.2.1. 被験者の内訳および特性

計 13 例を治験に組み入れた。12 例が治験薬投与を受け，1 例が治験薬投与前に同意を撤回した。12 例は治験を完了した（Table 7-3）。

12 例とも中国人で，男性 9 例，女性 3 例，平均年齢 31.6 歳（範囲：22～39 歳）であった。体重および BMI の平均値はそれぞれ 63.98 kg（範囲：51.5～76.2 kg）および 23.05 kg/m^2（範囲：20.3～25.7 kg/m^2）であった。

Table 7-3. PF-04965842 Protocol B7451028 Study Evaluation and Disposition Event Summary

	Single-Dose PF-04965842 200 mg => Multiple-Doses PF-04965842 200 mg (N=12) n
Assigned to Treatment	13
Treated	12
Not Treated	1
Disposition Phase: Screening	
Discontinued	0
Completed	12
Disposition Phase: Treatment	
Discontinued	0
Completed	12
Disposition Phase: Follow-up	
Discontinued	0
Completed	12

n=number of subjects in each category; N=number of subjects treated.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04MAR2020 (05:48) Source Data: Table 14.1.1.1 and Table 14.1.1.2 Output File: ./nda1 cdisc/B7451028/adsl s002 2 Date of Generation: 22MAR2020 (11:20)
Table 14.1.1.3 is for Pfizer internal use.

7.2.2. 薬物動態の結果

PK パラメータを Table 7-4 に記述的に要約する。

PF-04965842 200 mg を単回および反復投与したとき，T_{max} の中央値はそれぞれ 1.50 時間および 2.00 時間であった。単回投与後の第 1 日の AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 5416 ng•hr/mL および 1570 ng/mL であった。反復投与後の第 8 日の AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 8249 ng•hr/mL および 1787 ng/mL であった。C_{max} 到達後，血漿中濃度は低下し，単回および反復投与後の平均 $t_{1/2}$ はそれぞれ 2.966 および 3.529 時間であった。6 日間 QD 反復投与後，AUC_{tau} および C_{max} に基づく血漿中累積係数は，第 8 日でそれぞれ 1.521（R_{ac}）および 1.138（$R_{ac,Cmax}$）であった。

単回および反復投与後の AUC_{tau} および C_{max} に，同様の被験者間変動が認められた。単回投与後の AUC_{tau} および C_{max} の変動係数はそれぞれ 36%および 29%であり，反復投与後の AUC_{tau} および C_{max} の変動係数はそれぞれ 30%および 25%であった。

Table 7-4 Descriptive Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters, Protocol B7451028

Parameter, unit[a]	Period 1 PF-04965842 200 mg SD N=12	Period 2 PF-04965842 200 mg QD N=12
N1, N2, N3, N4, N5	12, 11, 12, NC, 11	12, NC, NC, 12, 12
AUC_{inf}, ng hr/mL	5316 (37)	
AUC_{last}, ng hr/mL	5409 (36)	
AUC_{tau}, ng hr/mL	5416 (36)	8249 (30)
C_{av}, ng/mL		343.6 (30)
C_{max}, ng/mL	1570 (29)	1787 (25)
C_{min}, ng/mL		5.903 (113)
CL/F, L/hr	37.61 (37)	24.26 (30)
PTR		302.6 (95)
R_{ac}		1.521 (19)
$R_{ac,Cmax}$		1.138 (23)
$t_{1/2}$, hr	2.966±0.88382	3.529±1.0429
T_{max}, hr	1.50 (0.500-3.00)	2.00 (0.500-3.00)
V_Z/F, L	154.2 (46)	119.3 (36)

Source: Table 14.4.5.1.1
N = Total number of subjects in the treatment group in the indicated population
N1 = Number of subjects contributing to the summary statistics
N2 = Number of subjects contributing to the summary statistics for AUC_{inf}
N3 = Number of subjects contributing to the summary statistics for AUC_{last}
N4 = Number of subjects contributing to the summary statistics for PTR, C_{min}, C_{av}, R_{ac} and $R_{ac,Cmax}$
N5 = Number of subjects contributing to the summary statistics for CL/F, V_Z/F and $t_{1/2}$
NC = Not calculated
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean±standard deviation for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26MAR2020 (03:01) Source Data: ADPP Output
File: ./nda1_cdisc/B7451028_PK/adpp_s101_1_i Date of Generation: 30APR2020 (07:21)

7.2.3. 有効性の結果

本治験では有効性の評価は実施しなかった。

7.2.4. 安全性の結果

7.2.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 7-5 に示した。

Table 7-5. PF-04965842 Protocol B7451028 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities and Treatment Related - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs	Single-Dose PF-04965842 200 mg => Multiple-Doses PF-04965842 200 mg (N=12)
Number of Subjects	Total all-causality/Total treatment-related n/n
Subjects evaluable for adverse events	12/12
Number of adverse events	24/19
Subjects with adverse events	9/9
Subjects with medication error events	0/0
Subjects with serious adverse events	0/0
Subjects with severe adverse events	1/0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0/0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0/0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0/0

Source：総括報告書本文 Table 13
Includes all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of adverse events subjects are counted only once per treatment in each row.
SAEs - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
(b) Subjects who have an AE record that indicates that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be
discontinued from study.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28FEB2020 (05:57) Source Data: Table 14.3.1.2.1 and Table 14.3.1.3.1 Output File: ./nda1 cdisc/B7451028/adae s010 2 Date of Generation: 27APR2020 (02:37)
Table 14.3.1.4.1 is for Pfizer internal use.

本治験では，死亡，重篤な有害事象，有害事象による中止は報告されなかった。重度の有害事象として失神寸前の状態が 1 例に発現したが，本事象は消失し，治験薬と関連なしと判断された。

PF-04965842 200 mg の単回および反復経口投与を受けた 9 例に 24 件の有害事象が認められ，そのうち 19 件が治験薬と関連ありと判定された。有害事象の大部分は軽度であった。

7.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

7.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

7.2.4.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止は認められなかった。

7.2.4.5. バイタルサイン

臨床的に重要な臨床検査値異常の報告基準に該当する臨床検査値異常は認められなかった。1 例で白血球数が基準値下限の 0.86 倍まで減少した。また 2 例でアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）値がそれぞれ最大で基準値上限の 1.25 倍および 1.6 倍に達した。3 例とも，ALT および白血球数の主要な異常基準に合致していなかったが，いずれも治験責任医師により有害事象として報告された。これら 3 件の有害事象はいずれも軽度であり回復し，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

バイタルサインのうち，治験責任医師により臨床的に重要と判断されたものまたは有害事象として報告されたものもなかった。

12 誘導心電図のうち，1 例で第 1 日に非特異的 T 波変化が認められた。これは臨床的に重要と判断され，心電図異常 T 波の有害事象として報告された。本有害事象は治験薬と関連なしと判断された。

7.3. 結論

- 単回投与後の第 1 日の PF-04965842 の曝露量（AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値）は，それぞれ 5416 ng•hr/mL および 1570 ng/mL であった。反復投与後の第 8 日の AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 8249 ng•hr/mL および 1787 ng/mL であった。PF-04965842 200 mg を単回および反復投与したとき，0.500 時間から 3.00 時間で C_{max} に達した。

- 中国人健康被験者における PF-04965842 200 mg の単回投与および QD 反復投与の忍容性は良好であった。

8. B7451016 試験（5.3.3.4.1，参考資料）

治験の標題：健康女性被験者を対象に，PF-04965842 の反復投与が経口避妊薬を単回投与したときの薬物動態に及ぼす影響を評価する無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー，第 1 相試験

8.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：2018 年 9 月 26 日～2019 年 1 月 19 日

開発段階：第 1 相

8.1.1. 目的

本治験の目的および評価項目を Table 8-1 に示した。

Table 8-1　治験の目的および評価項目，Protocol B7451016

種類	目的	評価項目
主要評価項目		
薬物動態	健康女性被験者を対象として，PF-04965842の反復経口投与が経口避妊薬を単回投与したときのPKのAUC_{inf}に及ぼす影響を評価する。	EEおよびLNのAUC_{inf}
副次評価項目		
安全性	健康女性被験者を対象として，PF-04965842を経口避妊薬の単回投与と併用したときの安全性を評価する。	臨床検査値，有害事象，バイタルサイン，身体学的検査および12誘導心電図

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time; EE = ethinyl estradiol; LN = levonorgestrel; PK = pharmacokinetics

8.1.2. 治験デザイン

治験デザインの概要を Table 8-2 に示した。本治験は健康女性被験者を対象に，PF-04965842 の反復投与が経口避妊薬を単回投与したときの薬物動態（pharmacokinetics : PK）に及ぼす影響を評価する，無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー，第 1 相試験であった。Table 8-2 に示した 2 種類の投与順序のいずれかに，被験者を無作為割り付けした。本治験は合計約 16 名の健康女性被験者（各投与順序に 8 名）を組み入れるよう計画した。各投与順序は 2 期で構成され，治験薬の初回投与前 28 日以内にスクリーニングを実施した。被験者は，投与順序 1 では合計 15 泊 16 日間治験実施医療機関（clinical research unit：CRU）に滞在した［投与期 1：4 泊 4 日（CRU に入所した当日の夜も含む），投与期 2：11 泊 12 日］。投与順序 1 では休薬期間を設けなかった。投与順序 2 では，合計 15 泊 17 日間［投与期 1：12 泊 13 日（CRU に入所した当日の夜も含む），投与期 2：3 泊 4 日］，CRU に滞在した。投与順序 2 では，投与期 1 と投与期 2 の間に 10 日以上の外来休薬期間を設けた。

Table 8-2. Treatment Sequence, Protocol B7451016

Sequence	Period 1	Washout	Period 2
1 (n = 8)	Treatment A	None	Treatment B
2 (n = 8)	Treatment B	At least 10 days	Treatment A

Treatment A: Single dose of OC in the form of 1 Portia (EE and LN), containing EE 30 µg and LN 150 µg.
Treatment B: 9 days of PF-04965842 200 mg QD dose followed by immediate administration of PF-04965842 200 mg and a single dose of OC in the form of 1 Portia (EE and LN), containing EE 30 µg and LN 150 µg, on the morning of Day 10. Dosing with PF-04965842 200 mg orally QD continued until Day 11.

8.1.3. 診断および主な組み入れ基準

スクリーニング時の年齢が 18～55 歳であり，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2 かつ体重 50 kg（110 lbs）超の，健康な女性被験者（妊娠の可能性の有無は問わない）。

8.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

8.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 8-3 に示した。

Table 8-3. Investigational Product Description, Protocol B7451016

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-04965842 100 mg Round White Film Coated Tablet (DC)	GR-SDM	17-004647	100 mg	Tablet

8.1.4.2. 用法および用量

PF-04965842 を，投与順序 1 では投与期 2，投与順序 2 では投与期 1 に，それぞれ第 1 日から第 11 日までおおよそ午前 8 時（± 2 時間）に投与した。Portia［ethinyl estradiol（EE）および levonorgestrel（LN）］を，投与順序 1 では投与期 1 の第 1 日および投与期 2 の第 10 日，投与順序 2 では投与期 1 の第 10 日および投与期 2 の第 1 日に，投与前夜から被験者を 10 時間以上絶食させ，おおよそ午前 8 時（± 2 時間）に投与した。

8.1.4.3. 投与期間

8.1.4.2 項を参照。

8.1.5. 評価項目

8.1.5.1. 薬物動態の評価項目

すべての投与期（投与順序 1 および投与順序 2 の投与期 1 および投与期 2）で，経口避妊薬の投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，4，6，8，12，24，36 および 48 時間に各 12 mL（6 mL 用採血管を 2 本使用）採血し，約 5 mL の PK 解析用血漿を得た。採血の際にはエチレンジアミン四酢酸二カリウム塩二水和物を含む，適切にラベルを貼付した採血管を使用した。採取した PK 解析用血漿検体に対し，治験依頼者の標準業務手順書に従い，バリデートされた分析法を用いて測定を行った。

EE および LN の PK パラメータを血漿中濃度－時間曲線のデータからノンコンパートメント解析法を用いて，被験者および投与群ごとに算出した。PK パラメータの主要評価項目は，0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}），探索的評価項目は 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}），最高血漿中濃度（maximum observed concentration：C_{max}），C_{max} 到達時間（time for C_{max}：T_{max}），および終末相の消失半減期（terminal half-life：$t_{½}$）であった。

8.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象，重篤な有害事象，臨床検査値，身体学的検査，バイタルサインおよび 12 誘導心電図を評価した。

12 誘導心電図は，スクリーニング時，投与期 2 の第 1 日の治験薬投与前，および投与期 2 の第 12 日に被験者が CRU から退所する前に測定した。

8.1.6. 統計解析方法

8.1.6.1. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団 : 無作為化割り付け後に治験薬の投与を受け，1 回以上の投与期で 1 回以上の濃度が測定されたすべての被験者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団 : 無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，1 回以上の投与期で主要な PK パラメータが 1 つ以上算出されたすべての被験者と定義した。

安全性解析対象集団：1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者で構成した。

8.1.6.2. 統計解析

8.1.6.2.1. 薬物動態の解析

EE および LN の AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の自然対数に変換した値について，投与順序，時期，投与法（Treatment A または B）を固定効果，投与順序内の被験者をランダム効果とする混合効果モデルを用いて解析した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験投与－対照投与）とその 90%信頼区間（confidence interval：CI）を算出した。さらに，調整済み平均値の差とその 90% CI を逆変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）とその 90% CI を推定した。この評価では，経口避妊薬（EE および LN）の単剤投与を対照投与法，経口避妊薬（EE および LN）と PF-04965842 の併用投与を試験投与法とした。

AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比の 90% CI 下限値が 80%以上であった場合に，経口避妊薬（EE および LN）の PK に対する PF-04965842 の影響はないと結論付けることとした。

EE および LN の AUC_{inf}，C_{max}，AUC_{last}，T_{max}，および $t_{½}$ の PK パラメータについて，分析物および投与法別に記述的に要約した。AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} については，分析物（EE および LN）別に個々の被験者のパラメータ値を投与法に対しグラフ化した。分析物（EE および LN），投与法および検体採取時間別に濃度を表に示し，記述的に要約した。個々の被験者，平均値および中

央値の濃度－時間プロファイルデータを，投与法別および分析物（EE および LN）別にグラフ化した。検体採取時間別の要約統計量および中央値のグラフでは，治験実施計画書で予定された PK 検体採取時間を使用し，個々の被験者のグラフでは，実際の PK 検体採取時間を使用した。

8.1.6.2.2. 安全性の解析

安全性の評価結果を表に示し，記述的に要約した。

8.2. 試験結果

8.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 8-4 に示した。計 17 例が試験投与に無作為に割り付けられた。3 例が治験を中止した。内訳は，1 例は投与順序 1［経口避妊薬→PF-04965842 200 mg 1 日 1 回（第 1～9 日）→PF-04965842 200 mg 1 日 1 回（第 10～11 日）＋ 経口避妊薬（第 10 日）］，2 例は投与順序 2［PF-04965842 200 mg 1 日 1 回（第 1～9 日）→PF-04965842 200 mg 1 日 1 回（第 10～11 日）＋ 経口避妊薬（第 10 日）→経口避妊薬］であった。投与順序 1 の 1 例は失神寸前の状態のため治験を中止した。投与順序 2 の 2 例は，治験参加の継続を撤回した。

被験者の多くは黒人またはアフリカ系アメリカ人であった（7/17 例）。被験者の平均年齢は 35.6 歳（範囲：20～53 歳），体重および BMI の平均値はそれぞれ 70.0 kg（範囲：52.7～90.4 kg）および 26.0 kg/m^2（範囲：20.7～30.0 kg/m^2）であった。

Table 8-4. PF-04965842 Protocol B7451016 Study Evaluation and Disposition Event Summary

Number (%) of Subjects	Oral Contraceptive>PF-04965842 200 mg QD (Day 1 - 9)>PF-04965842 200 mg QD + Oral Contraceptive (Day 10, 11) (N=9) n (%)	PF-04965842 200 mg QD (Day 1 - 9)>PF-04965842 200 mg QD + Oral Contraceptive (Day 10, 11)>Oral Contraceptive (N=8) n (%)
Assigned to Treatment	9 (100.0)	8 (100.0)
Treated	9 (100.0)	8 (100.0)
Not Treated	0	0
Disposition Phase: Follow-Up		
Subjects Entered:	9 (100.0)	8 (100.0)
Discontinued	1 (11.1)	2 (25.0)
Adverse Event	1 (11.1)	0
Withdrawal By Subject	0	2 (25.0)
Completed	8 (88.9)	6 (75.0)

N/n = number of subjects.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Tables 14.1.1.1 and 14.1.1.2 SDTM Creation: 27JAN2019 (21:25) Date of Generation: 28FEB2019 (03:01)
Table 14.1.1.3 is for Pfizer internal use.

8.2.2. 薬物動態の結果

エチニルエストラジオールの血漿中薬物動態

PK パラメータの記述統計量を Table 8-5 に示した。PK パラメータを比較した結果の要約を Table 8-6 に示した。

EEをPF-04965842の反復投与と併用投与したときのEEの血漿中濃度の中央値は，EEの単剤投与後よりもやや高かった。EEのT_{max}の中央値は，EEを単剤投与したtokiおよびEEをPF-04965842の反復投与と併用投与した場合のいずれも，1.5時間であった。EEの見かけの$t_{½}$の平均値は，EEを単剤投与したときでは15.64時間，EEをPF-04965842の反復投与と併用投与したときでは16.70時間であった（Table 8-5）。

EEをPF-04965842の反復投与と併用投与したときのAUC_{inf}およびC_{max}の調整済み幾何平均値は，EEを単剤投与したときよりもそれぞれ約19%および7%増加した。EEをPF-04965842の反復投与と併用投与したときと，EEを単剤投与したときのEEのAUC_{inf}およびC_{max}の調整済み幾何平均値の比

は，それぞれ118.78%（90% CI：111.98%，125.99%）および107.17%（90% CI：99.17%，115.82%）であった。AUC_{inf}の調整済み幾何平均値の比の90% CI下限値は，80%を上回った（Table 8-6）。

EEのAUC_{inf}およびC_{max}の被験者間変動は，EEをPF-04965842と併用投与したときとEEを単剤投与したときで同様であった。EEを単剤投与したときのAUC_{inf}およびC_{max}の幾何平均値の変動係数はそれぞれ33%および30%であり，EEをPF-04965842と併用投与したときのAUC_{inf}およびC_{max}の幾何平均値の変動係数はそれぞれ30%および37%であった（Table 8-5）。

Table 8-5. Descriptive Summary of Plasma OC (Ethinyl Estradiol (EE)) PK Parameters, Protocol B7451016

Parameter (Units)	Parameter Summary Statistics[a] by Treatment	
	Oral Contraceptive	PF-04965842 200 mg QD + Oral Contraceptive (Day 10, 11)
N, n	15, 15	15, 14
AUC_{inf} (pg hr/mL)	665.9 (33)	771.9 (30)
AUC_{last} (pg hr/mL)	600.0 (30)	716.3 (34)
C_{max} (pg/mL)	64.51 (30)	71.52 (37)
$t_{1/2}$ (hr)	15.64 ±2.7108	16.70 ±3.2491
T_{max} (hr)	1.50 (1.00, 1.50)	1.50 (1.00, 2.00)

Source: Table 14.4.4.4.1
Compound name: PF-04965842.
Abbreviations: CV=coefficient of variation; N=number of subjects in the treatment group and contributing to the summary statistics; SD=standard deviation; QD = once daily.
n = number of subjects where $t_{1/2}$ were determined.
a.Geometric mean (%CV) for all except: median (range) for T_{max}; Arithmetic mean±SD for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.5.5.1.1 SDTM Creation: 11MAR2019 (23:18) Date of Generation: 14MAR2019 (05:18)

Table 8-6. Statistical Summary of Plasma OC (Ethinyl Estradiol (EE)) PK Parameters, Protocol B7451016

Parameter (Units)	Adjusted Geometric Means PF-04965842 200 mg QD + Oral Contraceptive (Test)	Adjusted Geometric Means Oral Contraceptive (Reference)	Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI (%) for Ratio[a]
AUC_{inf} (pg hr/mL)	803.3	676.3	118.78	(111.98, 125.99)
AUC_{last} (pg hr/mL)	710.8	610.4	116.44	(110.35, 122.88)
C_{max} (pg/mL)	70.94	66.19	107.17	(99.17, 115.82)

Source: Table 14.4.4.6.1
Compound name: PF-04965842.
Abbreviations: CI=confidence interval; QD = once daily.
a.The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
Values have been back-transformed from the log scale.
The model was a mixed effect model with sequence, period, and treatment as fixed effects and subject within sequence as a random effect.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.1.9.2.1.1 SDTM Creation: 11MAR2019 (23:18) Date of Generation: 14MAR2019 (05:43)

レボノルゲストレルの血漿中薬物動態

PK パラメータの記述統計量を Table 8-7 に示した。LN は終末相の特徴が十分に明らかではないため［外挿により得られた部分の AUC_{inf} に対する割合（AUC_{extrap}%）は 20%を上回った］，すべての被験者で AUC_{inf} は報告されなかった。比較結果の要約を Table 8-8 に示した。

LNの曝露量は，LNをPF-04965842の反復投与と併用投与したときと，LNを単剤投与したときで同様であった。LNのT_{max}の中央値は，LNを単剤投与したときとLNをPF-04965842の反復投与と併用投与したときのいずれも，1時間であった（Table 8-7）。

LNをPF-04965842の反復投与と併用投与した場合では，AUC_{last}の調整済み幾何平均値はLNの単剤投与時と同様であったが，C_{max}の調整済み幾何平均値はLNの単剤投与時よりも約14%減少した。LNをPF-04965842の反復投与と併用投与したときと，LNを単剤投与したときのAUC_{last}およびC_{max}の調整済み幾何平均値の比は，それぞれ97.57%（90% CI：86.56%，109.99%）および86.02%（90% CI：75.75%，97.67%）であった。AUC_{last}の調整済み幾何平均値の比の90% CI下限値は，80%を上回った（Table 8-8）。

LNのAUC_{last}およびC_{max}の被験者間変動は，LNをPF-04965842と併用投与したときとLNを単剤投与したときで同様であった。LNを単剤投与したときのAUC_{last}およびC_{max}の幾何平均値の変動係数はそれぞれ43%および38%であり，LNをPF-04965842と併用投与したときのAUC_{last}およびC_{max}の幾何平均値の変動係数はそれぞれ45%および45%であった（Table 8-8）。

Table 8-7. Descriptive Summary of Plasma OC (Levonorgestrel (LN)) PK Parameters, Protocol B7451016

Parameter (Units)[b]	Parameter Summary Statistics[a] by Treatment: Oral Contraceptive	Parameter Summary Statistics[a] by Treatment: PF-04965842 200 mg QD + Oral Contraceptive (Day 10, 11)
N, n	15, 1	15, 0
AUC_{inf} (pg hr/mL)	65600	NC
AUC_{last} (pg hr/mL)	33720 (43)	32700 (45)
C_{max} (pg/mL)	3435 (38)	2845 (45)
$t_{1/2}$ (hr)	20.1	NC
T_{max} (hr)	1.00 (0.950, 2.02)	1.00 (0.983, 4.00)

Source: Table 14.4.4.4.2
Compound name: PF-04965842.
Abbreviations: CV=coefficient of variation; N=number of subjects in the treatment group and contributing to the summary statistics; SD=standard deviation; QD = once daily; NC=not calculated.
n = number of subjects where $t_{1/2}$ were determined.
a.Geometric mean (%CV) for all except: median (range) for T_{max}; Arithmetic mean±SD for $t_{1/2}$.
b. Individual values are listed when there are less than 3 evaluable measurements.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.5.5.1.2 SDTM Creation: 11MAR2019 (23:18) Date of Generation: 14MAR2019 (05:19)

Table 8-8. Statistical Summary of Plasma OC (Levonorgestrel (LN)) PK Parameters, Protocol B7451016

Parameter (Units)	Adjusted Geometric Means: PF-04965842 200 mg QD + Oral Contraceptive (Test)	Adjusted Geometric Means: Oral Contraceptive (Reference)	Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI (%) for Ratio[a]
AUC_{last} (pg hr/mL)	32760	33580	97.57	(86.56, 109.99)
C_{max} (pg/mL)	2879	3347	86.02	(75.75, 97.67)

Source: Table 14.4.4.6.2
Compound name: PF-04965842.
Abbreviations: CI=confidence interval; QD = once daily.
a.The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
Values have been back-transformed from the log scale.
The model was a mixed effect model with sequence, period, and treatment as fixed effects and subject within sequence as a random effect.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.1.9.2.1.2 SDTM Creation: 11MAR2019 (23:18) Date of Generation: 14MAR2019 (05:20)

8.2.3. 有効性の結果

本治験では有効性の評価は実施していない。

8.2.4. 安全性の結果

8.2.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 8-9 に示した。

Table 8-9. PF-04965842 Protocol B7451016 Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities

Number (%) of Subjects	Oral Contraceptive n (%)	PF-04965842 200 mg QD (Day 1 - 9) n (%)	PF-04965842 200 mg QD + Oral Contraceptive (Day 10, 11) n (%)
Subjects evaluable for adverse events	15	17	15
Number of adverse events	2	12	13
Subjects with adverse events	2 (13.3)	6 (35.3)	7 (46.7)
Subjects with serious adverse events	0	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	1 (5.9)	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	1 (5.9)	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

Source: 総括報告書本文 Table 11
Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of adverse events subjects were counted only once per treatment in each row.
Serious adverse events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
(b) Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from Study.
MedDRA v21.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.7.1 SDTM Creation: 27JAN2019 (22:27) Date of Generation: 16MAY2019 (22:16)
Table 14.3.1.2.1.1 is for Pfizer internal use.

試験期間中に死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による治験薬の一時中止または減量，投薬過誤は認められなかった。1 例が失神寸前の状態のため治験を中止した。本事象は治験薬と関連があると判断された。

試験期間中に 27 件の有害事象が認められ，そのうち 4 件が治験薬と関連があると判断された。有害事象の大部分は軽度で，中等度と判断されたのは 2 件であった。中等度と判断された 2 例の有害事象（失神寸前の状態，筋骨格痛）は PF-04965842 200 mg 1 日 1 回投与中に同一被験者に認められた。

試験期間中に最も多く報告された有害事象の基本語は頭痛（6 例）であり，すべての頭痛は治験責任医師により治験薬と関連がないと判断された。

8.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

8.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

8.2.4.4. 有害事象による投与中止[a]

PF-04965842 200 mg 1 日 1 回投与中の 1 例が有害事象により治験薬の投与を中止した。

第 9 日，被験者番号 10011004 に中等度の失神寸前の状態および筋骨格痛が発現した。これらの有害事象に対する処置として治験薬の投与を中止した。失神寸前の状態は治験責任医師により治験薬と関連があると判断され，本被験者は治験を中止した。いずれの有害事象も事象発現日（第 9 日）に回復したと判断された。

8.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値異常，バイタルサイン（血圧および脈拍），心電図所見および身体学的検査に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

8.3. 結論

EE の AUC_{inf} の調整済み幾何平均値および LN の AUC_{last} の調整済み幾何平均値の両者とも，試験投与／対照投与の比の 90% CI 下限値は 80%を上回った。したがって，経口避妊薬の PK に対する PF-04965842 の影響はないと結論付けた。

本治験で評価した健康女性被験者では PF-04965842 の投与は安全であり，おおむね良好な忍容性を示した。

[a] 総括報告書本文 12.2.3.1 項から補足

9. B7451017 試験（5.3.3.4.2，参考資料）

治験の標題：健康被験者を対象に PF-04965842 を単回投与したときの薬物動態，安全性および忍容性に対するフルボキサミンおよびフルコナゾールの影響を評価する非盲検，無作為化，固定順序，並行群間比較，第 1 相試験

9.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（ベルギー）

治験期間：2018 年 9 月 12 日～2018 年 12 月 13 日

開発段階：第 1 相

9.1.1. 目的

本治験の主要目的および副次目的を Table 9-1 に示した。

Table 9-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7451017

項目	目的	評価項目
主要		
PK	• 健康被験者を対象にPF-04965842 100 mgを単回経口投与したときの薬物動態に対するフルコナゾール反復投与（1日1回200 mg）の影響を評価する。 • 健康被験者を対象にPF-04965842 100 mgを単回経口投与したときの薬物動態に対するフルボキサミン反復投与（1日1回50 mg）の影響を評価する。	• 血漿中PF-04965842のAUC_{inf}およびC_{max}
副次		
安全性	• PF-04965842 100 mgをフルコナゾール1日1回200 mgと併用投与したときの安全性および忍容性を評価する。 • PF-04965842 100 mgをフルボキサミン1日1回50 mgと併用投与したときの安全性および忍容性を評価する。	• 有害事象，安全性に関する臨床検査，バイタルサインおよび心電図

Abbreviations: AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time; C_{max}=maximum observed plasma concentration; PK=pharmacokinetics.

9.1.2. 治験デザイン

本治験は，PF-04965842 を単回（single dose：SD）投与したときの薬物動態（pharmacokinetics：PK），安全性および忍容性に対するフルボキサミンおよびフルコナゾールの影響を評価する非盲検，固定順序，並行群間比較，第 1 相試験である。

本治験は，スクリーニング，投与期（投与期 1 および投与期 2）および追跡調査期から構成された。スクリーニングで適格と判断された被験者を 2 つのコホートのいずれかに割り付け，治験薬投与を開始した。第 1 コホートでは PF-04965842 とフルボキサミンの相互作用，第 2 コホートでは PF-04965842 とフルコナゾールの相互作用を評価した。本治験の完了例が各コホート 10 例以上になるよう，各コホート 12 例，計 24 例の健康な男女被験者を組み入れた。第 1 および第 2 コホートの詳細をそれぞれ Table 9-2 および Table 9-3 に示した。

Table 9-2. Treatment Description - Cohort 1 – PF-04965842 Given Alone or With Fluvoxamine, Protocol B7451017

Period	Day[a]	Treatment
1	Day 1	PF-04965842 100 mg (single dose)
	Day 2	Washout (No treatment given)
	Day 3[b]	Washout (No treatment given)
2	Day 1 – Day 7	Fluvoxamine 50 mg QD
	Day 8	Fluvoxamine 50 mg QD (3 hours before PF-04965842) plus PF-04965842 100 mg (single dose)
	Day 9	Fluvoxamine 50 mg QD
	Day 10	No treatment given (discharge)
Follow up	Follow up visit was 7-14 days after the last dose of investigational product	
	Phone contact was 28-35 days after the last dose of investigational product	

Abbreviations: PCRU = Pfizer clinical research unit; QD = once daily.
a. Day is relative to the first day of dosing of any study drug in each period.
b. Only occurred if subject was discharged after completion of Period 1. If subject remained in the PCRU during washout, subjects proceeded directly from Day 2 of Period 1 to Day 1 of Period 2.

Table 9-3. Treatment Description - Cohort 2 – PF-04965842 Given Alone or With Fluconazole, Protocol B7451017

Period	Day[a]	Treatment
1	Day 1	PF-04965842 100 mg (single dose)
	Day 2	Washout (No treatment given)
	Day 3[b]	Washout (No treatment given)
2	Day 1	Fluconazole 400 mg QD
	Day 2 – Day 4	Fluconazole 200 mg QD
	Day 5	Fluconazole 200 mg QD (1 hour before PF-04965842) plus PF-04965842 100 mg (single dose)
	Day 6	Fluconazole 200 mg QD
	Day 7	Fluconazole 200 mg QD
	Day 8	No treatment given (discharge)
Follow up	Follow up visit was 7-14 days after the last dose of investigational product	
	Phone contact was 28-35 days after the last dose of investigational product	

Abbreviations: PCRU = Pfizer clinical research unit; QD = once daily.
a. Day is relative to the first day of dosing of any study drug in each period.
b. Only occurred if subject was discharged after completion of Period 1. If subject remained in the PCRU during washout, subjects proceeded directly from Day 2 of Period 1 to Day 1 of Period 2.

9.1.3. 診断および主な組み入れ基準

スクリーニング時の年齢が 18～55 歳であり，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2 かつ体重 50 kg（110 lbs）超の，健康な女性被験者または男性被験者を本治験への組み入れに適格とみなした。

9.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

9.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 9-4 に示した。

Table 9-4. Product Description for PF-04965842, Protocol B7451017

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form Capsule
PF-04965842 100 mg round white film coated tablet (DC)	GR-SDM	17-004647	100 mg	Tablet

Abbreviation: DC = direct compression

9.1.4.2. 用法および用量

投与前夜から 10 時間以上の絶食後，第 1 および第 2 コホートともに投与期 1 の第 1 日午前 9 時（±2 時間）に PF-04965842 100 mg を単回経口投与した。投与後は 4 時間の絶食とした。

投与期 1 の PF-04965842 投与から 48 時間以上休薬した後，投与期 2 の投与を開始した。

第 1 コホートの投与期 2 では，フルボキサミンを第 1～9 日の朝に 1 日 1 回（once daiy：QD）50 mg の用量で投与した。第 8 日は，PF-04965842 100 mg を 10 時間絶食後の午前 9 時（±2 時間）を目

安に単回経口投与し，フルボキサミン 50 mg QD は PF-04965842 投与の約 3 時間前に投与した。PF-0496584 投与後は 4 時間の絶食とした。

第 2 コホートの投与期 2 では，フルコナゾールを第 1 日の朝に 400 mg，第 2～7 日の朝に 200 mg QD の用量で投与した。第 5 日は，PF-04965842 100 mg を 10 時間絶食後の午前 9 時（± 2 時間）を目安に単回経口投与し，フルコナゾール 200 mg QD は PF-04965842 投与の約 1 時間前に投与した。PF-04965842 投与後は 4 時間の絶食とした。

各投与期とも，それぞれの治験薬を約 240 mL の常温の水とともに噛まずにそのまま服用することとした。

PK 検体採取日の条件を合わせるため，PF-04965842 投与から 4 時間は，すべての被験者が横になること（血圧，脈拍数および心電図測定時を除く），および水以外の飲食を控えることとした。

9.1.4.3. 投与期間

9.1.4.2 項を参照。

9.1.5. 評価項目

9.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

すべての投与期で，各 3 mL の血液検体を採取し，1 mL 以上の PK 分析用血漿を得た。採血の際は，適切にラベルを貼付したエチレンジアミン四酢酸二カリウム塩を含む採血管を使用した。第 1 コホートの採血時間は，第 1 日（投与期 1）の投与前（PF-04965842 投与前 15 分以内），投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，12，24，36 および 48 時間（投与期 1 終了後に退所した被験者のみ），および第 8 日（投与期 2）の投与前，投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，12，24，36 および 48 時間とし，第 2 コホートの採血時間は，第 1 日（投与期 1）の投与前，投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，12，24，36 および 48 時間（投与期 1 終了後に退所した被験者のみ），および第 5 日（投与期 2）の投与前，投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，12，24，36，48 および 72 時間とした。採血後は，バリデートされた高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を使用し，治験依頼者の標準作業手順書に従って PF-04965842 の血漿中濃度を測定した。

Table 9-5 に記載した PF-04965842 の PK パラメータを，血漿中濃度－時間曲線のデータからノンコンパートメント解析を用いて被験者および投与法ごとに算出した。解析の際は，定量下限値未満の値を 0 ng/mL とし，実際の採血時間を用いた。

Table 9-5. PK Parameters, Protocol B7451017

Parameter	Definition	Method of Determination
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last})	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{inf}[a]	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$, where $C_{last}*$ is the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis.
$t_{½}$[a]	Terminal plasma half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} is the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve.
CL/F[a]	Apparent oral clearance	$Dose/AUC_{inf}$
V_z/F[a]	Apparent volume of distribution	$Dose/(AUC_{inf} \times k_{el})$

PK parameter values were calculated using eNCA version 2.2.4.
Abbreviations: eNCA = electronic non-compartmental analysis; PK = pharmacokinetic(s).
a. If data permitted.

9.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象および重篤な有害事象，臨床検査，バイタルサイン（血圧および脈拍数），12 誘導心電図，身体学的検査，およびコロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）による自殺傾向の評価を行った。

9.1.6. 統計解析方法

9.1.6.1. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団：組み入れ後に治験薬の投与を受け，PF-04965842 の血漿中濃度が 1 回以上測定されたすべての被験者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：組み入れ後に治験薬の投与を受け，PF-04965842 の主要な PK パラメータが 1 つ以上得られたすべての被験者と定義した。

安全性解析対象集団：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。

9.1.6.2. 統計解析

<u>薬物動態</u>

PF-04965842 の 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}），最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}），および最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration：C_{max}）の自然対数に変換した値について，投与法を固定効果，被験者をランダム効

果とする混合効果モデルを用いてコホートごとに解析した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験投与－対照投与）とその 90%信頼区間（confidence interval：CI）を算出した。さらに，調整済み平均値の差とその 90% CI を逆変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）とその 90% CI を推定した。第 1 コホートでは，PF-04965842 100 mg の単剤投与を対照投与，PF-04965842 とフルボキサミンの併用投与を試験投与とし，第 2 コホートでは PF-04965842 100 mg の単剤投与を対照投与，PF-04965842 とフルコナゾールの併用投与を試験投与とした。

Table 9-5 に PF-04965842 の血漿中 PK パラメータの記述統計量を投与法ごとに要約した。血漿中濃度は各投与法について表を作成し，予定採血時間ごとに記述統計量を要約した。

安全性

安全性の評価項目は，治験依頼者の安全性報告基準に基づいて要約した。

9.2. 試験結果

9.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 9-6 に示した。各コホート 12 例，計 24 例が治験薬を割り付けられ，24 例すべてが本治験を完了した。第 1 コホートは男性 10 例，女性 2 例であり，第 2 コホートはすべて男性であった。第 1 コホートの平均年齢は 34.25 歳，平均体重と BMI はそれぞれ 75.8 kg および 24.4 kg/m^2 であった。第 2 コホートの平均年齢は 32.42 歳，平均体重と BMI はそれぞれ 81.2 kg および 25.3 kg/m^2 であった。

Table 9-6. PF-04965842 Protocol B7451017 Subject Evaluation and Disposition Event Summary

Number (%) of Subjects	PF-04965842 100 mg SD => PF-04965842 100 mg SD + Fluvoxamine 50 mg QD Cohort 1 (N=12) n (%)	PF-04965842 100 mg SD => PF-04965842 100 mg SD + Fluconazole 200 mg QD Cohort 2 (N=12) n (%)
Assigned to Treatment	12 (100.0)	12 (100.0)
Treated	12 (100.0)	12 (100.0)
Not Treated	0	0
Discontinued	0	0
Completed	12 (100.0)	12 (100.0)

Abbreviations: N/n = number of subjects; QD = once a day; SD = single dose.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27DEC2018 (03:45) Source Data: Table 14.1.1.1 and 14.1.1.2 Output File: ./nda1_cdisc/B7451017_intext/adsl_s002_i Date of Generation: 20MAR2019 (05:03)

9.2.2. 薬物動態の結果

PF-04965842 の血漿中薬物動態（第 1 コホート：フルボキサミン）

PF-04965842 の血漿中濃度の中央値は，PF-04965842 100 mg SD とフルボキサミン 50 mg QD（定常状態）の併用投与時の方が PF-04965842 の単剤投与時より高かった（Table 9-7）。Table 9-7 の PK パラメータの定義は Table 9-5 に記載した。

PF-04965842 の AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値の被験者間ばらつきは PF-04965842 とフルボキサミンの併用投与時および PF-04965842 単剤投与時ともに同程度であった。AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値の変動係数は，PF-04965842 単剤投与時でそれぞれ 21%および 50%，PF-04965842 とフルボキサミンの併用投与時でそれぞれ 30%および 48%であった。

PF-04965842 の曝露量を比較した結果を Table 9-8 に示した。Table 9-8 の PK パラメータの定義は Table 9-5 に記載した。PF-04965842 とフルボキサミンの併用投与時では，PF-04965842 の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値は，PF-04965842 単剤投与時のそれぞれ約 2.8 および 1.8 倍であった。PF-04965842 の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）［PF-04965842 とフルボキサミン（定常状態）の併用投与時（試験）／PF-04965842 単剤投与時（対照）］は，それぞれ 275.22%（238.77%, 317.24%）および 184.44%（133.27%, 255.24%）であった。

Table 9-7. Descriptive Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters (Cohort 1), Protocol B7451017

Parameter (Unit)[a]	PF-04965842 100 mg SD	PF-04965842 100 mg SD + Fluvoxamine 50 mg QD
N, N2	12, 12	12, 12
AUC_{inf} (ng hr/mL)	1578 (21)	4343 (30)
AUC_{last} (ng hr/mL)	1551 (21)	4308 (30)
C_{max} (ng/mL)	420.2 (50)	775.0 (48)
T_{max} (hr)	1.00 (0.500-2.02)	0.750 (0.500-3.00)
$t_{1/2}$ (hr)	4.332±2.7930	5.181±2.2197
CL/F (mL/min)	63.41 (21)	23.03 (30)
V_z/F (L)	323.3 (70)	156.7 (54)

Source: Table 14.4.5.1.1
Abbreviations: hr=hour; PK=pharmacokinetic; N = total number of subjects in the treatment group in the indicated population; N2 = number of subjects contributing to the summary statistics; QD = once a day; SD = single dose.
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean±standard deviation for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 24JAN2019 (07:15) Source Data: Table 16.2.5.5.1.1 Output File: ./nda1_cdisc/B7451017_intext/adpp_s001_i Date of Generation: 21MAR2019 (04:15)

Table 9-8. Statistical Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters (Cohort 1), Protocol B7451017

Parameter (Unit)	Adjusted Geometric Means: PF-04965842 100 mg SD + Fluvoxamine 50 mg QD (Test)	Adjusted Geometric Means: PF-04965842 100 mg SD (Reference)	Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI (%) for Ratio[a]
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	4343	1578	275.22	(238.77, 317.24)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	4308	1551	277.72	(240.17, 321.13)
C_{max} (ng/mL)	775	420.2	184.44	(133.27, 255.24)

Source: Table 14.4.5.2.1
Abbreviations: CI=confidence interval; hr=hour; PK=pharmacokinetic; QD = once a day; SD = single dose.
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 24JAN2019 (07:15) Source Data: Table 16.1.9.2.1 Output File: ./nda1_cdisc/B7451017_intext/adpp_non_s002_i Date of Generation: 21MAR2019 (04:28)

PF-04965842 の血漿中薬物動態（第 2 コホート：フルコナゾール）

PF-04965842 の血漿中濃度の中央値は，PF-04965842 100 mg SD とフルコナゾール 200 mg QD（定常状態）の併用投与時の方が PF-04965842 単剤投与時より高かった（Table 9-9）。Table 9-9 の PK パラメータの定義は Table 9-5 に記載した。

PF-04965842 の AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値の被験者間ばらつきは，PF-04965842 の単剤投与時の方が若干高かった。AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値の変動係数は，PF-04965842 単剤投与時でそれぞれ 75%および 79%，PF-04965842 とフルコナゾールの併用投与時でそれぞれ 36%および 38%であった。

PF-04965842 の曝露量を比較した結果を Table 9-10 に示した。Table 9-10 の PK パラメータの定義は Table 9-5 に記載した。PF-04965842 とフルコナゾールの併用投与時では，PF-04965842 の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値は，PF-04965842 単剤投与時のそれぞれ約 4.8 および 1.9 倍であった。PF-04965842 の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）［PF-04965842 とフルコナゾール（定常状態）の併用投与時（試験）／PF-04965842 単剤投与時（対照）］は，それぞれ 482.86%（383.94%, 607.26%）および 192.10%（154.15%, 239.39%）であった。

Table 9-9. Descriptive Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters (Cohort 2), Protocol B7451017

Parameter (Unit)[a]	PF-04965842 100 mg SD	PF-04965842 100 mg SD + Fluconazole 200 mg QD
N, N2	12, 12	12, 12
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	1549 (75)	7482 (36)
AUC_{last} (ng hr/mL)	1537 (75)	7453 (36)
C_{max} (ng/mL)	519.8 (79)	998.5 (38)
T_{max} (hr)	0.525 (0.500-2.02)	1.00 (0.500-2.00)
$t_{1/2}$ (hr)	3.094±1.3542	6.142±1.1937
CL/F (mL/min)	64.53 (75)	13.36 (35)
V_z/F (L)	263.7 (57)	116.6 (29)

Source: Table 14.4.5.1.2
Abbreviations: hr=hour; PK=pharmacokinetic; N = total number of subjects in the treatment group in the indicated population; N2 = number of subjects contributing to the summary statistics; QD = once a day; SD = single dose.
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean±standard deviation for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 24JAN2019 (07:15) Source Data: Table 16.2.5.5.1.2 Output File: ./nda1_cdisc/B7451017_intext/adpp_s001_2_i Date of Generation: 21MAR2019 (04:21)

Table 9-10. Statistical Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters (Cohort 2), Protocol B7451017

Parameter (Unit)	Adjusted Geometric Means: PF-04965842 100 mg SD + Fluconazole 200 mg QD (Test)	Adjusted Geometric Means: PF-04965842 100 mg SD (Reference)	Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI (%) for Ratio[a]
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	7482	1549	482.86	(383.94, 607.26)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	7453	1537	484.92	(385.22, 610.43)
C_{max} (ng/mL)	998.5	519.8	192.10	(154.15, 239.39)

Source: Table 14.4.5.2.2
Abbreviations: CI=confidence interval; hr=hour; PK=pharmacokinetic; QD = once a day; SD = single dose.
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 24JAN2019 (07:15) Source Data: Table 16.1.9.2.2 Output File: ./nda1_cdisc/B7451017_intext/adpp_non_s002_2i Date of Generation: 21MAR2019 (04:33)

9.2.3. 有効性の結果

本治験では有効性の評価は実施していない。

9.2.4. 安全性の結果

9.2.4.1. 有害事象[a]

第 1 コホートの有害事象の要約を Table 9-11，第 2 コホートの有害事象の要約を Table 9-12 に示した。すべての有害事象の重症度は軽度または中等度で，有害事象による治験薬の減量および投与の一時中止はなかった。

第 1 コホート：投与期 1 の PF-04965842 100 mg 単剤投与時で 3 例に 3 件の有害事象が認められ，3 件とも治験薬と関連ありと判断された。投与期 2 の PF-04965842 100 mg SD とフルボキサミン 50 mg QD の併用投与時では 6 例に 9 件の有害事象が認められ，そのうち 5 件が治験薬と関連ありと判断された。

第 2 コホート：投与期 1 の PF-04965842 100 mg 単剤投与時で 2 例に 5 件の有害事象が認められ，そのうち 3 件が治験薬と関連ありと判断された。投与期 2 の PF-04965842 100 mg SD とフルコナゾール 200 mg QD の併用投与時では 7 例に 19 件の有害事象が認められ，そのうち 13 件が治験薬と関連ありと判断された。

[a] 総括報告書 12.2.1 項から補足

Table 9-11. PF-04965842 Protocol B7451017
Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) (Cohort 1) - Safety Analysis Set

Number (%) of Subjects	PF-04965842 100 mg SD n (%)	PF-04965842 100 mg SD + Fluvoxamine 50 mg QD n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	12	12	12
Number of adverse events	3	9	11
Subjects with adverse events	3 (25.0)	6 (50.0)	6 (50.0)
Subjects with serious adverse events	0	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

Source：総括報告書本文 Table 14
All subjects who received at least 1 dose of study medication were included in the safety analyses and listings.
Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of adverse events, subjects were counted only once per treatment in each row.
SAEs were determined according to the investigator's assessment.
MedDRA v21.1 coding dictionary applied.
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities; n = number of subjects; QD = once a day; SAE = serious adverse event; SD = single dose; v = version.
(a) Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25DEC2018 (02:03) Source Data: Table 14.3.1.2.1.1 Output File: ./nda1_cdisc/B7451017_intext/adae_s010_i Date of Generation: 20MAR2019 (05:10)

Table 9-12. PF-04965842 Protocol B7451017 Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) (Cohort 2) - Safety Analysis Set

Number (%) of Subjects	PF-04965842 100 mg SD n (%)	PF-04965842 100 mg SD + Fluconazole 200 mg QD n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	12	12	12
Number of adverse events	5	19	23
Subjects with adverse events	2 (16.7)	7 (58.3)	8 (66.7)
Subjects with serious adverse events	0	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

Source：総括報告書本文 Table 16
All subjects who received at least 1 dose of study medication were included in the safety analyses and listings.
Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of adverse events, subjects were counted only once per treatment in each row.
SAEs were determined according to the investigator's assessment.
MedDRA v21.1 coding dictionary applied.
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities; n = number of subjects; QD = once a day; SAE = serious adverse event; SD = single dose; v = version.
(a) Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25DEC2018 (02:03) Source Data: Table 14.3.1.2.1.2 Output File: ./nda1_cdisc/B7451017_intext/adae_s010_2_i Date of Generation: 20MAR2019 (05:40)

9.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

9.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

9.2.4.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

9.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値異常，身体学的検査所見，心電図所見，バイタルサインおよび自殺傾向の評価データで，臨床的に重要と判断されたもの，または有害事象として報告されたものはなかった。

9.3. 結論

- フルボキサミン 50 mg の定常状態で PF-04965842 100 mg を併用投与したときの PF-04965842 の AUC_{inf} および C_{max} は, PF-04965842 100 mg 単剤投与時のそれぞれ約 2.8 および 1.8 倍であった。PF-04965842 の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）［PF-04965842

とフルボキサミン（定常）の併用投与時（試験）／PF-04965842 単剤投与時（対照）］は，それぞれ 275.22%（238.77%, 317.24%）および 184.44%（133.27%, 255.24%）であった。

- フルコナゾール 200 mg の定常状態で PF-04965842 100 mg を併用投与したときの AUC_{inf} および C_{max} は，PF-04965842 100 mg 単剤投与時のそれぞれ約 4.8 および 1.9 倍であった。PF-04965842 の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）［PF-04965842 とフルコナゾール（定常状態）の併用投与時（試験）／PF-04965842 単剤投与時（対照）］は，それぞれ 482.86%（383.94%, 607.26%）および 192.10%（154.15%, 239.39%）であった。

- PF-04965842 100 mg SD とフルコナゾール 200 mg QD またはフルボキサミン 50 mg QD の併用投与は，健康被験者においていずれも良好な忍容性を示し，許容可能な安全性が確認された。

10. B7451019 試験（5.3.3.4.3，参考資料）

治験の標題：健康被験者を対象に，リファンピシンの反復投与が PF-04965842 の薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検，投与順序固定，第 1 相試験

10.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（ベルギー）

治験期間：2018 年 9 月 13 日～2018 年 12 月 14 日

開発段階：第 1 相

10.1.1. 目的

本治験の目的および評価項目を Table 10-1 に示した。

Table 10-1. 目的および評価項目（主要／副次）, Protocol B7451019

種類	目的	評価項目
主要評価項目		
薬物動態	リファンピシンの反復投与がPF-04965842 200 mgを単回経口投与したときのPKに及ぼす影響を評価する。	PF-04965842 投与後の血漿中薬物動態パラメータのC_{max}およびAUC_{inf}を測定する。
副次評価項目		
安全性	PF-04965842 200 mgの単回経口投与ならびにリファンピシン 600 mgを1日1回8日間経口投与と併用投与したときの，安全性および忍容性を評価する。	試験期間中に認められた有害事象，臨床検査値異常，バイタルサイン，身体検査および12誘導心電図ついて評価する。

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time; C_{max} = maximum observed plasma concentration; PK = pharmacokinetics

10.1.2. 治験デザイン

治験デザインの概要を Table 10-2 に示した。本治験は健康被験者を対象に，リファンピシンの反復投与が PF-04965842 200 mg の単回経口投与後の薬物動態（pharmacokinetics：PK）に与える影響を評価する非盲検，2 期，投与順序固定，第 1 相試験であった。合計約 12 例の健康被験者（性別は問わない）を組み入れ，10 例以上が治験を完了できる計画で実施した。被験者が治験を中止した場合，治験依頼者と相談の上治験責任医師の判断により，代わりの被験者を組み入れることを可能とした。治験薬投与前 28 日以内に被験者のスクリーニングを行った。被験者は，投与期 1 の治験薬初回投与の 12 時間以上前に治験実施医療機関（clinical research unit：CRU）に連絡し，10 泊 11 日 CRU に滞在した。

Table 10-2. Treatment Flow Chart, Protocol B7451019

Period	Day[a]	Treatment
1	1	PF-04965842 200 mg (single dose)
2	1-7	Rifampin 600 mg QD
	8	Rifampin 600 mg QD + PF-04965842 200 mg (single dose)
	9	No treatment given (discharge)
Follow-up	7-14 after last dose of PF-04965842	Follow-up visit
	28-35 after last dose of PF-04965842	Follow-up phone contact

a. Day was relative to the first day of study medication dosing (including PF-04965842 and rifampin) in each period.

10.1.3. 診断および主な組み入れ基準

スクリーニング時の年齢が 18～55 歳であり, 肥満指数（body mass index : BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2 かつ体重 50 kg（110 lbs）超の健康被験者（性別は問わない）を，本治験への組み入れに適格とみなした。

10.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

10.1.4.1. 治験薬およびロット番号[a]

治験薬のロット番号等の情報を Table 10-3 に示した。リファンピシン 300 mg は CRU が供給した。

Table 10-3. Investigational Product Description, Protocol B7451019

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-04965842 100 mg round white film coated tablet	GR-SDM	17-004646	100 mg	Tablet

10.1.4.2. 用法および用量

本治験は，2 期からなる投与順序固定試験として実施した。投与期 1 の第 1 日および投与期 2 の第 8 日の投与前夜から被験者に 10 時間以上絶食させ，翌朝おおよそ午前 8 時（±2 時間）に PF-04965842 200 mg を単回投与した。投与期 2 の第 1～7 日, 朝食のおおよそ 1 時間前にリファンピシン 600 mg を投与した。第 8 日目の朝，前夜からおおよそ 9 時間以上絶食後かつ PF-04965842 200 mg の単回投与の 1 時間前に, リファンピシン 600 mg を投与した。各投与期に, CRU のスタッフの指示のもと，リファンピシンは室温の水 100 mL，PF-04965842 を室温の水 240 mL とともに投与した。被験者がリファンピシン 2 カプセルを水 100 mL で飲み込むことができない場合は，更に上限 100 mL の室温の水とともに服用できることとした。治験薬は服用前に手でいじったり噛んだりせずに，そのまま服用させた。

[a] 総括報告書本文 9.4.2 項から補足

10.1.4.3. 投与期間

投与期 1 の第 1 日および投与期 2 の第 8 日に PF-04965842 200 mg を投与し，投与期 2 の第 1～8 日にリファンピシン 600 mg を投与した。

10.1.5. 評価項目

10.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

投与期 1 の第 1 日および投与期 2 の第 8 日，治験薬投与前および投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，10，12，16，24 時間に各 6 mL 採血し，約 2.5 mL の PK 解析用血漿試料を得た。採血の際にはエチレンジアミン四酢酸二カリウム塩（dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid：K_2EDTA）を含む，適切にラベルを貼付した採血管を使用した。採取した PK 解析用血漿に対し，バリデートされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を使用して，PF-04965842 の血漿中濃度を測定した。

本治験で評価した PK パラメータを Table 10-4 に示した。ノンコンパートメント解析法を用いて，血漿中濃度－時間曲線のデータから PK パラメータを算出した。定量下限未満の試料は，0 ng/mL として解析した。

Table 10-4. Pharmacokinetic Parameters, Protocol B7451019

Parameter	Definition	Method of Determination
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to time of the last quantifiable concentration (C_{last})	Linear/log trapezoidal rule
AUC_{inf}[a]	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time	$AUC_{last} + (C_{last}* / k_{el})$, where $C_{last}*$ was the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
CL/F[a]	Apparent oral clearance	$Dose/AUC_{inf}$
V_z/F[a]	Apparent volume of distribution	$Dose /(AUC_{inf} \times k_{el})$
$t_{½}$[a]	Terminal phase half-life	$Log_e(2) / k_{el}$, where k_{el} was the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve

PK parameters were calculated using an internally validated software system, eNCA (version 2.2.4)
a. If data permitted.

10.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象, 重篤な有害事象, 臨床検査値, 身体検査, バイタルサイン（血圧, 脈拍数および体温）, 12 誘導心電図を評価し，妊娠検査を実施した。

10.1.6. 統計解析方法

10.1.6.1. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団：本治験に組み入れられ，治験薬の投与を受けた，PF-04965842 濃度が 1 つ以上測定されたすべての被験者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：本治験に組み入れられ，治験薬の投与を受けた，PF-04965842 の PK パラメータが 1 つ以上算出されたすべての被験者と定義した。

安全性解析対象集団：1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者で構成した。

10.1.6.2. 統計解析

10.1.6.2.1. 薬物動態の解析

PF-04965842 の 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to time of the last quantifiable concentration : AUC_{last}）および最高血漿中濃度（maximum plasma observed concentration : C_{max}）を自然対数に変換した値について，投与法を固定効果，被験者をランダム効果とする混合効果モデルを用いて解析した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験投与－対照投与）とその 90%信頼区間（confidence interval：CI）を算出した。更に，調整済み平均値の差とその 90% CI を逆変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）とその 90% CI を推定した。この評価では，PF-04965842 200 mg の単剤投与を対照投与，PF-04965842 とリファンピシンの併用投与を試験投与とした。

10.1.6.2.2. 安全性の解析

安全性の評価結果を投与群別に要約し，PF-04965842 のリファンピシン併用有無別の安全性および忍容性に関する潜在的リスクを評価した。治験依頼者の安全性報告基準に従い，安全性の評価結果を一覧表に示し，要約した。

10.2. 試験結果

10.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 10-5 に示した。男性 10 例および女性 2 例の計 12 例を本治験に組み入れた。組み入れた被験者の平均年齢は 37.6 歳（範囲：24～54 歳）であり，その大部分は白人であった（8 例，66.7%）。男性被験者の年齢，体重および BMI の平均値はそれぞれ 38.6 歳（範囲：28～54 歳），75.0 kg（範囲：61.8～85.0 kg）および 23.9 kg/m^2（範囲：21.9～27.6 kg/m^2）であった。女性被験者の年齢，体重および BMI の平均値はそれぞれ 32.5 歳（範囲：24～41 歳），67.2 kg（範囲：62.9～71.5 kg）および 24.0 kg/m^2（範囲：22.0～25.9 kg/m^2）であった。

Table 10-5. PF-04965842 Protocol B7451019 Study Evaluation and Disposition Event Summary

Number (%) of Subjects	All Subjects (N=12) n (%)
Assigned to Treatment	12 (100.0)
Treated	12 (100.0)
Discontinued	0
Completed	12 (100.0)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20DEC2018 (04:02) Source Data: Table 14.1.1.1 and Table 14.1.1.2 Output File: ./nda1_cdisc/B7451019/adds_s001_m Date of Generation: 20DEC2018 (20:05)
Table 14.1.1.3 is for Pfizer internal use.

10.2.2. 薬物動態の結果

PF-04965842 の血漿中 PK パラメータの記述統計量の要約を Table 10-6 に示した。PF-04965842 の血漿中濃度の中央値は，リファンピシン（600 mg，1 日 1 回経口反復投与）との併用投与時の方が PF-04965842（200 mg）の単剤投与時に比べて低かった。PF-04965842 の最高血漿中濃度到達時間（time for C_{max}：T_{max}）は，単剤投与時で投与後 0.500～2.10 時間（中央値は 0.750 時間），リファンピシンとの併用投与時では投与後 0.500～1.00 時間（中央値は 1.00 時間）であった。PF-04965842 の C_{max} 到達後の血漿中濃度は，リファンピシンとの併用投与時の方が単剤投与時よりも速く低下した。PF-04965842 の終末相消失半減期（terminal phase half-life：$t_{½}$）の平均値は，単剤投与時で 4.27 時間であり，リファンピシンとの併用投与時では 2.14 時間に低下した。PF-04965842 の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値は，リファンピシンとの併用投与時の方が単剤投与時に比べてそれぞれ約 87.6%および約 79.1%減少した（Table 10-7）。PF-04965842 の見かけの経口クリアランスは，単剤投与時で 51.50 L/hr であり，リファンピシンとの併用投与時では 426.6 L/hr に増加した（Table 10-6）。

PF-04965842 の血漿中 PK パラメータの要約を Table 10-7 に示した。PF-04965842 の AUC_{inf} および C_{max}（90% CI）の調整済み幾何平均値の比［リファンピシンとの併用投与（試験投与）／単剤投与（対照投与）］は，それぞれ 12.45%（9.33%, 16.60%）および 20.86%（14.31%, 30.41%）であった。

PF-04965842 の AUC_{inf} および C_{max} について調整済み幾何平均値の変動係数により被験者間のばらつきを評価した結果，それぞれ単剤投与時で 44%および 72%，リファンピシンとの併用投与時で 82%および 92%と，リファンピシンとの併用投与時の方が単剤投与時に比べてばらつきが大きかった（Table 10-6）。

Table 10-6. Descriptive Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters, Protocol B7451019

Parameter (Units)[a]	PF-04965842 200 mg SD (N=12)	Rifampicin 600 mg QD + PF-04965842 200 mg SD (N=12)
N1,N2	12, 10	12, 12
AUC_{inf} (ng hr/mL)	3883 (44)	468.7 (82)
AUC_{last} (ng hr/mL)	3593 (48)	462.2 (82)
C_{max} (ng/mL)	934.5 (72)	194.9 (92)
CL/F (L/hr)	51.50 (44)	426.6 (82)
V_z/F (L)	270.3 (81)	1127 (90)
T_{max} (hr)	0.750 (0.500, 2.10)	1.00 (0.500, 1.00)
$t_{1/2}$ (hr)	4.270 ± 2.7210	2.144 ± 1.4279

N = Total number of subjects in the treatment group in the indicated population
N1 = Number of subjects contributing to the summary statistics
N2 = Number of subjects contributing to the summary statistics for $t_{1/2}$, AUC_{inf}, V_z/F and CL/F.
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± standard deviation for $t_{1/2}$
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28JAN2019 (21:02) Source Data: Table 14.4.5.1 Output File: ./nda1_cdisc/B7451019_PK/adpp_s101_m Date of Generation: 29JAN2019 (03:19)

Table 10-7. Statistical Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters, Protocol B7451019

	Adjusted Geometric Means			
Parameter (Unit)	Rifampicin 600 mg QD + PF-04965842 200 mg SD (Test)	PF-04965842 200 mg SD (Reference)	Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio[a]
AUC_{inf} (ng hr/mL)	468.7	3765	12.45	(9.33, 16.60)
AUC_{last} (ng hr/mL)	462.2	3593	12.86	(10.08, 16.42)
C_{max} (ng/mL)	194.9	934.5	20.86	(14.31, 30.41)

a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28JAN2019 (21:02) Source Data: Table 14.4.5.3 Output File: ./nda1_cdisc/B7451019_PK/adpp_s201_m Date of Generation: 29JAN2019 (21:43)

10.2.3. 有効性の結果

本治験では有効性の評価は実施していない。

10.2.4. 安全性の結果

10.2.4.1. 有害事象

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の要約を Table 10-8 に示した。治験期間中に死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象ならびに有害事象による治験薬の投与中止，投与の一時中止または減量は認められなかった。12 例のうち 10 例の被験者に，治験薬との因果関係を問わない有害事象が計 27 件認められ，そのうち 24 件が治験薬と関連があると判断された。大部分の有害事象は，リファンピシン単剤の反復投与期間中に認められた。

治験期間中に最も多く認められた有害事象の器官別大分類は腎および尿路障害であった。最も多く報告された有害事象の基本語は着色尿で，10 例の被験者に認められた。治験期間中に認められたすべての着色尿は，治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。リファンピシンの経口反復投与期間中に認められた腹痛（中等度，1 例）を除き，治験期間中に認められたすべての有害事象の重症度は軽度と判断された。

Table 10-8. PF-04965842 Protocol B7451019 Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities (Treatment-Related)

	PF-04965842 200 mg SD	Rifampicin 600 mg QD	Rifampicin 600 mg QD + PF-04965842 200 mg SD
Subjects evaluable for adverse events	12	12	12
Number of adverse events	3(3)	18(17)	6(4)
Subjects with adverse events	2(2)	10(10)	4(4)
Subjects with serious adverse events	0(0)	0(0)	0(0)
Subjects with severe adverse events	0(0)	0(0)	0(0)
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0(0)	0(0)	0(0)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0(0)	0(0)	0(0)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0(0)	0(0)	0(0)

Source：総括報告書本文 Table 10
Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of adverse events subjects were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
MedDRA v21.1 coding dictionary applied.
(a) Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
(b) Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from
Study.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20DEC2018 (04:06) Source Data: Table 14.3.1.2.1 and Table 14.3.1.3.1
Output File: ./nda1 cdisc/B7451019/adae s011 m Date of Generation: 21DEC2018 (01:03)
Table 14.3.1.4.1 is for Pfizer internal use.

10.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

10.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

10.2.4.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

10.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

治験責任医師によって臨床的に意味があると判断された臨床検査値，バイタルサインおよび心電図所見は認められなかった。

10.3. 結論

PF-04965842 とリファンピシン 600 mg とを併用投与した場合では，PF-04965842 200 mg 単剤投与と比べて，PF-04965842 の AUC_{inf} は約 87.6%，C_{max} は約 79.1%減少した。

本治験で評価した健康被験者では，PF-04965842 200 mg 単回経口投与およびリファンピシン 600 mg の 1 日 1 回反復経口投与との併用は，おおむね良好な忍容性を示した。

11. B7451022 試験（5.3.3.4.4，参考資料）

治験の標題：健康被験者を対象にミダゾラムの薬物動態に及ぼす PF-04965842 の影響を評価する無作為化，2 期クロスオーバー，反復投与，非盲検，第 1 相試験

11.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（ベルギー）

治験期間：2018 年 7 月 3 日～2018 年 10 月 16 日

開発段階：第 1 相

11.1.1. 目的

治験の目的および評価項目を Table 11-1 に示した。

Table 11-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7451022

種類	目的	評価項目
主要		
PK	健康被験者を対象にミダゾラムを単回経口投与したときの PK に及ぼす PF-04965842 の反復投与の影響を評価する。	• ミダゾラムの AUC_{inf}
副次		
安全性	PF-04965842 との併用下でミダゾラムを単回経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。	• ミダゾラムの AUC_{last}，C_{max}，T_{max} および $t_{½}$ • バイタルサイン，臨床検査および有害事象

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; PK = pharmacokinetics; $t_{½}$ = terminal half-life; T_{max} = time for C_{max}.

11.1.2. 治験デザイン

治験デザインの概要を Table 11-2 に示した。本治験は，健康被験者を対象にミダゾラムの薬物動態（pharmacokinetics：PK）に及ぼす PF-04965842 の影響を評価する無作為化, 2 期クロスオーバー，反復投与，非盲検，第 1 相試験であった。表中の 2 種類の投与順序のいずれかに，被験者を無作為に割り付けた。

Table 11-2. Treatment Sequence, Protocol B7451022

Sequence	Period 1	Washout	Period 2
Sequence 1 (N = 12)	Treatment A	None	Treatment B
Sequence 2 (N = 12)	Treatment B	At least 7 days	Treatment A

Treatment A: Single administration of midazolam 2 mg oral solution on Day 1.
Treatment B: PF-04965842 200 mg orally QD for 7 days with midazolam 2 mg oral solution administered on Day 2 and Day 7 within 5 minutes after PF-04965842 dosing.
Abbreviations: N = number of enrolled participants; QD = once daily.

11.1.3. 診断および主な組み入れ基準

スクリーニング時の年齢が 18～55 歳であり，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2 かつ体重 50 kg（110 lbs）超の，妊娠の可能性がない健康な女性または男性被験者を，本治験への組み入れに適格とみなした。

11.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

11.1.4.1. 治験薬およびロット番号[a]

治験薬のロット番号等の情報を Table 11-3 に示した。ミダゾラムについては，外部の供給業者から濃度 2 mg/mL の市販用経口液剤を入手した。本治験で使用するミダゾラム経口液剤の容器がすべて同一ロット由来であることをファイザー社の治験実施医療機関が確認した。

Table 11-3. Investigational Product Description, Protocol B7451022

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Sponsor Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-04965842 100 mg round white film coated tablet	GR-SDM	17-004647	100 mg	Tablet

11.1.4.2. 用法および用量[b]

Treatment A では，前夜から被験者を 8 時間以上絶食させ，翌朝（第 1 日）のおおよそ 8 時（±2 時間）にミダゾラム 2 mg 経口液剤を単回投与した後，室温の水 50 mL を摂取させた。

Treatment B では第 1 日から第 7 日まで，前夜から被験者を 8 時間以上絶食させ，翌朝 8 時（±2 時間）に PF-04965842 100 mg 錠 2 錠（以降「PF-04965842 200 mg」と略記）を総量約 240 mL の室温の水で 1 日 1 回 7 日間服用させた。第 2 日および第 7 日には PF-04965842 とミダゾラム 2 mg を併用投与し，その際にはまず PF-04965842 を総量約 240 mL の室温の水で服用させた後，5 分以内にミダゾラム経口液剤を投与し，さらに室温の水 50 mL を摂取させた。

11.1.4.3. 投与期[c]

投与順序 1 では，投与期 1 の第 1 日にミダゾラムを単回投与し（Treatment A），休薬期間を置かずに投与期 2 に移行した。投与期 2 では，第 1～7 日に PF-04965842 を 1 日 1 回投与し，第 2 日および第 7 日にミダゾラムを併用投与した（Treatment B）。

投与順序 2 では，投与期 1 の第 1～7 日に PF-04965842 を 1 日 1 回投与し，第 2 日および第 7 日にミダゾラムを併用投与した（Treatment B）。次に 7 日以上の休薬期間を置いた後に投与期 2 に移行し，第 1 日にミダゾラムを単回投与した（Treatment A）。

[a] 総括報告書本文 9.4.2 項から補足

[b] 総括報告書本文 9.1 項から補足

[c] 総括報告書本文 9.1 項から補足

11.1.5. 評価項目

11.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

ミダゾラムの血漿中 PK 分析

投与順序 1 では，投与期 1 の第 1 日，投与期 2 の第 2 日，第 7 日の投与前，投与後 0.5，1，2，4，6，8，12，16 および 24 時間に，また投与期 2 の第 1 日の投与前に，各 4 mL 採血した。投与順序 2 では，投与期 1 の第 2 日，第 7 日，投与期 2 の第 1 日の投与前，投与後 0.5，1，2，4，6，8，12，16 および 24 時間に，各 4 mL 採血した。採血の際にはエチレンジアミン四酢酸二カリウム塩（dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid：K_2EDTA）を含むプラスチック製の採血管を使用した。これらの血液試料から採取した PK 解析用血漿検体に対し，バリデートされた高感度かつ特異的な液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（liquid chromatography tandem mass spectrometric：LC-MS/MS）を使用して，治験依頼者の標準業務手順書に従ってミダゾラムの血漿中濃度を測定した。

血漿中濃度－時間データのノンコンパートメント解析により，各被験者および各投与群で算出したミダゾラムの PK パラメータを Table 11-4 に示した。ミダゾラム濃度が定量下限値を下回った試料については，濃度を 0 ng/mL に設定して解析した。実際の試料採取時間に基づいて PK 分析を実施した。

Table 11-4. Pharmacokinetic Parameters, Protocol B7451022

Parameter	Definition	Method of Determination
C_{max}	Maximum observed concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last})	Linear/Log trapezoidal method
$t_{½}$[a]	Terminal half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} was the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve.
AUC_{inf}[a]	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$, where $C_{last}*$ was the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis.
CL/F[a]	Apparent oral clearance after single dose	$Dose/AUC_{inf}$
V_z/F/F[a]	Apparent volume of distribution after single dose	$Dose/(AUC_{inf} \times k_{el})$

PK parameter values were calculated using eNCA version 2.2.4.
Abbreviations: eNCA=electronic non-compartmental analysis; PK=pharmacokinetic(s).
a. If data permitted.

11.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象および重篤な有害事象，臨床検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数および体温），12誘導心電図検査, 身体学的検査ならびにコロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）を用いた自殺傾向の評価により，安全性を評価した。

11.1.6. 統計解析方法

11.1.6.1. 解析対象集団[a]

PK 濃度解析対象集団 : 無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，1 回以上の投与期で 1 回以上の濃度が測定されたすべての被験者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団 : 無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，1 回以上の投与期で主要な PK パラメータが 1 つ以上算出されたすべての被験者と定義した。

安全性解析対象集団：1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者で構成した。

11.1.6.2. 統計解析

11.1.6.2.1. 薬物動態の解析

ミダゾラムの 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}）および最高血漿中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）の自然対数に変換した値について，投与順序，時期，投与法（Treatment A または B），試験日，投与法と試験日の交互作用を固定効果，投与順序内の被験者をランダム効果とする混合効果モデルを用いて解析した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験投与－対照投与）とその 90%信頼区間（confidence interval：CI）を算出した。さらに，調整済み平均値の差とその 90% CI を逆変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）とその 90% CI を推定した。この評価では，Treatment A（ミダゾラムの単剤投与）を対照投与，Treatment B（PF-04965842 の 1 日 1 回 7 日間投与および第 2 日，第 7 日にミダゾラムを併用投与）を試験投与とした。

AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比の 90% CI が 80%～125%の範囲内であった場合に，ミダゾラムの PK に及ぼす PF-04965842 の影響はないと結論付けることとした。

ミダゾラムの AUC_{inf}，C_{max}，AUC_{last}，C_{max} 到達時間（time for C_{max}：T_{max}）および終末相の消失半減期（terminal elimination half-life：$t_{½}$）の PK パラメータについて，投与法別および試験日別に記述的に要約した。ミダゾラムの濃度についても表に示し，PK 検体採取時間別，投与法別および試験日別に，記述的に要約した。

AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} について，各被験者での比（試験投与／対照投与）を表に示した。

[a] 統計解析計画書本文 5.1 項および 5.3 項から補足

11.1.6.2.2. 安全性の解析

投与法別の集計表を作成し，PF-04965842 とミダゾラムの併用投与またはミダゾラムの単剤投与の安全性および忍容性に関連する潜在的リスクを評価した。安全性評価項目の結果については，治験依頼者の報告基準に従って表形式で要約した。

11.2. 試験結果

11.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 11-5 に示した。男性 24 例および女性 1 例の計 25 例を無作為化し，13 例を投与順序 1（Treatment A→Treatment B の順），12 例を投与順序 2（Treatment B→Treatment A の順）に割り付けた。24 例が本治験を完了し，1 例は第一度房室ブロックの有害事象のために本治験を中止した。

治験薬の投与を受けたすべての被験者の平均年齢は，37.80 歳（範囲 20～55 歳）であった。被験者の大部分は白人であった（22/25 例，88.0%）。体重および BMI の平均値はそれぞれ 76.9 kg（範囲 61.5～101.1 kg）および 24.8 kg/m^2（範囲 20.7～30.1 kg/m^2）であった。

Table 11-5. PF-04965842 Protocol B7451022 Study Evaluation and Disposition Event Summary

Number (%) of Subjects	Midazolam 2 mg=> PF-04965842 200 mg QD+Midazolam 2 mg (N=13) n (%)	PF-04965842 200 mg QD+Midazolam 2 mg =>Midazolam 2 mg (N=12) n (%)
Assigned to Treatment	13 (100.0)	12 (100.0)
Treated	13 (100.0)	12 (100.0)
Not Treated	0	0
Discontinued	1 (7.7)	0
Adverse Event	1 (7.7)	0
Completed	12 (92.3)	12 (100.0)

Abbreviations: N/n = number of subjects; QD = once daily.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25OCT2018 (02:12) Source Data: Tables 14.1.1.1 and 14.1.1.2 Output File: ./nda1 cdisc/B7451022/adds s001 it Date of Generation: 28OCT2018 (23:11)
Table 14.1.1.3 is for Pfizer internal use.

11.2.2. 薬物動態の結果

ミダゾラムの血漿中 PK パラメータの記述統計量の要約を Table 11-6 に示した。Treatment B で第 2 日にミダゾラムと PF-04965842 200 mg（1 日 1 回経口投与）が併用投与されたときのミダゾラムの血漿中濃度の中央値は，Treatment A でミダゾラムを単剤投与したときよりもわずかに低かった。しかし，PF-04965842 の血漿中濃度が定常状態に達した Treatment B の第 7 日のミダゾラムの血漿中濃度の中央値は，Treatment A でミダゾラムを単剤投与したときとほぼ同じであった。

ミダゾラムの T_{max} の中央値は，Treatment A でミダゾラムを単剤投与したときに 0.500 時間，Treatment B で PF-04965842 と併用して第 2 日および第 7 日にミダゾラムを投与したときにそれぞれ 0.500 時間および 0.525 時間であり，いずれの場合もほぼ同じであった。ミダゾラムの見かけ

の $t_{½}$の平均値は，Treatment A でミダゾラムを単剤投与したときに 5.14 時間，Treatment B で PF-04965842 と併用して第 2 日および第 7 日にミダゾラムを投与したときにそれぞれ 4.97 および 5.05 時間であり，いずれの場合も同様であった。

ミダゾラムの血漿中 PK パラメータを比較した結果を Table 11-7 に示した。Treatment B で，PF-04965842 を併用投与したときのミダゾラムの AUC_{inf}および C_{max}は，第 2 日および第 7 日のいずれでも Treatment A でミダゾラムを単剤投与したときよりも低かった。第 2 日では低下幅がより大きく，第 7 日の低下幅はごくわずかであった。第 2 日に PF-0496584 を併用投与したときの AUC_{inf}および C_{max}の調整済み幾何平均値は，ミダゾラムを単剤投与したときよりもそれぞれ約 15.7%および約 13.7%低かった。ミダゾラムを単剤投与したときの AUC_{inf}および C_{max}に対し，Treatment B の第 2 日に PF-04965842 を併用投与したときの AUC_{inf}および C_{max}の調整済み幾何平均値の比は，それぞれ 84.28%（90% CI : 78.95%, 89.97%）および 86.29%（90% CI : 77.27%, 96.36%）であり，90% CI の下限値は，薬物相互作用はないと判断する許容範囲（80%, 125%）の下限値を下回っていた。

Treatment B で反復投与した PF-04965842 の血漿中濃度が定常状態に達した第 7 日では，AUC_{inf}および C_{max}の調整済み幾何平均値は，Treatment A でミダゾラムを単剤投与したときよりもそれぞれ約 7.7%および約 6.4%低かった。ミダゾラムを単剤投与したときの AUC_{inf}および C_{max}に対し，PF-04965842 の反復投与後の第 7 日の AUC_{inf}および C_{max}の調整済み幾何平均値の比は，それぞれ 92.29%（90% CI：86.45%, 98.52%）および 93.54%（90% CI：83.76%, 104.46%）であり，90% CI は，薬物相互作用はないと判断する許容範囲（80%, 125%）に含まれていた。

ミダゾラムの AUC_{inf}および C_{max}の被験者間変動は PF-04965842 の併用の有無によらず同程度であり，AUC_{inf}および C_{max}の調整済み幾何平均値の変動係数は，Treatment A のミダゾラム単剤投与後ではそれぞれ 32%および 39%であり，Treatment B の PF-04965842 との併用投与後（第 2 日と第 7 日の値をまとめて表示）ではそれぞれ 25%～29%および 27%であった（Table 11-6）。

Table 11-6. Descriptive Summary of Plasma Midazolam PK Parameters, Protocol B7451022

Parameter (Units)	Parameter Summary Statistics[a] by Visit		
	Midazolam 2 mg (Day1)	PF-04965842 200 mg QD +Midazolam 2 mg (Day2)	PF-04965842 200 mg QD +Midazolam 2 mg (Day7)
N, n	25, 25	24, 24	24, 24
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	33.22 (32)	28.20 (25)	30.88 (29)
AUC_{last} (ng hr/mL)	32.33 (32)	27.44 (25)	30.07 (29)
C_{max} (ng/mL)	10.83 (39)	9.355 (27)	10.14 (27)
CL/F (mL/min)	1003 (32)	1182 (25)	1079 (29)
V_z/F (L)	428.2 (37)	478.9 (41)	449.6 (41)
T_{max} (hr)	0.500 (0.500-2.00)	0.500 (0.500-1.02)	0.525 (0.500-1.00)
$t_{1/2}$ (hr)	5.141±1.3345	4.965±1.6288	5.049±1.5911

Source: Table 14.4.5.1.1
Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; N = total number of subjects in the treatment group in the indicated population; n = number of subjects contributing to the summary statistics;
PK = pharmacokinetic; QD = once daily; SD = standard deviation.
a.Geometric mean (%CV) for all except: Median (range) for T_{max} and Arithmetic Mean ±SD for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03DEC2018 (01:49) Source Data: Table 16.2.5.5.1 Output
File: ./nda1 cdisc/B7451022 PK/adpp s101 it Date of Generation: 07DEC2018 (00:13)

Table 11-7. Statistical Summary of Plasma Midazolam PK Parameters (AUC_{inf}, AUC_{last}, C_{max}), Protocol B7451022

Parameter (Units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI for Ratio[a]
	Test	Reference		
PF-04965842 200 mg QD+Midazolam 2 mg (Day2) (Test) vs. Midazolam 2 mg (Day1) (Reference)				
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	28.18	33.43	84.28	(78.95, 89.97)
AUC_{last} (ng hr/mL)	27.42	32.54	84.25	(78.84, 90.04)
C_{max} (ng/mL)	9.372	10.86	86.29	(77.27, 96.36)
PF-04965842 200 mg QD+Midazolam 2 mg (Day7) (Test) vs. Midazolam 2 mg (Day1) (Reference)				
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	30.85	33.43	92.29	(86.45, 98.52)
AUC_{last} (ng hr/mL)	30.04	32.54	92.32	(86.39, 98.66)
C_{max} (ng/mL)	10.16	10.86	93.54	(83.76, 104.46)

Source: Table 14.4.5.3
Abbreviations: CI = confidence interval; PK = pharmacokinetic; QD = once daily.
a.The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03DEC2018 (01:49) Source Data: Table 16.1.9.2.1 Output File: ./nda1_cdisc/B7451022_PK/adpp_s201_it1 Date of Generation: 06DEC2018 (20:59)

11.2.3. 有効性の結果

本治験では有効性の評価は実施していない。

11.2.4. 安全性の結果

11.2.4.1. 有害事象[a]

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の要約を Table 11-8 に示した。本治験では死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による治験薬の投与の一時中止または減量は認められなかった。Treatment A のミダゾラム 2 mg の単剤投与期間中に 1 例が第一度房室ブロックの有害事象のために本治験を中止した。本事象は中等度であり，治験薬と関連ありと判断された。

[a] 総括報告書本文 12.2.1 項から補足

Treatment A でミダゾラム 2 mg の単剤投与を受けた被験者のうち，7 例が治験薬との因果関係を問わない有害事象を 8 件報告し，そのうち 7 件は治験薬と関連ありと判断された。Treatment B で PF-04965842 200 mg の 1 日 1 回 7 日間投与とミダゾラム 2 mg の併用投与を受けた被験者のうち，12 例が治験薬との因果関係を問わない有害事象を 24 件報告し，そのうち 18 件は治験薬と関連ありと判断された。発現した有害事象の大部分は軽度であった。

Table 11-8. PF-04965842 Protocol B7451022 Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities (Treatment-Related)

	Midazolam 2 mg	PF-04965842 200 mg QD+Midazolam 2 mg
Subjects evaluable for adverse events	25	24
Number of adverse events	8 (7)	24 (18)
Subjects with adverse events	7(6)	12(10)
Subjects with serious adverse events	0(0)	0(0)
Subjects with severe adverse events	0(0)	0(0)
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	1(1)	0(0)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0(0)	0(0)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0(0)	0(0)

Source：総括報告書本文 Table 10
Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of adverse events subjects were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
MedDRA version 21.0 coding dictionary applied.
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities; QD = once daily.
(a) Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
(b) Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from Study.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25OCT2018 (02:22) Source Data: Tables 14.3.1.2.1 and 14.3.1.3.1 Output File: ./nda1_cdisc/B7451022/adae_s011_it Date of Generation: 29OCT2018 (06:36)
Table 14.3.1.4 is for Pfizer internal use.

有害事象の発現例数が多かった主な器官別大分類は，神経系障害［ミダゾラム 2 mg 単剤投与後：1 例，PF-04965842 200 mg（1 日 1 回）+ミダゾラム 2 mg 併用投与後：9 例］および胃腸障害［ミダゾラム 2 mg 単剤投与後：2 例，PF-04965842 200 mg（1 日 1 回）+ミダゾラム 2 mg 併用投与後：5 例］であった。主に報告された治験薬との因果関係を問わない有害事象は，頭痛（8 例，Treatment B のみ）および悪心（Treatment A：1 例，Treatment B：3 例）であった。

11.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

11.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

11.2.4.4. 有害事象による投与中止

ミダゾラム 2 mg の単剤投与期間中に 1 例が第一度房室ブロックの有害事象のために治験薬の投与を中止した。本事象は中等度であり，治験薬と関連ありと判断された。

11.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

1 件の心電図異常（治験薬の投与中止に至った第一度房室ブロック）を除き，治験責任医師により臨床的に意味があると判断された臨床検査値異常，身体学的検査データ，バイタルサインおよび自殺傾向の評価データはなかった。

11.3. 結論

- ミダゾラムを単剤投与したときの AUC_{inf} および C_{max} に対し，PF-04965842 の反復投与後（第 7 日）にミダゾラムを併用投与したときの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比は，それぞれ 92.29%（90% CI：86.45%, 98.52%）および 93.54%（90% CI：83.76%, 104.46%）であり，90% CI は，薬物相互作用はないと判断する許容範囲（80%, 125%）に含まれていた。この結果から，シトクロム P450（cytochrome P450：CYP）3A4 および CYP3A5 に対し，PF-04965842 は誘導作用を示さないことが確認された。

- ミダゾラムを単剤投与したときの AUC_{inf} および C_{max} に対し，第 2 日に PF-04965842 を併用投与したときの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比は，それぞれ 84.28%（90% CI：78.95%, 89.97%）および 86.29%（90% CI : 77.27%, 96.36%）であった。この結果から，CYP3A4 および CYP3A5 に対して PF-04965842 は阻害作用を示さないことが確認された。

- 本治験で評価した健康被験者では，PF-04965842 と併用投与したときのミダゾラム 2 mg の単回経口投与は，概ね安全であり良好な忍容性を示した。

12. B7451026 試験（5.3.3.4.5，参考資料）

治験の標題：健康被験者を対象にダビガトランの薬物動態に及ぼす PF-04965842 の影響を評価する無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー，単回投与，第 1 相試験

12.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（ベルギー）

治験期間：2018 年 11 月 21 日～2019 年 2 月 18 日

開発段階：第 1 相

12.1.1. 目的

本治験の主要目的および副次目的を Table 12-1 に示した。

Table 12-1. 治験の目的および評価項目，Protocol B7451026

	目的	評価項目
主要		
PK	健康被験者にダビガトランを単回経口投与したときの PK に及ぼす PF-04965842 の単回投与の影響を評価する。	• ダビガトランのAUC_{inf}およびC_{max}
副次		
安全性	ダビガトランと PF-04965842 を併用単回経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。	• ダビガトランの AUC_{last}，T_{max} および $t_{½}$ • バイタルサイン，臨床検査値，心電図および有害事象

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; PK = pharmacokinetics; $t_{½}$ = terminal half-life; T_{max} = time for C_{max}

12.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康被験者を対象にダビガトランの薬物動態（pharmacokinetics：PK）に及ぼす PF-04965842 の影響を評価する無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー，単回投与，第 1 相試験である。

本治験では健康な男性および女性被験者を約 20 例組み入れ，各投与順序（Table 12-2）に約 10 例ずつ割り付けた。

Table 12-2. Treatment Sequences, Protocol B7451026

Sequence	Period 1	Washout	Period 2
Sequence 1 (N = 10)	Treatment A	At least 3 days from dabigatran + PF-04965842 administration	Treatment B
Sequence 2 (N = 10)	Treatment B	At least 3 days from dabigatran administration	Treatment A

N: number of enrolled participants

12.1.3. 診断および主な組み入れ基準

スクリーニング時の年齢が 18～55 歳であり，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2 かつ体重 50 kg（110 lbs）超の，妊娠の可能性がない健康な女性被験者または健康な男性被験者を本治験への組み入れに適格とみなした。

12.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

12.1.4.1. 治験薬およびロット番号[a]

PF-04965842 のロット番号等の情報を Table 12-3 に示した。

Table 12-3. Investigational Product Description, Protocol B7451026

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Sponsor Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-04965842 100 mg Round White Film Coated Tablet (Direct Compression)	GR-SDM	17-004646	100 mg	Tablet

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩については，外部の供給業者から市販の 75 mg カプセル剤（Pradaxa®）を入手した。

12.1.4.2. 用法および用量[b]

Treatment A では，投与前夜から 8 時間以上の絶食後，第 1 日に PF-04965842 200 mg およびダビガトラン 75 mg を約 240 mL の室温の水とともに併用投与した。ダビガトランの投与後約 5 分以内に PF-04965842 を投与した。

Treatment B では，投与前夜から 8 時間以上の絶食後，おおよそ第 1 日の午前 8 時（± 2 時間）にダビガトラン 75 mg を約 240 mL の室温の水とともに投与した。

[a] 総括報告書本文 9.4.2 項から補足

[b] 総括報告書本文 9.1 項から補足

12.1.4.3. 投与期間

12.1.4.2 項を参照。

12.1.5. 評価項目

12.1.5.1. 薬物動態の評価項目

両投与順序ともに，投与期 1 および投与期 2 の第 1 日に 4 mL の血液検体を採取し，総ダビガトラン（非抱合体および抱合体の総和）の血漿中濃度測定に必要な約 1.2 mL の血漿を得た。採血の際は，エチレンジアミン四酢酸二カリウムを含む適切な採血管をを使用した。採血時間は，投与前，投与後 0.5，1，2，4，6，8，12，16，24 および 36 時間とした。採血後は，バリデートされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を使用し，治験依頼者の標準作業手順書に従って測定した。

Table 12-4 に記載したダビガトランの PK パラメータを，血漿中濃度－時間曲線のデータからノンコンパートメント解析法を用いて被験者および投与法ごとに算出した。解析の際は，定量下限値未満の値を 0 ng/mL とし，実際の採血時間を用いた。

Table 12-4. Pharmacokinetic Parameters, Protocol B7451026

Parameter	Definition	Method of Determination
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last})	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{inf}[a]	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$, where $C_{last}*$ is the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis.
$t_{½}$[a]	Terminal plasma half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} is the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve.
CL/F [a]	Apparent oral clearance	Dose / AUC_{inf}
Vz/F [a]	Apparent volume of distribution	Dose / ($AUC_{inf} \times k_{el}$)

PK parameter values were calculated using eNCA version 2.2.4.
a. If data permitted

12.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象および重篤な有害事象の評価，臨床検査，バイタルサイン（血圧および脈拍数）測定，負荷 12 誘導心電図（シングル）の評価，および身体学的検査を行った。

12.1.6. 統計解析方法

12.1.6.1. 解析対象集団[a]

PK 濃度解析対象集団：組み入れ後にダビガトランの投与を 1 回以上受け，血漿中濃度が 1 回以上測定されたすべての被験者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：無作為化割り付け後に治験薬の投与を受け，いずれかの投与期で主要な PK パラメータが 1 つ以上得られたすべての被験者と定義した。

安全性解析対象集団：無作為化割り付け後に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者で構成した。解析は実際に投与を受けた治験薬に従って実施した。

12.1.6.2. 統計解析

薬物動態

ダビガトランの 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}）および最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration：C_{max}）の自然対数に変換した値について，投与順序，投与期および投与を固定効果，投与順序内の被験者をランダム効果とする混合効果モデルを用いて解析した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験投与－対照投与）とその 90%信頼区間（confidence interval：CI）を逆変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）とその 90% CI を推定した。この評価では，ダビガトランと PF-04965842 の併用投与を試験投与，ダビガトラン単剤投与を対照投与とした。

安全性

安全性解析対象集団を対象にすべての安全性解析を実施した。ダビガトランと PF-04965842 の併用投与およびダビガトランの単剤投与についてそれぞれ要約表を作成し，各投与の安全性および忍容性を評価した。

12.2. 試験結果

12.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 12-5 に示した。各投与順序 10 例，計 20 例が治験薬を割り付けられ，20 例すべてが本治験を完了した。治験薬を割り付けられた 20 例はすべて男性で，平均年齢は 38.60 歳（範囲：26～50 歳)であり，被験者の多く（14／20 例，70.0%）が白人であった。平均体重と BMI はそれぞれ 78.5 kg（範囲：59.8～90.0 kg）および 25.4 kg/m^2（範囲：20.7～29.9 kg/m^2）であった。

[a] 統計解析計画書 5.1 項から補足

Table 12-5. PF-04965842 Protocol B7451026 Subject Evaluation and Disposition Event Summary

Number (%) of Subjects	Dabigatran 75mg + PF-04965842 200mg => Dabigatran 75mg (N=10) n (%)	Dabigatran 75mg => Dabigatran 75mg + PF-04965842 200mg (N=10) n (%)
Assigned to Treatment	10 (100.0)	10 (100.0)
Treated	10 (100.0)	10 (100.0)
Not Treated	0	0
Discontinued	0	0
Completed	10 (100.0)	10 (100.0)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 08MAR2019 (01:55) Source Data: Tables 14.1.1.1 and 14.1.1.2 Output File: ./nda1_cdisc/B7451026/adds_s001_i Date of Generation: 08MAR2019 (06:34)
Table 14.1.1.3 is for Pfizer internal use.

12.2.2. 薬物動態の結果

総ダビガトランの PK パラメータについて投与ごとの記述統計量の要約を Table 12-6 に示した。

総ダビガトランの C_{max} 到達時間（time for C_{max}：T_{max}）の中央値はダビガトラン単剤投与時で 2.00 時間（範囲：1.00～2.02 時間），ダビガトランと PF-0496584 との併用投与時で 2.00 時間（範囲：1.00～4.03 時間）であった。C_{max} 到達後の血漿中濃度の減少は両投与とも同様であった。終末相の消失半減期（terminal plasma half-life：$t_{½}$）の平均値はダビガトラン単剤投与時で 8.93 時間，ダビガトランと PF-0496584 の併用投与時で 8.04 時間と，併用投与時でわずかに減少した（Table 12-6）。AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値は，ダビガトラン単剤投与時に比べてダビガトランと PF-0496584 の併用投与時でそれぞれ約 53%および約 40%増加した（Table 12-7）。見かけの経口クリアランスはダビガトラン単剤投与時で 254.1 mL/min，ダビガトランと PF-0496584 の併用投与時で 167.9 mL/min と，ダビガトランと PF-0496584 の併用投与時で低下した。

総ダビガトランの曝露量のパラメータを比較した結果を Table 12-7 に示した。AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比［ダビガトランと PF-0496584 の併用投与時（試験投与）／ダビガトラン単剤投与時（対照投与）］（90% CI）は，それぞれ 152.86%（108.79%，214.80%）および 140.10%（92.20%，212.90%）であった。

総ダビガトランの AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値の被験者間ばらつきは，C_{max} のみダビガトラン単剤投与時に比べてダビガトランと PF-0496584 の併用投与時で増加した。AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値の変動係数は，ダビガトラン単剤投与時でそれぞれ 79%および 96%，ダビガトランと PF-0496584 の併用投与時でそれぞれ 77%および 125%であった（Table 12-6）。

Table 12-6. Descriptive Summary of Plasma Total Dabigatran PK Parameters, Protocol B7451026

Parameter, unit[a]	Dabigatran 75 mg + PF-04965842 200 mg N=20	Dabigatran 75 mg N=20
N2, N3	20, 19	20, 20
AUC_{inf}, ng.hr/mL	447.0 (77)	295.1 (79)
AUC_{last}, ng.hr/mL	362.4 (127)	269.1 (87)
C_{max}, ng/mL	42.25 (125)	30.15 (96)
CL/F, mL/min	167.9 (77)	254.1 (79)
V_z/F, L	1937 (85)	3194 (92)
T_{max}, hr	2.00 (1.00-4.03)	2.00 (1.00-2.02)
$t_{1/2}$, hr	8.038±0.79856	8.930±2.2777

Source: Table 14.4.3.1
N = Total number of subjects in the treatment group in the indicated population
N2 = Number of subjects contributing to the summary statistics for AUC_{last}, C_{max}, and T_{max}
N3 = Number of subjects contributing to the summary statistics for AUC_{inf}, CL/F, V_z/F, and $t_{1/2}$
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean±standard deviation for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22APR2019 (03:37) Source Data: Table 14.4.3.1 Output File: ./nda1 cdisc/B7451026 PK/adpp s101 i Date of Generation: 22APR2019 (05:02)

Table 12-7. Statistical Summary of Plasma Total Dabigatran PK Parameters, Protocol B7451026

Parameter, unit	Adjusted Geometric Means: Dabigatran 75 mg + PF-04965842 200 mg Test	Adjusted Geometric Means: Dabigatran 75 mg Reference	Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio[a]
AUC_{inf}, ng.hr/mL	451.1	295.1	152.86	(108.79, 214.80)
AUC_{last}, ng.hr/mL	362.4	269.1	134.64	(89.52, 202.50)
C_{max}, ng/mL	42.25	30.15	140.10	(92.20, 212.90)

Source: Table 14.4.3.3
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22APR2019 (03:37) Source Data: 14.4.3.3 Output File: ./nda1 cdisc/B7451026 PK/adpp s201 i Date of Generation: 22APR2019 (05:05)

12.2.3. 有効性の結果

本治験では有効性の評価は実施していない。

12.2.4. 安全性の結果

12.2.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 12-8 に示した。有害事象はダビガトラン 75 mg 単剤投与時で 5 例に 7 件，ダビガトラン 75 mg と PF-04965842 200 mg の併用投与時で 5 例に 13 件認められ，これらの有害事象はすべて治験薬と関連ありと判断された。

主な器官別大分類別の有害事象は神経系障害（ダビガトラン 75 mg：2 例，ダビガトラン 75 mg + PF-04965842 200 mg：5 例）および胃腸障害（ダビガトラン 75 mg：3 例，ダビガトラン 75 mg + PF-04965842 200 mg：2 例）であった。主な基本語別の有害事象は頭痛（ダビガトラン 75 mg：2 例，ダビガトラン 75 mg + PF-04965842 200 mg：4 例），腹部不快感および悪心（いずれもダビガトラン 75 mg：1 例，ダビガトラン 75 mg + PF-04965842 200 mg：2 例）であった。これらの有害事象はすべて治験薬と関連ありと判断されたが，ほとんどの事象は軽度であった。

Table 12-8. PF-04965842 Protocol B7451026 Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities

Number (%) of Subjects	Dabigatran 75 mg + PF-04965842 200 mg n (%)	Dabigatran 75 mg n (%)
Subjects evaluable for adverse events	20	20
Number of adverse events	13	7
Subjects with adverse events	5 (25.0)	5 (25.0)
Subjects with serious adverse events	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0

Source：総括報告書本文 Table 10
Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of adverse events subjects were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
MedDRA v21.1 coding dictionary applied.
(a) Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
(b) Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27MAY2019 (04:08) Source Data: Table 16.2.7.1 Output File: ./nda1_cdisc/B7451026_intext/adae_s010_it Date of Generation: 27MAY2019 (05:20)
Table 14.3.1.4.1 is for Pfizer internal use.

12.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

12.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

12.2.4.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

12.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値異常，バイタルサイン，心電図所見および身体学的検査所見の評価データで臨床的に重要と判断されたもの，または有害事象として報告されたものはなかった。

12.3. 結論

ダビガトラン 75 mg と PF-04965842 200 mg の単回投与を併用したときの総ダビガトランの曝露量は，ダビガトラン 75 mg 単剤の単回投与時に比べて AUC_{inf} が約 53%，C_{max} が約 40%増加した。AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比［ダビガトランと PF-0496584 の併用投与時（試験投与）／ダビガトラン単剤投与時（対照投与）］（90% CI）はそれぞれ 152.86%（108.79%, 214.80%）および 140.10%（92.20%，212.90%）であった。

健康被験者を対象にダビガトランと PF-04965842 の経口単回投与を併用したときの忍容性は良好であり，重要な安全性の懸念は認められなかった。

13. B7451033 試験（5.3.3.4.6，参考資料）

治験の標題：健康被験者を対象に PF-04965842 がロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を評価する無作為化，2 期クロスオーバー，反復投与，非盲検，第 1 相試験

13.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（ベルギー）

治験期間：2019 年 1 月 23 日～2019 年 4 月 11 日（主要評価終了日：2019 年 3 月 15 日）

開発段階：第 1 相

13.1.1. 目的

本治験の目的および評価項目を Table 13-1 に示した。

Table 13-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7451033

種類	目的	評価項目
主要評価項目		
PK	健康被験者を対象に, PF-04965842 の反復投与が，ロスバスタチンを単回経口投与したときの血漿中 PK および CL_r に及ぼす影響を評価する。	ロスバスタチンの AUC_{inf} および CL_r
副次評価項目		
PK	PF-04965842 と併用時にロスバスタチンを単回経口投与したときの血漿中 PK を評価する。	ロスバスタチンの AUC_{last}，C_{max}，T_{max}，$t_{½}$，A_e および A_e%
安全性	PF-04965842 と併用時にロスバスタチンを単回経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。	バイタルサイン，臨床検査値および有害事象

Abbreviations: A_e = amount of drug excreted unchanged in urine up to 72 hours; A_e% = percent of dose excreted in urine; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; CLr = renal clearance, C_{max} = maximum observed concentration; PK = pharmacokinetics; $t_{½}$ = terminal plasma half-life; T_{max} = time for C_{max}

13.1.2. 治験デザイン

治験デザインの概要を Table 13-2 に示した。本治験は健康被験者を対象に，PF-04965842 がロスバスタチンの薬物動態（pharmacokinetics：PK）に及ぼす影響を評価する，無作為化，2 期クロスオーバー，反復投与，非盲検，第 1 相試験であった。Table 13-2 に示した 2 種類の投与順序のいずれかに，被験者を無作為に割り付けた。

治験薬の初回投与前 28 日以内にスクリーニングを実施した。いずれの投与順序でも，被験者は投与期 1 の第 1 日の投与前日（第-1 日）に治験実施医療機関（clinical research unit：CRU）に入所し，合計 10 泊 11 日間（投与期 1 および投与期 2 を含む）CRU に滞在した。投与期 1 から投与期 2 までにロスバスタチンの薬物の影響を十分取り除くため，2 回のロスバスタチン投与の間に 5 日間以上の休薬期間を設けた。投与後 72 時間にわたってロスバスタチンの PK を評価した。

Table 13-2. Treatment Sequences, Protocol B7451033

Sequence	Period 1	Washout	Period 2
Sequence 1 (N = 6)	Treatment A	At least 5 days between the 2 rosuvastatin dosing events	Treatment B
Sequence 2 (N = 6)	Treatment B	At least 5 days between the 2 rosuvastatin dosing events	Treatment A

Treatment A (rosuvastatin, Reference): Single oral administration of rosuvastatin 10 mg tablet on Day 1.
Treatment B (rosuvastatin + PF-04965842, Test): PF-04965842 200 mg tablet QD for 3 days with single oral administration of rosuvastatin 10 mg tablet on Day 1 within 5 minutes after PF-04965842 dosing.

スクリーニングから電話連絡による追跡調査までの試験参加期間は，約 11 週間と予測された。

13.1.3. 診断および主な組み入れ基準

同意書署名時の年齢が 18～55 歳であり，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2 かつ体重 50 kg（110 lb）超の，健康な男性または女性被験者。

13.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

13.1.4.1. 治験薬およびロット番号[a]

治験薬のロット番号等の情報を Table 13-3 に示した。ロスバスタチンについては，実施国の CRU がロスバスタチン（Crestor®）10 mg 錠を供給し，全容器のロスバスタチン錠が同一ロット由来であることを確認した。

Table 13-3. Investigational Product Description, Protocol B7451033

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-04965842 100 mg round white film coated tablet (DC)	GR-SDM	17-004646	100 mg	Tablet

13.1.4.2. 用法および用量

Treatment A では，投与前夜から被験者を 8 時間以上絶食させ，翌朝（第 1 日）おおよそ午前 8 時（± 2 時間）に約 240 mL の室温の水とともにロスバスタチン 10 mg を服用させた。

Treatment B では，投与前夜から被験者を 8 時間以上絶食させ，翌朝（第 1 日）おおよそ午前 8 時（± 2 時間）に合計約 240 mL の室温の水とともに PF-04965842 200 mg およびロスバスタチン 10 mg を服用させた。その際には PF-04965842 を先に服用させ，PF-04965842 の嚥下後約 5 分以内にロスバスタチンを服用させた。第 2 日および第 3 日に，第 1 日とほぼ同時刻に約 240 mL の室温の水とともに PF-04965842 200 mg を服用させた。Treatment B では，ロスバスタチンと

[a] 総括報告書本文 9.4.2 項から補足

PF-04965842 の併用投与日に，必要であれば最大 100 mL までの室温の水を追加摂取することを許可した。

13.1.4.3. 投与期間

投与順序 1 では，投与期 1 の第 1 日（ロスバスタチン単剤）ならびに投与期 2 の第 1 日（ロスバスタチンと PF-04965842 の併用），第 2 日および第 3 日（PF-04965842 単剤）に治験薬を投与した。

投与順序 2 では，投与期 1 の第 1 日（ロスバスタチンと PF-04965842 の併用），第 2 日および第 3 日（PF-04965842 単剤）ならびに投与期 2 の第 1 日（ロスバスタチン単剤）に治験薬を投与した。

いずれの投与順序でも，2 回のロスバスタチンの投与の間に 5 日間以上の休薬期間を設けた。

13.1.5. 評価項目

13.1.5.1. 薬物動態の評価項目

ロスバスタチンの PK 分析用血漿試料の採取

投与期 1 および投与期 2 のロスバスタチン投与前，投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，16，24，36，48 および 72 時間に各約 6 mL 採血し，約 2.5 mL の血漿を得た。採血の際にはエチレンジアミン四酢酸二カリウム塩（dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid : K_2EDTA）を含む，適切にラベルを貼付した採血管を使用した。採取した PK 分析用血漿試料に対し，バリデートされた高感度かつ特異的な超高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を使用して，ロスバスタチンの血漿中濃度を測定した。

ロスバスタチンの PK 分析用尿試料の採取

投与期 1 および投与期 2 のロスバスタチン投与前，投与後 0～6，6～12，12～24，24～48 および 48～72 時間の尿試料を採取した。採取した PK 分析用尿試料に対し，バリデートされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を使用して，ロスバスタチンの尿中濃度を測定した。

血漿中濃度－時間データを用い，ノンコンパートメント解析法により，各被験者および各投与法（Treatment A および B）について算出したロスバスタチンの PK パラメータを Table 13-4 に示した。ロスバスタチン濃度が定量下限値を下回った試料については，濃度を 0 ng/mL として解析した。実際の試料採取時間に基づいて PK 解析を実施した。

Table 13-4. Pharmacokinetic Parameters, Protocol B7451033

Parameter	Definition	Method of Determination
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last})	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{inf}[a]	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time	AUC_{last} + (C_{last}*/kel), where C_{last}* was the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis.
$t_{½}$[a]	Terminal plasma half-life	Loge(2)/k_{el}, where k_{el} was the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve.
CL/F[a]	Apparent oral clearance	Dose/AUC_{inf}
V_z/F[a]	Apparent volume of distribution	Dose/(AUC_{inf} × k_{el})
A_e	Amount of drug excreted unchanged in urine up to 72 hours.	Sum of (urine concentration × sample volume[b]) for each collection interval.
A_e%	Percent of dose excreted in urine	A_e/Dose × 100
CL_r	Renal clearance	A_e/AUC_{last}

PK parameter values were calculated using eNCA version 2.2.4.
a. If data permitted.
b. Sample volume = Urine weight in gram (g)/1.020, where 1.020 g/mL was the approximate specific gravity of urine.

また，終末相の消失半減期（terminal plasma half-life：$t_{½}$）の推定から得られた補足的なデータとして，消失速度定数（terminal phase rate constant：k_{el}），対数線形回帰分析に用いた最初の時点，最後の時点および時点数［$k_{el,t(lo)}$，$k_{el,t(hi)}$および$k_{el,t(n)}$］，回帰分析の適合度統計量（r^2）ならびに外挿により得られた 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}）の割合（AUC_{extrap}%）も報告した。

特に明記しない限り，「If data permitted」と注釈をつけたパラメータについては，特徴の明らかな終末相が観察された場合のみ報告した。特徴の明らかな終末相とは，3 つ以上のデータ点が測定され，r^2 が 0.9 以上であり，AUC_{extrap}%が 20%以下の終末相と定義した。

13.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象，重篤な有害事象，臨床検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数および体温），12 誘導心電図，身体学的検査および妊娠検査により，安全性を評価した。

13.1.6. 統計解析方法

13.1.6.1. 解析対象集団[a]

PK 濃度解析対象集団：本治験への組み入れ後に 1 回以上ロスバスタチンの投与を受け，血漿中濃度が 1 回以上報告されたすべての被験者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団 : 無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，1 回以上の投与期で主要な PK パラメータが 1 つ以上算出されたすべての被験者と定義した。

安全性解析対象集団：1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者で構成した。

13.1.6.2. 統計解析

13.1.6.2.1. 薬物動態の解析

ロスバスタチンの AUC_{inf}，0 時間から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of last quantifiable concentration : AUC_{last}），最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration：C_{max}）および腎クリアランス（renal clearance：CL_r）の自然対数に変換した値について，投与順序，時期および投与法（Treatment A または B）を固定効果，投与順序内の被験者をランダム効果とする混合効果モデルを用いて解析した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験投与－対照投与）とその 90%信頼区間（confidence interval：CI）を算出した。さらに，調整済み平均値の差とその 90% CI を逆変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）とその 90% CI を推定した。この評価では，Treatment A（ロスバスタチンの単剤投与）を対照投与，Treatment B（ロスバスタチンと PF-04965842 の併用投与）を試験投与とした。

個々の被験者のパラメータ（AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max} および CL_r）の箱ひげ図を投与別に示し，幾何平均値も示した。

13.1.6.2.2. 安全性の解析

投与法別の集計表を作成し，ロスバスタチンと PF-04965842 の併用投与またはロスバスタチンの単剤投与の安全性および忍容性を評価した。安全性評価項目の結果については，治験依頼者の報告基準に従って表形式で要約した。

13.2. 試験結果

13.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 13-5 に示した。計 12 例の健康被験者を本治験に組み入れ，非盲検下で割り付けた。12 例すべてが治験を完了した。12 例は全員男性であり，大部分（10/12 例，83.3%）が白人であった。治験薬の投与を受けた全被験者の平均年齢は 36.5 歳（範囲 26～47 歳）であった。体重および BMI の平均値はそれぞれ 80.2 kg（範囲 64～95 kg）および 25.4 kg/m^2（範囲 20～29 kg/m^2）であった。

[a] 統計解析計画書本文 5.1 項および 5.3 項から補足

Table 13-5. PF-04965842 Protocol B7451033 Participant Evaluation Groups and Disposition Events Summary

Number (%) of Participants	Rosuvastatin 10 mg SD=>PF-04965842 200 mg QD + Rosuvastatin 10 mg SD (N=6) n (%)	PF-04965842 200 mg QD + Rosuvastatin 10 mg SD=>Rosuvastatin 10 mg SD (N=6) n (%)
Assigned to Treatment	6 (100.0)	6 (100.0)
Treated	6 (100.0)	6 (100.0)
Not Treated	0	0
Disposition Phase: Open Label Treatment		
Discontinued	0	0
Completed	6 (100.0)	6 (100.0)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22APR2019 (22:35) Source Data: Tables 14.1.1.1 and Table 14.1.1.2 Date of Generation: 24APR2019 (05:10)
Table 14.1.1.3 is for Pfizer internal use.

13.2.2. 薬物動態の結果

ロスバスタチンの PK パラメータの記述統計量を，投与（Treatment A および B）別に Table 13-6（血漿）および Table 13-7（尿）に示した。

ロスバスタチンの血漿中濃度（中央値）の推移は，ロスバスタチン（10 mg）を単剤投与したときと，PF-04965842（200 mg）の反復経口投与と併用投与したときで同様であった。ロスバスタチンの C_{max} 到達時間（time for C_{max}：T_{max}）の中央値は，ロスバスタチンを単剤投与したときで 5.00 時間（範囲 2.00～5.00 時間），PF-04965842 と併用投与したときで 5.00 時間（範囲 2.00～6.00 時間）であった。C_{max} に達した後のロスバスタチンの血漿中濃度の減少は，ロスバスタチンを単剤投与したときと, PF-04965842 の反復投与と併用投与したときで同様であった。ロスバスタチンの血漿中曝露量（AUC_{inf} および C_{max}）は，PF-04965842 の反復投与との併用の有無にかかわらず同様であった。ロスバスタチンの $t_{½}$ の平均値は，ロスバスタチンを単剤投与したとき（16.35 時間）と，PF-04965842 の反復投与と併用投与したとき（16.44 時間）で同様であった（Table 13-6）。ロスバスタチンの見かけの経口クリアランス（apparent oral clearance : CL/F）は，ロスバスタチンを単剤投与したときで 173.8 L/hr, PF-04965842 とロスバスタチンを併用投与したときで 177.2 L/hr であった。

ロスバスタチンの尿中回収率は低く，ロスバスタチンを単剤投与したときまたは PF-04965842 の反復投与とロスバスタチンを併用投与したときで，ロスバスタチン未変化体の尿中回収率は投与量の 8.2%未満であった。ロスバスタチンの CL_r は，ロスバスタチンを単剤投与したとき（14.61 L/hr）と，PF-04965842 の反復投与とロスバスタチンを併用投与したとき（13.33 L/hr）で同様であった（Table 13-7）。

ロスバスタチンの血漿中曝露量のパラメータおよび CL_r について，試験投与と対照投与の間で比較した結果をそれぞれ Table 13-8 および Table 13-9 に示した。ロスバスタチンを単剤投与したと

き（対照投与）に対する PF-04965842 の反復投与とロスバスタチンを併用投与したとき（試験投与）の，ロスバスタチンの AUC_{inf}，C_{max} および CL_r の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 101.94%（92.89%，111.88%），98.78%（85.54%，114.08%）および 91.27%（82.67%，100.77%）であり，90% CI は，薬物相互作用はないと判断する許容範囲（80%，125%）にすべて含まれていた。

ロスバスタチンの AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値の被験者間変動は，PF-04965842 の反復投与とロスバスタチンを併用投与したときと，ロスバスタチンを単剤投与したときで同様であった。ロスバスタチンを単剤投与したときの AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値の変動係数（percent coefficient of variation：%CV）は，それぞれ 40%および 53%であった。PF-04965842 の反復投与とロスバスタチンを併用投与したときの AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値の%CV は，それぞれ 42%および 51%であった。

Table 13-6. Descriptive Summary of Plasma Rosuvastatin PK Parameters, Protocol B7451033

Parameter, unit[a]	Rosuvastatin 10 mg SD N=12	PF-04965842 200 mg QD + Rosuvastatin 10 mg SD N=12
N2, N3	12, 11	12, 12
AUC_{inf}, ng.hr/mL	57.57 (40)	56.44 (42)
AUC_{last}, ng.hr/mL	51.93 (48)	54.87 (43)
C_{max}, ng/mL	5.376 (53)	5.310 (51)
CL/F, L/hr	173.8 (40)	177.2 (42)
V_z/F, L	4034 (56)	4028 (66)
T_{max}, hr	5.00 (2.00-5.00)	5.00 (2.00-6.00)
$t_{1/2}$, hr	16.35±3.1478	16.44±5.1414

Source: Table 14.4.3.1.1
N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population
N2 = Number of participants contributing to the summary statistics for AUC_{last}, C_{max}, and T_{max}
N3 = Number of participants contributing to the summary statistics for AUC_{inf}, CL/F, V_z/F, and $t_{1/2}$
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean±standard deviation for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27MAY2019 (04:31) Source Data: Table 16.2.5.5.1.1 Date of Generation: 27MAY2019 (04:53)

Table 13-7. Descriptive Summary of Urine Rosuvastatin PK Parameters, Protocol B7451033

Parameter, unit[a]	Rosuvastatin 10 mg SD N=12	PF-04965842 200 mg QD + Rosuvastatin 10 mg SD N=12
N2	12	12
A_e, mg	0.8193±0.34163	0.7969±0.36900
A_e%	8.193±3.4163	7.969±3.6900
CL_r, L/hr	14.61 (17)	13.33 (26)

Source: Table 14.4.3.1.2
N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population
N2 = Number of participants contributing to the summary statistics for A_e, A_e%
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for CL_r and arithmetic mean±standard deviation for A_e and A_e%.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27MAY2019 (04:31) Source Data: Table 16.2.5.5.1.2 Date of Generation: 27MAY2019 (05:08)

Table 13-8. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Rosuvastatin PK Parameters, Protocol B7451033

Parameter, unit	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio[a]
	PF-04965842 200 mg QD + Rosuvastatin 10 mg SD Test	Rosuvastatin 10 mg SD Reference		
AUC_{inf}, ng hr/mL	56.44	55.36	101.94	(92.89, 111.88)
AUC_{last}, ng hr/mL	54.87	51.93	105.67	(95.31, 117.16)
C_{max}, ng/mL	5.31	5.376	98.78	(85.54, 114.08)

Source: Table 14.4.3.3.1.1
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27MAY2019 (04:31) Source Data: Table 16.1.9.2.1 Date of Generation: 30MAY2019 (00:57)

Table 13-9. Statistical Summary of Log Transformed Urine Rosuvastatin PK Parameters, Protocol B7451033

Parameter, unit	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio[a]
	PF-04965842 200 mg QD + Rosuvastatin 10 mg SD Test	Rosuvastatin 10 mg SD Reference		
CL_r, L/hr	13.33	14.61	91.27	(82.67, 100.77)

Source: Table 14.4.3.3.1.2
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27MAY2019 (04:31) Source Data: Table 16.1.9.2.2 Date of Generation: 30MAY2019 (00:59)

13.2.3. 有効性の結果

本治験では有効性の評価は実施していない。

13.2.4. 安全性の結果

13.2.4.1. 有害事象

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の要約を Table 13-10 に示した。試験期間中に死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による治験の中止または治験薬の投与中止，有害事象による治験薬の投与一時中止または減量は認められなかった。

ロスバスタチン 10 mg の単回経口投与後に， 1 例が軽度の有害事象（斑状出血）を報告し，1 例が軽度の有害事象（血腫）を報告した。これらのいずれの有害事象も，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

PF-04965842 200 mg（1 日 1 回）とロスバスタチン 10 mg の併用経口投与後に，2 例が治験薬と関連がある軽度の悪心を報告し，1 例が治験薬と関連がある中等度の頭痛を報告した。

Table 13-10. PF-04965842 Protocol B7451033 Treatment-Emergent Adverse Events: All Causalities and Treatment Related

	Rosuvastatin 10 mg SD		PF-04965842 200 mg QD + Rosuvastatin 10 mg SD	
Number (%) of Participants	**All Causalities n (%)**	**Treatment Related n (%)**	**All Causalities n (%)**	**Treatment Related n (%)**
Participants evaluable for adverse events	12	12	12	12
Number of adverse events	2	0	3	3
Participants with adverse events	2 (16.7)	0	3 (25.0)	3 (25.0)
Participants with serious adverse events	0	0	0	0
Participants with severe adverse events	0	0	0	0
Participants discontinued from study due to adverse events (a)	0	0	0	0
Participants discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0	0	0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0	0

Source：総括報告書本文 Table 11
Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events participants were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Participants who had an AE record that indicated that the AE caused the participant to be discontinued from the study.
(b) Participants who had an AE record that indicated that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Participant to be
discontinued from Study.
MedDRA v21.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17APR2019 (21:31) Source Data: Table 14.3.1.2.1 and Table 14.3.1.3.1 Date of Generation: 27MAY2019 (04:45)
Table 14.3.1.4.1 is for Pfizer internal use.

13.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

13.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

13.2.4.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

13.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

治験責任医師により臨床的に意味があると判断された臨床検査値，身体学的検査，バイタルサインおよび心電図データはなかった。

13.3. 結論

- ロスバスタチンを単剤投与したとき（対照投与）に対する PF-04965842 の反復投与とロスバスタチンを併用投与したとき（試験投与）の，ロスバスタチンの AUC_{inf}，C_{max} および CL_r の調整済み幾何平均値の比の 90% CI は，いずれも薬物相互作用はないと判断する許容範囲（80%，125%）に含まれていた。

- 本治験で評価した健康被験者では，PF-04965842 と併用したときのロスバスタチン 10 mg の単回経口投与は良好な忍容性を示し，安全性の問題は認められなかった。

14. B7451034 試験（5.3.3.4.7，参考資料）

治験の標題：健康被験者を対象にメトホルミンをプローブ薬として用いて PF-04965842 が MATE1/2K 活性に及ぼす影響を評価する無作為化，2 期クロスオーバー，非盲検，第 1 相試験

14.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（ベルギー）

治験期間：2019 年 1 月 10 日～2019 年 3 月 12 日（主要評価終了日：2019 年 2 月 13 日）

開発段階：第 1 相

14.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 14-1 に示した。N^1-メチルニコチンアミド（N^1-methylnicotinamide：NMN）の薬物動態（pharmacokinetics：PK）は探索的評価項目であるため，本資料には NMN に関する結果を記載せず，結論にのみ記載した。

Table 14-1. 治験の主要目的，副次目的および評価項目, Protocol B7451034

種類	目的	評価項目
主要		
薬物動態	健康被験者を対象に，メトホルミンを単回経口投与したときの薬物動態を評価することにより，PF-04965842 が MATE1/2K 活性に及ぼす影響を評価する。	メトホルミンの CL_r
副次		
薬物動態	PF-04965842 と併用してメトホルミンを単回経口投与したときの薬物動態を評価する。	メトホルミンの AUC_{inf}, C_{max}, T_{max}, AUC_{last}，CL/F，V_z/F，$t_{½}$，Ae および Ae%
安全性	PF-04965842 と併用してメトホルミンを単回経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。	バイタルサイン，臨床検査値および有害事象

Abbreviations: Ae = cumulative amount of drug recovered unchanged in urine from 0 to 48 hours post-dose for metformin, Ae% = percent of dose recovered unchanged in urine from 0 to 24 hours post-dose, AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time, AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, CL/F = apparent clearance, CL_r = renal clearance, C_{max} = maximum plasma concentration, MATE = multidrug and toxic compound extrusion transporter, $t_{½}$ = terminal half-life, T_{max} = time for C_{max}, V_z/F = apparent volume of distribution

14.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康成人被験者を対象に PF-04965842 がメトホルミンの PK に及ぼす影響を評価する無作為化，2 期クロスオーバー，非盲検，第 1 相試験であった。本治験は合計 12 例の健康な男性または女性被験者を組み入れ，Table 14-2 に示した 2 種類の投与順序のいずれかに均等に無作為割り付けするよう計画した。治験薬の初回投与前 28 日以内にスクリーニングを実施した。いずれの投与順序でも，被験者は投与期 1 の第 1 日の前日（第-1 日）に治験実施医療機関（clinical research unit：CRU）に入所し，合計 7 泊 8 日間（投与期 1 および 2 を含む），CRU に滞在した。

Table 14-2. Treatment Sequences, Protocol B7451034

Sequence	Period 1	Washout	Period 2
Sequence 1 (N=6)	Treatment A	At least 4 days from metformin administration	Treatment B
Sequence 2 (N=6)	Treatment B	At least 4 days from metformin + PF-04965842 administration[a]	Treatment A

Treatment A (Reference): Single oral administration of metformin 500 mg on Day 1.
Treatment B (Test): Concomitantly single oral administration of metformin 500 mg on Day 1 and oral administration of PF-04965842 200 mg once daily (QD) for 2 days on Days 1-2.
a. At least a 3-day washout was required from the last dose of PF-04965842.

14.1.3. 診断および主な組み入れ基準

年齢が 18～55 歳であり，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2 かつ体重 50 kg（110 lb）超の健康な男性および女性被験者を，本治験への組み入れ適格とみなした。

14.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

14.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 14-3 に示した。PF-04965842 は 100 mg 錠のバルク製剤として，1 回量を分包する個別容器とともに CRU に供給された。メトホルミンは 500 mg 錠として，実施国の供給業者から市販製剤（Glucophage）を入手した。本治験で使用するメトホルミン錠の容器がすべて同一ロット由来であることを CRU が確認した。

Table 14-3. Investigational Product Information, Protocol B7451034

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-04965842 100 mg round white film coated tablet (DC)	GR-SDM	17-004646	100 mg	Tablet

Abbreviation: DC = direct compression

14.1.4.2. 用法および用量

Treatment A（対照投与）（Table 14-2）では，被験者は中程度の脂肪食（投与前 30 分に支給）を摂取した後，おおよそ午前 8 時（± 2 時間）にメトホルミンを服用し，その後約 240 mL の室温の水を服用した。

Treatment B（試験投与）（Table 14-2）では，被験者は中程度の脂肪食（投与前 30 分に支給）を摂取した後，午前 8 時（± 2 時間）に PF-04965842 200 mg およびメトホルミン 500 mg を特に順序を定めず，総量約 240 mL の室温の水で 5 分以内に併用投与された。1 回目の投与後約 24 時間に，食事の摂取については考慮せず，2 回目の PF-04965842 200 mg の投与を受けた。

被験者は，治験薬を飲み込む前に細工したり，噛んだりせずに，そのまま服用した。

14.1.4.3. 投与期間

14.1.4.2 項を参照。

14.1.5. 評価項目

14.1.5.1. 薬物動態の評価項目

PK 分析用検体の採取 : 投与期 1 および 2 のいずれも，第 1 日の投与前ならびに投与後 0.5，1，2，4，6，8，12，16，24，36 および 48 時間に採血し，メトホルミン PK 分析用の血漿検体を得た。また，投与後 0～12，12～24，24～36 および 36～48 時間の間隔で採尿し，メトホルミン PK 分析用の尿検体を得た。

バリデートされた高感度かつ特異的な液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（liquid chromatography tandem mass spectrometry : LC-MS/MS）を使用して，血漿中および尿中のメトホルミン濃度を測定した。

Table 14-4 に示したメトホルミンの PK パラメータを，血漿中濃度－時間曲線のデータからノンコンパートメント解析法を用いて，被験者および投与法ごとに算出した。

Table 14-4. Pharmacokinetic Parameters Determined for Metformin, Protocol B7451034

Parameter	Definition	Method of Determination
C_{max}	Maximum plasma concentration	Observed directly from data.
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence.
$t_{½}$ [a]	Terminal half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} is the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve.
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last})	Linear/Log trapezoidal method.
AUC_{24}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the quantifiable concentration 24 hours post-dose	Linear/Log trapezoidal method.
AUC_{inf} [a]	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time	$AUC_{last} + (C_{last}/k_{el})$, where C_{last} is the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis and K_{el} is the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve.
CL/F [a]	Apparent clearance	$Dose/AUC_{inf}$
V_z/F [a]	Apparent volume of distribution	$Dose/(AUC_{inf} \times k_{el})$
Ae	Cumulative amount of drug recovered unchanged in urine from 0 to 48 hours post-dose for metformin	Sum of (urine drug concentration × sample volume [b]) for each collection interval.
Ae%	Percent of dose recovered unchanged in urine from 0 to 24 hours post-dose	Ae/Dose
CL_r	Renal clearance	Ae/AUC_{48}

Pharmacokinetic parameter values were calculated using an internally validated electronic noncompartmental analysis software (eNCA) version 2.2.4.

a. If data permitted.

b. Sample volume = urine weight in g/1.020, where 1.020 g/mL was the approximate specific gravity of urine.

14.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象，重篤な有害事象，臨床検査値，身体学的検査，バイタルサイン（血圧および脈拍数）および 12 誘導心電図，妊娠検査（女性のみ）

14.1.6. 統計解析方法

14.1.6.1. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団 : 1 回以上メトホルミンの投与を受け，血漿中濃度が 1 回以上報告されたすべての被験者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団 : 無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，1 回以上の投与期で主要な PK パラメータが 1 つ以上算出されたすべての被験者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬投与群に無作為割り付けされ，1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義した。

14.1.6.2. 統計解析

14.1.6.2.1. 薬物動態の解析

血漿中濃度－時間曲線データおよび尿中濃度からメトホルミンの PK パラメータを算出した。PK パラメータの自然対数に変換した値に基づき，混合効果モデルを用いて試験投与と対照投与間の差とその 90%信頼区間を算出し，メトホルミンの PK パラメータに対する影響を評価した。

14.1.6.2.2. 安全性の解析

安全性の評価結果は適宜表や図で示し，また記述的に要約した。

14.2. 試験結果

14.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 14-5 に示した。12 例を本治験に組み入れ，Table 14-2 に示したように 2 つの投与順序に均等に無作為割り付けし，全例が本治験を完了した。

12 例はいずれも男性であり，年齢の中央値は 40.0 歳（範囲 24～51 歳）であった。被験者の大部分は白人であった（12 例中 10 例，83.3%）。BMI の平均値は 25.8 kg/m^2（範囲 21.4～30.3 kg/m^2）であった。

Table 14-5. PF-04965842 Protocol B7451034 Subject Evaluation Groups and Disposition Events Summary

Number (%) of Subjects	Metformin 500 mg=>Metformin 500 mg + PF-04965842 200 mg QD (N=6) n (%)	Metformin 500 mg + PF-04965842 200 mg QD=>Metformin 500 mg (N=6) n (%)
Assigned to Treatment	6 (100.0)	6 (100.0)
Treated	6 (100.0)	6 (100.0)
Not Treated	0	0
Discontinued	0	0
Completed	6 (100.0)	6 (100.0)

Source：総括報告書本文 Table 5
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22MAR2019 (00:41) Source Data: Table 14.1.1.1 and Table 14.1.1.2 Date of Generation: 18AUG2019 (22:17)
Table 14.1.1.3 is for Pfizer internal use.

14.2.2. 薬物動態の結果

メトホルミンの血漿中 PK パラメータの記述統計量を Table 14-6 に示した。メトホルミンを PF-04965842 の反復投与と併用投与したときとメトホルミンを単剤投与したときで，メトホルミンの曝露量を比較した結果の要約を Table 14-7 に示した。メトホルミンの尿中 PK パラメータの記述統計量を Table 14-8 に示した。メトホルミンを PF-04965842 の反復投与と併用投与したときとメトホルミンを単剤投与したときで，メトホルミンの腎クリアランス（renal clearance：CL_r）を比較した結果の要約を Table 14-9 に示した。

メトホルミンの CL_r は，メトホルミンを PF-04965842 の反復投与と併用投与したときとメトホルミンを単剤投与したときで同様であった。また，0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}）および最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}）の幾何平均値から算出したメトホルミンの曝露量は，メトホルミンを PF-04965842 の反復投与と併用投与したときとメトホルミンを単剤投与したときで同様であった。CL_r，AUC_{last} および C_{max} の被験者間変動は，メトホルミンを PF-04965842 の反復投与と併用投与したときとメトホルミンを単剤投与したときで同様であった。

Table 14-6. Descriptive Summary of Plasma Metformin PK Parameters, Protocol B7451034

Parameter, unit[a]	Metformin 500 mg (N=12)	Metformin 500 mg + PF-04965842 200 mg QD (N=12)
N2, N3	12, 11	12, 8
AUC_{inf}, ng hr/mL	5202 (19)	5050 (16)
AUC_{last}, ng hr/mL	5145 (18)	4849 (18)
AUC_{24}, ng.hr/mL	5003 (18)	4701 (18)
C_{max}, ng/mL	720.7 (20)	634.7 (14)
CL/F, L/hr	96.13 (19)	98.97 (16)
Vz/F, L	1211 (37)	1087 (42)
T_{max}, hr	4.00 (1.00-4.00)	4.00 (2.00-4.00)
$t_{1/2}$, hr	9.261 ± 3.5165	8.318 ± 4.2508

Source: Table 14.4.5.1
N = total number of subjects in the treatment group in the indicated population.
N2 = Number of subjects contributing to the summary statistics.
N3 = Number of subjects contributing to the summary statistics for $t_{1/2}$ and AUC_{inf}.
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± standard deviation for $t_{1/2}$
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05AUG2019 (02:07) Source Data: Table 16.2.5.5.1.1 Output File: ./nda1 cdisc/B7451034 PK/adpp s101 1 it Date of Generation: 18AUG2019 (22:14)
Table 14.4.5.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 14-7. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Metformin PK Parameters, Protocol B7451034

Parameter, unit	Adjusted (Least-Squares) Geometric Means			
	Metformin 500 mg + PF-04965842 200 mg QD Test	Metformin 500 mg Reference	Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio[a]
AUC_{inf}, ng hr/mL	4906	5247	93.49	(85.15, 102.65)
AUC_{last}, ng hr/mL	4849	5145	94.25	(88.19, 100.73)
C_{max}, ng/mL	634.7	720.7	88.07	(80.99, 95.76)

Source: Table 14.4.5.3
Values had been back-transformed from the log scale.
The model was a mixed effect model with sequence, period and treatment as fixed effects and subject within sequence as a random effect.
a.The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05AUG2019 (02:07) Source Data: Table 16.1.9.2.1 Output File: ./nda1_cdisc/B7451034_PK/adpp_s201_1_it Date of Generation: 18AUG2019 (22:16)
Table 14.4.5.3.1 is for Pfizer internal use.

Table 14-8. Descriptive Summary of Urine Metformin PK Parameters, Protocol B7451034

Parameter, unit[a]	Metformin 500 mg (N=12)	Metformin 500 mg + PF-04965842 200 mg QD (N=11)
N2	12	11
CL_r, L/hr	33.33 (28)	32.18 (39)
Ae, mg	171.00 (114.00-248.00)	168.00 (70.70-210.00)
Ae%	34.10 (22.70-49.70)	33.60 (14.10-42.00)

Source: Table 14.4.5.6
N = total number of subjects in the treatment group in the indicated population.
N2 = Number of subjects contributing to the summary statistics.
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for Ae (mg) and Ae%.
Subject 10011007 was excluded from analysis as a protocol deviation occurred in period 2 (Treatment: Metformin 500 mg + PF-04965842 200 mg QD).
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05AUG2019 (02:07) Source Data: Table 16.2.5.5.1.5 Output File: ./nda1_cdisc/B7451034_PK/adpp_s101_4_it Date of Generation: 04SEP2019 (02:58)
Table 14.4.5.6.1 is for Pfizer internal use.

Table 14-9. Statistical Summary of Log Transformed Urine Metformin PK Parameters, Protocol B7451034

Parameter, unit	Adjusted (Least-Squares) Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio[a]
	Metformin 500 mg + PF-04965842 200 mg QD Test	Metformin 500 mg Reference		
CL_r, L/hr	32.83	33.33	98.50	(82.09, 118.20)

Source: Table 14.4.5.8
Values had been back-transformed from the log scale.
The model was a mixed effect model with sequence, period and treatment as fixed effects and subject within sequence as a random effect.
a.The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
Subject 10011007 was excluded from analysis as a protocol deviation occurred in period 2 (Treatment: Metformin 500 mg + PF-04965842 200 mg QD).
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05AUG2019 (02:07) Source Data: Table 16.1.9.2.3 Output File: ./nda1 cdisc/B7451034 PK/adpp s201 3 it Date of Generation: 04SEP2019 (03:24)
Table 14.4.5.8.1 is for Pfizer internal use.

14.2.3. 有効性の結果

本治験では有効性の評価は実施していない。

14.2.4. 安全性の結果

14.2.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 14-10 に示した。対照投与（メトホルミン 500 mg）および試験投与（メトホルミン 500 mg + PF-04965842 200 mg 1 日 1 回）の両方について，全 12 例を対象に有害事象を評価した。対照投与では 4 例に 6 件の有害事象が認められ，そのうち 4 例に認められた 5 件の有害事象は治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。試験投与では 6 例に 8 件の有害事象が認められ，そのうち 5 例に認められた 7 件の有害事象は治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。

本治験では，重篤な有害事象または重度の有害事象，有害事象による被験者の治験中止または投与中止，有害事象による治験薬の減量または一時中止は，いずれも認められなかった。

Table 14-10. PF-04965842 Protocol B7451034 Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities)

Number (%) of Subjects	Metformin 500 mg n (%)	Metformin 500 mg + PF-04965842 200 mg QD n (%)
Subjects evaluable for adverse events	12	12
Number of adverse events	6	8
Subjects with adverse events	4 (33.3)	6 (50.0)
Subjects with serious adverse events	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0

Source：総括報告書本文 Table 15
Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of adverse events subjects were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
(b) Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
MedDRA v21.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 22MAR2019 (00:45) Source Data: Table 14.3.1.2.1 Date of Generation: 18AUG2019 (22:20)
Table 14.3.1.4.1 is for Pfizer internal use.

ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）の器官別大分類のうち最も多く報告された事象は，対照投与および試験投与のいずれの場合も「胃腸障害」であった。器官別大分類を考慮せずに，両投与法で最も多く認められた有害事象は下痢であり，対照投与では有害事象が認められた 4 例中 3 例に，試験投与では有害事象が認められた 6 例中 4 例に認められた。これらの下痢は，治験責任医師によってすべて治験薬と関連ありと判断された。有害事象は試験投与で認められた中等度の 1 件を除いてすべて軽度であり，試験終了時までにすべての有害事象が回復した。

14.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

14.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

14.2.4.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

14.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサインの測定値またはベースラインからの増加量もしくは減少量が分類基準に合致した被験者は認められなかった。

心電図の検査項目のうち，臨床的に意味があると判断された異常値はなく，有害事象は認められなかった。

14.3. 結論

- PF-04965842 をメトホルミンと併用投与しても，メトホルミンまたは multidrug and toxic compound extrusion transporter（MATE）1/2K の内因性バイオマーカーである NMN の CL_r に影響は認められなかった。また，メトホルミンおよび NMN のいずれの曝露量も，メトホルミンを PF-04965842 と併用投与したときとメトホルミンを単剤投与したときで同様であった。したがって，PF-04965842 は MATE1 および MATE2K が介在する腎クリアランスを阻害しないと考えられる。さらに，NMN の CL_r とメトホルミンの CL_r の被験者内変動の間に正の相関が認められた。

- 本治験で評価した健康被験者では，PF-04965842 とメトホルミンの併用投与の忍容性は良好であり，安全性の問題は認められなかった。

15. B7451043 試験（5.3.3.4.8，参考資料）

治験の標題：健康被験者を対象に，単回投与および反復投与したときの PF-04965842 および代謝物の薬物動態を評価し，単回投与したときの PF-04965842 および代謝物の薬物動態にプロベネシドの反復投与が及ぼす影響を評価する非盲検，固定順序，第 1 相試験

15.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

治験期間：2019 年 5 月 21 日～2019 年 7 月 26 日

開発段階：第 1 相

15.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 15-1 に示した。

Table 15-1. 治験の主要目的，副次目的および評価項目, Protocol B7451043

種類	目的	評価項目
主要		
薬物動態	健康被験者を対象に，プロベネシドの反復投与と PF-04965842 の単回投与と併用したときの PF-04965842 および代謝物［PF-06471658（M1），PF-07055087（M2）および PF-07054874（M4）］の PK を評価する。	PF-04965842，PF-06471658，PF-07055087 および PF-07054874 の血漿中 PK パラメータ： • C_{max}，AUC_{inf}，AUC_{last} および AUC_{τ}（または $AUC_{\tau,ss}$）
副次		
安全性	PF-04965842 の単回投与時，定常状態時，またはプロベネシドの反復投与と PF-04965842 の単回投与と併用したときの PF-04965842 の安全性および忍容性を評価する。	有害事象，臨床検査値，バイタルサインおよび心電図

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time, AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, AUC_{τ} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to time tau (τ), the dosing interval, where tau = 24 hours for QD dosing, $AUC_{\tau,ss}$ = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to time tau (τ), the dosing interval, where tau = 24 hours for QD dosing at steady-state, C_{max} = maximum plasma concentration, PK = pharmacokinetics, QD = once daily

15.1.2. 治験デザイン

本治験は, PF-04965842 の単回投与時, 定常状態時, またはプロベネシドの反復投与と PF-04965842 の単回投与と併用したときの PF-04965842 およびヒトでの 3 つの主要代謝物［PF-06471658（M1），PF-07055087（M2）および PF-07054874（M4）］の薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価するためにデザインした非盲検，単一固定順序，第 1 相試験であった。治験薬の投与スケジュールの概要を Table 15-2 に示した。

Table 15-2. Treatment Flow Diagram, Protocol B7451043

Period	Period Day[a]/ Study Day	Treatment	Treatment Phase[b]
1	1/1	PF-04965842 200 mg SD	Phase 1
1	2/2	N/A	Phase 1
2	1-4/3-6	PF-04965842 200 mg QD	Phase 1
2	5/7	N/A	Phase 1
3	1/8	Probenecid 1000 mg BID	Phase 2
3	2/9	Probenecid 1000 mg BID + PF-04965842 200 mg SD	Phase 3
3	3/10	Probenecid 1000 mg BID	Phase 3
Follow-up	28-35	Follow-up phone contact	Phase 3

Abbreviations: BID = twice daily, QD = once daily, SD = single dose

a. Day in Periods 1, 2 and 3 was relative to the first day of medication dosing in each Period. Day in Follow-up Period was relative to the last dose of investigational product.

b. Adverse events were reported by treatment phases. Phase 1 was following PF-04965842 alone, Phase 2 was during the multiple dose phase for probenecid, and Phase 3 was following the dosing with both PF-04965842 and probenecid.

15.1.3. 診断および主な組み入れ基準

被験者は年齢 18～55 歳の男性および女性であることとした。詳細な病歴の聴取，血圧と脈拍数の測定などの十分な身体学的検査，12 誘導心電図検査および臨床検査により，男性および女性被験者が明らかに健康であることを確認した。また，被験者は肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2 かつ体重 50 kg（110 lb）超であることとした。

15.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

15.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 15-3 に示した。PF-04965842 は 100 mg 錠のバルク製剤として 1 回量を分包する個別容器とともに治験実施医療機関（clinical research unit：CRU）に供給された。プロベネシド 500 mg 錠は CRU が実施国で調達した。PF-04965842 およびプロベネシドを個別容器に入れて被験者に提供した。

Table 15-3. Identity of Investigational Product, Protocol B7451043

Investigational Product Description	Vendor Lot No.	Pfizer Lot No.	Strength/Potency	Dosage Form
PF-04965842 100 mg Round White Film Coated Tablet (DC)	GR-SDM	17-004647	100 mg	Tablet

Abbreviations: DC = direct compression

15.1.4.2. 用法および用量

被験者に対し，Period 1 の第 1 日には PF-04965842 200 mg を単回投与し，Period 2 の第 1～4 日には PF-04965842 200 mg を 1 日 1 回投与し，Period 3 の第 2 日には PF-04965842 200 mg を単回投与した。また，Period 3 の第 1～3 日にはプロベネシド 1000 mg を 1 日 2 回投与した。PF-04965842 は空腹時に投与した。PF-04965842 およびプロベネシドの服用時には，錠剤を飲み込む前に細工したり，噛んだりせずに，そのまま服用した。

15.1.4.3. 投与期間

15.1.4.2 項を参照。

15.1.5. 評価項目

15.1.5.1. 薬物動態の評価項目

Period 1 の第 1 日，Period 2 の第 4 日および Period 3 の第 2 日の投与前ならびに投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，10，12，24，36 および 48 時間に各 10 mL 採血し，約 4 mL の PK 分析用血漿を得た。採血の際にはエチレンジアミン四酢酸二カリウム（dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid：K_2EDTA）を含む，適切にラベルを貼付した採血管を使用した。高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometric method：HPLC/MS/MS）を使用して，PF-04965842 および 3 つの代謝物［PF-06471658（M1），PF-07055087（M2）および PF-07054874（M4）］の血漿中濃度を測定した。

未変化体の PF-04965842 ならびに代謝物の PF-06471658（M1），PF-07055087（M2）および PF-07054874（M4）について，適宜 PK パラメータを血漿中濃度－時間曲線のデータからノンコンパートメント解析法を用いて被験者ごとに算出した。Period 1 および Period 3（PF-04965842 の単回投与後）で算出した PK パラメータを Table 15-4 に示した。

活性成分の非結合型の曝露量パラメータ［0 時間から無限大時間までの非結合型の血漿中濃度－時間曲線下面積（unbound area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time：$AUC_{inf,u}$），0 時間から最終定量可能時間までの非結合型の血漿中濃度－時間曲線下面積（unbound area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：$AUC_{last,u}$）および非結合型の最高血漿中濃度（unbound maximum plasma concentration：$C_{max,u}$）］を，PF-04965842（未変化体）ならびに活性代謝物である PF-06471658（M1）および PF-07055087（M2）の各非結合型の曝露量の総和（ただし代謝物のパラメータは代謝物の分子量および相対力価で補正）として，被験者ごとに算出した。

Table 15-4. Pharmacokinetic Parameters Determined in Period 1 and 3 (Single Dose), Protocol B7451043

Parameter	Definition	Method of Determination
C_{max}	Maximum plasma concentration	Observed directly from data
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last})	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{τ}	Area under the concentration-time profile from time 0 to time tau (τ), the dosing interval, where tau = 24 hours for QD dosing	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{inf}[a]	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$, where $C_{last}*$ is the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis.

PK parameter values were calculated using an internally validated eNCA version 2.2.4.
a. If data permitted.

15.1.5.2. 安全性の評価項目

身体学的検査，バイタルサイン，心電図，臨床検査，妊娠検査，有害事象および重篤な有害事象

15.1.6. 統計解析方法

15.1.6.1. 解析対象集団[a]

PK 濃度解析対象集団 : 無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，1 つ以上の投与期で血漿中濃度が 1 回以上報告されたすべての被験者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団 : 無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，1 つ以上の投与期で主要な PK パラメータが 1 つ以上算出されたすべての被験者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬投与群に無作為割り付けされ，1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者で構成した。本集団では実際に投与を受けた薬剤に従って被験者を解析した。

15.1.6.2. 統計解析

15.1.6.2.1. 薬物動態の解析

PK パラメータの自然対数に変換した値に基づき，混合効果モデルを用いて試験投与と対照投与間の差およびその 90%信頼区間（confidence interval : CI）を算出し，PK パラメータに対する薬物相互作用の影響を評価した。パラメータの推定には制限付き最尤法（restricted maximum likelihood：REML）を，自由度の計算には Kenward-Roger 法を用いた（SAS Mixed プロシジャによる解析）。

15.1.6.2.2. 安全性の解析

治験薬投与による安全性および忍容性に関連する潜在的リスクを評価するため，投与法別に要約表を作成した。

15.2. 試験結果

15.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 15-5 に示した。固定順序を用いた本治験では，計 12 例が治験薬を割り付けられ，投与を受けた。全例が本治験を完了した。12 例中 7 例が男性，5 例が女性であり，人種構成は 6 例が白人，6 例が黒人またはアフリカ系アメリカ人であった。被験者の平均年齢は 38.25 歳（範囲 27～56 歳），平均身長は 170.3 cm（範囲 156.0～179.0 cm），平均体重は 78.9 kg（範囲 64.5～91.8 kg），平均 BMI は 27.2 kg/m^2（範囲 20.7～30.1 kg/m^2）であった。

[a] 統計解析計画書本文 5.1 項および 5.3 項から補足

Table 15-5. PF-04965842 Protocol B7451043
Subject Evaluation and Disposition Event Summary

Number (%) of Subjects	PF-04965842 200 mg SD => PF-04965842 200 mg QD => Probenecid 1000 mg BID + PF-04965842 200 mg SD (N=12) n (%)
Assigned to Treatment	12 (100.0)
Treated	12 (100.0)
Not Treated	0
Discontinued	0
Completed	12 (100.0)

Source：総括報告書本文 Table 7
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01AUG2019 (02:36) Source Data: adsl and adds Output File: ./nda1_cdisc/B7451043/adds_s001_i Date of Generation: 12AUG2019 (02:07)

15.2.2. 薬物動態の結果[a]

PF-04965842（未変化体）ならびに PF-06471658（M1），PF-07055087（M2）および PF-07054874（M4）の 3 つの代謝物，さらに活性成分について，試験投与と対照投与間での PK パラメータの差を，それぞれ Table 15-6，Table 15-7，Table 15-8，Table 15-9 および Table 15-10 に要約した。

プロベネシドの反復投与と併用して PF-04965842 を単回投与したときの PF-04965842 単剤投与に対する AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，PF-04965842 では 127.60%（114.97%, 141.61%），PF-06471658（M1）では 177.17%（164.48%, 190.84%），PF-07055087（M2）では 224.85%（207.95%, 243.12%），PF-07054874（M4）では 216.74%（190.82%, 246.18%），活性成分では 165.54%（152.00%, 180.29%）であった。同様に，C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，PF-04965842 では 121.38%（92.93%, 158.52%），PF-06471658（M1）では 136.69%（116.33%, 160.61%），PF-07055087（M2）では 134.60%（115.08%, 157.44%），PF-07054874（M4）では 144.81%（117.47%, 178.51%），活性成分では 130.13%（104.10%, 162.65%）であった。

[a] 総括報告書本文 11.1.1.1 項，11.1.1.2 項，11.1.1.3 項，11.1.1.4 項，11.1.1.5 項，13 項から補足

Table 15-6. Statistical Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameters, Protocol B7451043

Parameter, unit	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio[a]
	Probenecid 1000 mg BID + PF-04965842 200 mg SD Test	PF-04965842 200 mg SD Reference		
AUC_{inf}, ng hr/mL	4020	3150	127.60	(114.97, 141.61)
AUC_{last}, ng hr/mL	4003	3189	125.53	(113.27, 139.11)
C_{max}, ng/mL	918.2	756.5	121.38	(92.93, 158.52)

Source: Table 14.4.5.5.1
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20SEP2019 (01:23) Source Data: adpp Output File: ./nda1_cdisc/B7451043_PK/adpp_s201_i Date of Generation: 23SEP2019 (23:03)

Table 15-7. Statistical Summary of Plasma PF-06471658 (M1) PK Parameters, Protocol B7451043

Parameter, unit	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio[a]
	Probenecid 1000 mg BID + PF-04965842 200 mg SD Test	PF-04965842 200 mg SD Reference		
AUC_{inf}, ng hr/mL	1742	983.4	177.17	(164.48, 190.84)
AUC_{last}, ng hr/mL	1712	978.9	174.91	(162.36, 188.43)
C_{max}, ng/mL	287.3	210.2	136.69	(116.33, 160.61)

Source: Table 14.4.5.5.2
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20SEP2019 (01:23) Source Data: adpp Output File: ./nda1_cdisc/B7451043_PK/adpp_s201_1_i Date of Generation: 23SEP2019 (22:58)

Table 15-8. Statistical Summary of Plasma PF-07055087 (M2) PK Parameters, Protocol B7451043

Parameter, unit	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio[a]
	Probenecid 1000 mg BID + PF-04965842 200 mg SD Test	PF-04965842 200 mg SD Reference		
AUC_{inf}, ng hr/mL	2157	959.4	224.85	(207.95, 243.12)
AUC_{last}, ng hr/mL	2050	948.5	216.16	(198.59, 235.27)
C_{max}, ng/mL	218.2	162.1	134.60	(115.08, 157.44)

Source: Table 14.4.5.5.3
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20SEP2019 (01:23) Source Data: adpp Output
File: ./nda1_cdisc/B7451043_PK/adpp_s201_2_i Date of Generation: 23SEP2019 (22:58)

Table 15-9. Statistical Summary of Plasma PF-07054874 (M4) PK Parameters, Protocol B7451043

Parameter, unit	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio[a]
	Probenecid 1000 mg BID + PF-04965842 200 mg SD Test	PF-04965842 200 mg SD Reference		
AUC_{inf}, ng hr/mL	3756	1733	216.74	(190.82, 246.18)
AUC_{last}, ng hr/mL	3709	1719	215.80	(199.61, 233.31)
C_{max}, ng/mL	416.8	287.8	144.81	(117.47, 178.51)

Source: Table 14.4.5.5.4
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20SEP2019 (01:23) Source Data: adpp Output
File: ./nda1_cdisc/B7451043_PK/adpp_s201_3_i Date of Generation: 23SEP2019 (22:59)

Table 15-10. Statistical Summary of Plasma Active Moiety Unbound PK Parameters, Protocol B7451043

Parameter, unit	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio[a]
	Probenecid 1000 mg BID + PF-04965842 200 mg SD Test	PF-04965842 200 mg SD Reference		
$AUC_{inf,u}$, nM hr	11390	6881	165.54	(152.00, 180.29)
$AUC_{last,u}$, nM hr	11120	6739	164.98	(153.95, 176.81)
$C_{max,u}$, nM	1835	1410	130.13	(104.10, 162.65)

Source: Table 14.4.5.5.5
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20SEP2019 (01:23) Source Data: adpp Output File: ./nda1_cdisc/B7451043_PK/adpp_s201_4_i Date of Generation: 23SEP2019 (23:01)

PF-04965842 の単回投与後と反復投与後では，未変化体の PF-04965842 および 3 つの代謝物の PK プロファイルは同様であった。PF-04965842 200 mg の 1 日 1 回 4 日間投与後に PF-04965842 および PF-07054874（M4）の累積が認められ，累積係数（observed accumulation ratio：R_{ac}）はそれぞれ 1.537 および 1.322，定常状態での累積係数（observed steady-state accumulation ratio：R_{ss}）はそれぞれ 1.468 および 1.183，C_{max} の累積係数（observed accumulation ratio for C_{max}：$R_{ac,Cmax}$）はそれぞれ 1.565 および 1.342 であった。活性成分の R_{ac} は 1.309，$R_{ac,Cmax}$ は 1.367，R_{ss} は 1.165 であった。

15.2.3. 有効性の結果

本治験では有効性の評価は実施していない。

15.2.4. 安全性の結果

15.2.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 15-11（治験薬との因果関係を問わない有害事象）および Table 15-12（治験薬と関連がある有害事象）に示した。

Table 15-11. PF-04965842 Protocol B7451043
Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities

Number (%) of Subjects	PF-04965842 200 mg n (%)	Probenecid 1000 mg BID n (%)	Probenecid 1000 mg BID + PF-04965842 200 mg SD n (%)
Subjects evaluable for adverse events	12	12	12
Number of adverse events	17	3	12
Subjects with adverse events	6 (50.0)	2 (16.7)	5 (41.7)
Subjects with serious adverse events	0	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study (b)	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

Source: Table 14.3.1.2.1
Included all data collected since the first dose of study drug.
Adverse events were reported by treatment phases. Phase 1 was following PF-04965842 alone from period 1 day 1 to period 2 day 5. Phase 2 was following the multiple dose phase for Probenecid on period 3 day 1. Phase 3 was following the dosing with both PF-04965842 and Probenecid from period 3 day 2 to end of study.
Except for the number of adverse events subjects were counted only once per treatment phase in each row.
Serious adverse events - according to the investigator's assessment.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
(a) Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
(b) Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01AUG2019 (02:45) Source Data: adae Output
File: ./nda1_cdisc/B7451043/adae_s010_i Date of Generation: 07AUG2019 (03:29)

Table 15-12. PF-04965842 Protocol B7451043
Treatment-Emergent Adverse Events - Treatment-Related

Number (%) of Subjects	PF-04965842 200 mg n (%)	Probenecid 1000 mg BID n (%)	Probenecid 1000 mg BID + PF-04965842 200 mg SD n (%)
Subjects evaluable for adverse events	12	12	12
Number of adverse events	7	2	8
Subjects with adverse events	2 (16.7)	2 (16.7)	4 (33.3)
Subjects with serious adverse events	0	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue study (b)	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

Source: Table 14.3.1.3.1
Included all data collected since the first dose of study drug.
Adverse events were reported by treatment phases. Phase 1 was following PF-04965842 alone from period 1 day 1 to period 2 day 5. Phase 2 was following the multiple dose phase for Probenecid on period 3 day 1. Phase 3 was following the dosing with both PF-04965842 and Probenecid from period 3 day 2 to end of study.
Except for the number of adverse events subjects were counted only once per treatment phase in each row.
Serious adverse events - according to the investigator's assessment.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
(a) Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
(b) Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01AUG2019 (02:45) Source Data: adae Output File: ./nda1_cdisc/B7451043/adae_s011_i Date of Generation: 07AUG2019 (03:32)

本治験では，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による治験薬の投与中止，有害事象による治験薬の減量または一時中止はいずれも認められなかった。

すべての有害事象は軽度と判断され，有害事象の約半数は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

Treatment Phase 1 および Treatment Phase 3 では, Treatment Phase 2 よりも多くの被験者で有害事象が認められた（Treatment Phase の定義については Table 15-2 を参照）。治験薬と関連がある有害事象の発現例数は，Treatment Phase 1，Treatment Phase 2 および Treatment Phase 3 でおおむね同様であった。

15.2.4.2. 死亡[a]

本治験では死亡例は認められなかった。

15.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

15.2.4.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

15.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査[b]

臨床的に意味があると判断された臨床検査値異常，バイタルサインまたは心電図所見は認められなかった。

15.3. 結論[c]

- 本治験の PK の結果から，プロベネシドの併用投与によって PF-049658442 および 3 つの代謝物の曝露量（AUC_{inf}）が増加し，増加率は PF-049658442 では 28%，PF-06471658（M1）では 77%，PF-07055087（M2）では 125%，PF-07054874（M4）では 117%であった。また，プロベネシドの併用投与によって活性成分の曝露量（$AUC_{inf,u}$）は 66%増加した。

- PF-04965842 の単回投与後と反復投与後では，未変化体の PF-04965842 および 3 つの代謝物の PK プロファイルは同様であった。PF-04965842 200 mg の 1 日 1 回 4 日間投与後に PF-04965842 および PF-07054874（M4）の累積が認められ，R_{ac} はそれぞれ 1.537 および 1.322，R_{ss} はそれぞれ 1.468 および 1.183，$R_{ac,Cmax}$ はそれぞれ 1.565 および 1.342 であった。活性成分の R_{ac} は 1.309，$R_{ac,Cmax}$ は 1.367，R_{ss} は 1.165 であった。

- 健康被験者では，PF-04965842 200 mg の単回投与および反復投与，プロベネシド 1000 mg 1 日 2 回の単剤反復投与ならびにプロベネシド 1000 mg 1 日 2 回投与と PF-04965842 200 mg 単回投与の併用は，おおむね安全であり，良好な忍容性を示した。

[a] 総括報告書本文 12.3.1.1 項から補足

[b] 総括報告書本文 12.4.2 項および 12.5 項から補足

[c] 総括報告書本文 13 項から補足

16. B7451027 試験（5.3.4.1.1，参考資料）

治験の標題：健康被験者を対象に PF-04965842 単回投与の QTc 間隔に対する影響を評価する無作為化，プラセボおよび実薬対照，クロスオーバー，第 1 相試験

16.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（ベルギー）

治験期間：2018 年 7 月 2 日～2018 年 10 月 1 日

開発段階：第 1 相

16.1.1. 目的

Table 16-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7451027

種類	目的	評価項目
主要		
安全性	健康被験者を対象に PF-04965842 600 mg を単回投与したときに，プラセボと比較し，治療濃度を上回る PF-04965842 は QTc 間隔に影響を及ぼさないことを実証する。	線形混合効果モデルに基づく PF-04965842 濃度－QTc 関係
副次		
安全性	健康被験者を対象に PF-04965842 600 mg を単回投与したときに，プラセボと比較し，治療濃度の PF-04965842 は QTc 間隔に影響を及ぼさないことを実証する。	線形混合効果モデルに基づく PF-04965842 濃度－QTc 関係
安全性	本試験の感度を検証するために，モキシフロキサシン 400 mg の QTc 間隔に対する影響を既知のモキシフロキサシンの T_{max}（投与後 3 時間）においてプラセボと比較する。	既知のモキシフロキサシンの T_{max}（投与後 3 時間）を含む各測定時点における，モキシフロキサシンとプラセボの QTc 間隔の平均値の差

16.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康成人被験者 36 例を対象とした単回投与，無作為化，3 剤 3 期クロスオーバー，治験依頼者非盲検，プラセボおよび実薬対照，第 1 相試験であった。本治験では PF-04965842 600 mg，プラセボおよびモキシフロキサシン 400 mg の 3 剤をクロスオーバー法で投与した。PF-04965842 およびプラセボへの割り付け情報は，被験者，治験責任医師およびファイザー社治験実施医療機関（Pfizer Clinical Research Unit：PCRU）のスタッフ（薬剤師を除く）に対しては盲検化することとしたが，治験依頼者に対しては非盲検とした。モキシフロキサシンは非盲検下で投与した。3 回の各投与期の間には，5 日間以上の休薬期間を設けた。

16.1.3. 診断および主な組み入れ基準

16.1.3.1. 選択基準

年齢が 18～55 歳であり，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2 かつ体重 50 kg（110 lbs）超の，健康な妊娠可能性のない女性被験者および健康な男性被験者を本治験への組み入れに適格とみなした。

16.1.3.2. 除外基準[a]

以下に主な除外基準を示した。

- 臨床的に重大な血液学的疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，消化器疾患，心血管疾患，肝疾患，精神疾患，神経疾患またはアレルギー疾患の徴候または既往を有する者。
- 臨床的に重大な皮膚病変の徴候もしくは既往を有するか，または身体学的検査で明らかな発疹が認められた者。
- モキシフロキサシンを含むキノロン系抗生物質に対する過敏症，アレルギー，重度の副作用または不耐性の既往を有する者。
- モキシフロキサシンを投与すると安全性リスクが増加すると考えられる者。
- 電気的収縮時間と対応する心電図上の Q 波から T 波の終了までの時間［time from electrocardiogram (ECG) Q wave to the end of the T wave corresponding to electrical systole：QT］の延長またはトルサード・ド・ポアンツの自己申告による既往またはリスク因子，先天性難聴，突然死の家族歴および QT 延長症候群の家族歴を有する者。
- 過去に PF-04965842 を用いる治験に参加したことが判明している者。
- 薬物の吸収に影響を及ぼし得る健康状態の者。
- 最近他の治験薬を投与され，その投与時期が本治験の初回投与前 30 日以内または他の治験薬の 5 半減期以内のいずれか長い方に該当する者。
- スクリーニング時に仰臥位で 5 分間以上安静後に血圧を測定し，仰臥位収縮期血圧が 90 mmHg 未満もしくは 140 mmHg 以上，または仰臥位拡張期血圧が 50 mmHg 未満もしくは 90 mmHg 以上の者。
- スクリーニング時に仰臥位で 12 誘導心電図を評価したとき，Fridericia 法の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔［QT interval corrected for heart rate (QTc) based on the Fridericia's correction formula：QTcF］が 450 msec を上回るか，または心室の脱分極と対応する心電図上の Q 波から S 波の終了までの時間（time from ECG Q wave to the end of the S wave：QRS）が 120 msec を上回る者。

[a] 総括報告書本文 9.3.2 項から補足

- スクリーニング時に下記の臨床検査値異常のいずれかを示した者。
  - ✓ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）もしくはアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）が基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 1.5 倍以上
  - ✓ 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以上（ジルベール症候群の既往を有する場合は直接ビリルビンが ULN を上回る
- 処方薬または非処方薬ならびに栄養補助食品を使用し，その使用時期が本治験の初回投与前 7 日以内またはそれらの薬剤等の 5 半減期以内のいずれか長い方に該当する者。

16.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

16.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 16-2 に示した。

Table 16-2. Investigational Product Description, Protocol B7451027

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-04965842 100 mg round white film coated tablet (DC)	GR-SDM	17-003141	100 mg	Tablet
Placebo for PF-04965842 round white film coated tablet (9 mm)	GR-SDM	17-003139	0 mg	Tablet

16.1.4.2. 用法および用量

投与前夜から被験者に 10 時間以上絶食させた後に，治験薬（PF-04965842 およびプラセボ）を投与した。最初の投与期は午前 8 時（±2 時間）に治験薬を投与し，その後の投与期は被験者ごとに最初の投与期と同時刻（±15 分）に治験薬を投与することとした。

治験実施医療機関のスタッフは，各投与期に約 240 mL の室温の水で被験者に治験薬を服用させた。被験者は，服用前に手でいじったり噛んだりせずに，治験薬をそのまま服用した。

16.1.4.3. 投与期間

3 回の各投与期の第 1 日に治験薬を単回経口投与した。

16.1.5. 評価項目

16.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬物動態の評価項目

被験者に PF-04965842 またはプラセボを投与したすべての投与期は，投与前，投与後 0.25，0.5，1，2，3，6，12 および 24 時間に被験者から各 3 mL 採血し，1 mL 以上の薬物動態（pharmacokinetic：PK）解析用血漿を得た。採血の際にはエチレンジアミン四酢酸二カリウム塩（dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid：K_2EDTA）を含む，適切にラベルを貼付した採血管を使用した。

被験者に非盲検下でモキシフロキサシンを投与したすべての投与期では，モキシフロキサシンの血漿中濃度を測定する可能性があるため，被験者から採血して血液検体を保管した。採血は臨床検査マニュアルに記載された指示に従って，適切にラベルを貼付した採血管を使用し，投与前，投与後 0.25，0.5，1，2，3，6，12 および 24 時間に被験者から各 4 mL 採血した。本治験でモキシフロキサシンが実薬対照として機能しなかった場合には，これらの血液検体を解析し，予測した曝露量が得られたか否かを確認することとした。

該当する各投与期の各被験者の血漿中濃度－時間データから，ノンコンパートメント解析法を使用して，Table 16-3 に示した PF-04965842 の血漿中 PK パラメータを算出した。測定値が定量下限値を下回った検体では，PF-04965842 濃度を 0 ng/mL とみなして解析した。PK 解析は実際の検体採取時間に基づいて実施した。

Table 16-3. Pharmacokinetic Parameters Determined, Protocol B7451027

Parameter	Definition	Method of Determination
C_{max}	Maximum observed concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
AUC_{24}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to 24 hours post dose.	Linear/Log trapezoidal method

Pharmacokinetic parameter values were calculated using an internally validated software system, eNCA (version 2.2.4).

ファーマコゲノミクスの評価項目

ヒト肝細胞を用いた PF-04965842 の代謝反応に関与するシトクロム P450（cytochrome P450：CYP）分子種を特定する in vitro 試験から，各 CYP 分子種によって PF-04965842 が代謝される割合（fraction metabolized：fm）は，CYP2C19 が 0.53，CYP2C9 が 0.30，CYP3A4 が 0.11，CYP2B6 が 0.07 であることが示されている。そのため，CYP2C9 および CYP2C19 遺伝子の変異は PF-04965842 の代謝および PK に影響を及ぼす可能性が考えられた。CYP2C9 および CYP2C19 の遺伝子型解析のため，投与期 1 のみ，第-1 日に全血検体 4 mL を採取した。

16.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象，重篤な有害事象，安全性に関する臨床検査値，12 誘導心電図，バイタルサイン（脈拍数および血圧），身体学的検査結果を評価した。

16.1.6. 統計解析方法

16.1.6.1. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団：本治験への組み入れ後に PF-04965842 の投与を受け，PF-04965842 の血漿中濃度が 1 回以上測定されたすべての被験者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：本治験への組み入れ後に PF-04965842 の投与を受け，評価対象の PF-04965842 の PK パラメータが 1 つ以上算出されたすべての被験者と定義した。

薬物濃度－QTc 解析対象集団：無作為割り付け後に PF-04965842 またはプラセボの投与を受け，1 つ以上の投与期に，時間を一致させた投与後の QT 間隔および血漿中 PF-04965842 濃度のデータが 1 対以上測定されたすべての被験者と定義した。

安全性解析対象集団：1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義した。

心電図解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，1 つ以上の投与期に，投与後の心電図が 1 回以上評価されたすべての被験者と定義した。得られたデータによって，心電図パラメータの種類ごとに解析対象集団の被験者数が異なる場合がある。

16.1.6.2. 統計解析

16.1.6.2.1. 薬物動態の解析

要約統計量の算出，中央値および平均値の推移を図示する場合は規定された PK 検体採取時間を使用した。各被験者の血漿中濃度の推移を図示する場合は実際の PK 検体採取時間を使用した。

16.1.6.2.2. 薬物動態／薬力学モデリング

プラセボ投与後の血漿中 PF-04965842 濃度は 0 ng/mL とした。

本治験では事前に規定した線形混合効果（linear mixed effects：LME）モデルを用いて，血漿中 PF-04965842 濃度と QTc 間隔のベースライン時からの変化量（change from baseline in QTc：ΔQTc）の関係を検討した。QTcF 間隔のベースライン時からの変化量（change from baseline in QTcF：ΔQTcF）を従属変数とした。

想定される PF-04965842 の治療濃度および治療濃度を上回る濃度で，QTc 間隔のプラセボに対して補正したベースライン時からの変化量（placebo-corrected change from baseline in QTcF：ΔΔQTcF）の平均値をモデルから推定し，その両側 90%信頼区間（confidence interval：CI）も算出した。本治験で最終的に確立した薬物濃度－ΔQTc モデルから，臨床用量投与時の最大曝露量［治療濃度を上回る最高血漿中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）］で推定されたΔΔQTc の両側 90% CI 上限が 10 msec 未満であった場合は，PF-04965842 は QTc 間隔に影響を及ぼさないと結論することとした。

その後，健康被験者を対象に第 3 相試験用錠剤を用いたフルコナゾールと併用投与する薬物相互作用試験（B7451017 試験）で得られた下記の情報に基づき，治療濃度を上回る濃度を更新した。

- 健康被験者において，フルコナゾールとの併用投与で PF-04965842 200 mg を 1 日 1 回投与したときの C_{max} は，2137 ng/mL と推定された。

- 過去に健康被験者（第 1 相試験）およびアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）患者（第 2 相試験）のデータを用いた母集団 PK 解析の結果から，健康被験者と比較して AD 患者では PF-04965842 の曝露量が 1.29 倍に増加することが示された。

- AD 患者において，フルコナゾールとの併用投与で，PF-04965842 200 mg を 1 日 1 回投与したときの C_{max} は 2757 ng/mL（2137 × 1.29 = 2757）と予測され，中等症から重症の AD 患者での治療濃度を上回る曝露量をこの値に更新することとした。

16.1.6.2.3. 安全性の解析

治験依頼者の報告基準に従い，安全性評価項目を記載および要約した。

16.2. 試験結果

16.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 16-4 に示した。合計 36 例の健康男性被験者を二重盲検下の各投与順序に 6 例ずつ割り付けた。全例が治験薬の投与を受け，本治験を完了した。

全 36 例が男性であり，そのうち 31 例（86.1%）は白人であった。年齢の中央値は 33 歳（範囲 19～55 歳）であり，BMI の中央値は 25.70 kg/m^2（範囲 18.0～30.5 kg/m^2）であった。

Table 16-4. Participant Disposition and Evaluation, Protocol B7451027

Number (%) of Participants	Sequence 1 (N=6)	Sequence 2 (N=6)	Sequence 3 (N=6)	Sequence 4 (N=6)	Sequence 5 (N=6)	Sequence 6 (N=6)
Assigned to study treatment	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Treated	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Disposition Phase: Double Blind Treatment						
Discontinued	0	0	0	0	0	0
Completed	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)

Sequence 1: PF-04965842 600 mg tablet → Moxifloxacin 400 mg tablet → Placebo 0 mg tablet
Sequence 2: PF-04965842 600 mg tablet → Placebo 0 mg tablet → Moxifloxacin 400 mg tablet
Sequence 3: Moxifloxacin 400 mg tablet → PF-04965842 600 mg tablet → Placebo 0 mg tablet
Sequence 4: Moxifloxacin 400 mg tablet → Placebo 0 mg tablet → PF-04965842 600 mg tablet
Sequence 5: Placebo 0 mg tablet → PF-04965842 600 mg tablet → Moxifloxacin 400 mg tablet
Sequence 6: Placebo 0 mg tablet → Moxifloxacin 400 mg tablet → PF-04965842 600 mg tablet
N was defined as number of participants evaluable for analysis.

16.2.2. 薬物動態の結果

PF-04965842 の PK パラメータの要約を Table 16-5 に示した。C_{max} の幾何平均値は 1891 ng/mL，T_{max} の中央値は投与後 3.00 時間であった。0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to 24 hours post dose：AUC_{24}）の幾何平均値は 10,420 ng•hr/mL であった。AUC_{24} および C_{max} の変動係数（それぞれ 76%および 62%）に基づき，PF-04965842 曝露量の被験者間変動は中程度であった。

Table 16-5. Descriptive Summary of Plasma PF-04965842 PK Parameter Values, Protocol B7451027

Parameter (units)	Parameter Summary Statistics[a]
	PF-04965842 600 mg
N	36
AUC_{24} (ng•hr/mL)	10420 (76)
C_{max} (ng/mL)	1891 (62)
T_{max} (hr)	3.00 (0.550-6.00)

PK parameters were defined in Table 16-3.
N was defined as number of participants.
a. Geometric mean (geometric %CV) for AUC_{24} and C_{max}; median (range) for T_{max}.

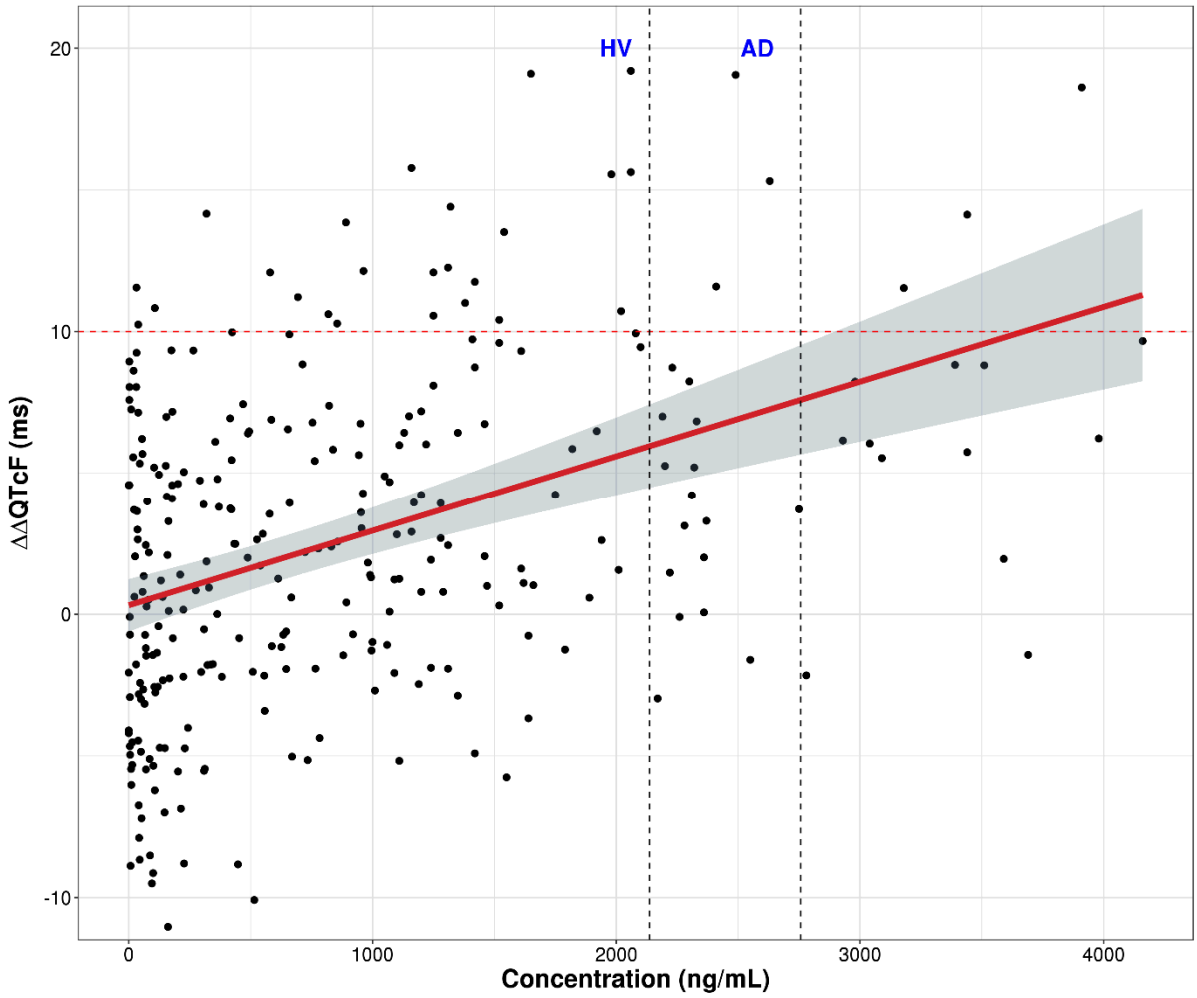
16.2.3. 薬力学またはその他の評価項目の結果

16.2.3.1. 薬物動態／薬力学モデリング

LME モデルを用いて， 評価対象の PF-04965842 の濃度範囲でのΔΔQTcF の平均値とその両側 90% CI を推定した。AD 患者では，治療濃度を上回る最高濃度（2757 ng/mL）でのΔΔQTcF の平均値は 7.59 msec（90% CI : 5.66, 9.52）と推定され，90% CI 上限は 10 msec 未満であった。また，治療濃度（更新後の値）でのΔΔQTcF の平均値は 3.87 msec（90% CI : 2.90, 4.84）と推定された。一方，健康被験者では，治療濃度を上回る濃度でのΔΔQTcF の平均値は 5.95 msec（90% CI : 4.48, 7.43），治療濃度でのΔΔQTcF の平均値は 3.07 msec（90% CI : 2.23, 3.91）と推定された。ΔΔQTcF の平均値の 90% CI 上限が 10 msec の閾値を上回る最低濃度は，2898 ng/mL であった。

評価した濃度範囲でモデルを用いて予測したΔΔQTcF の平均値とその 90% CI を Figure 16-1 に示した。評価対象とする濃度でのモデルの予測値を Table 16-6 に示した。

Figure 16-1. Model-Predicted ΔΔQTcF Across the Evaluable Concentration Range Overlaid With Projected Supra-therapeutic Concentrations (Dashed Lines), Protocol B7451027



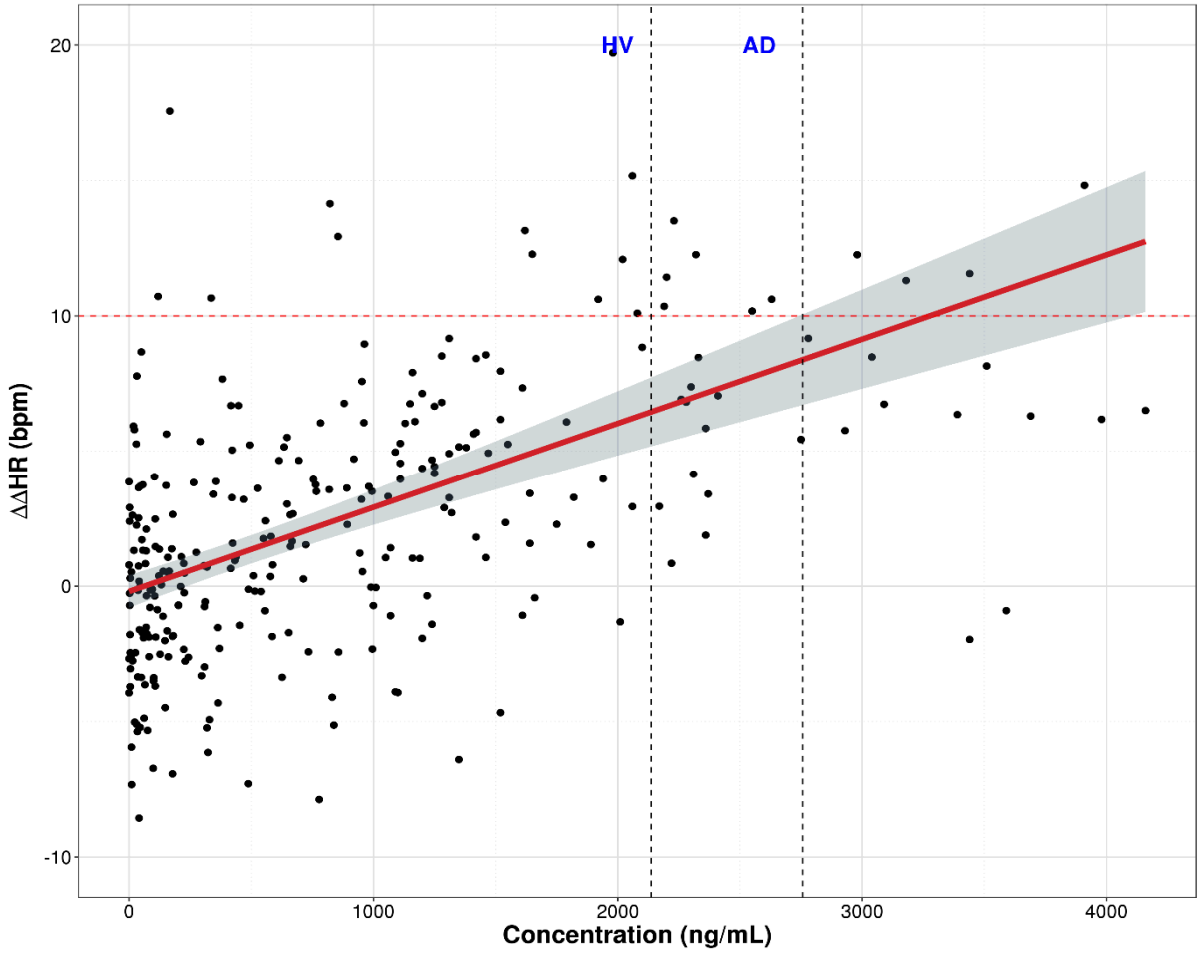
Red solid line corresponds to the predicted mean ΔΔQTcF across the studied concentration range and grey area corresponds to the associated 90% CIs. Specific concentrations of interest are highlighted with vertical dashed lines (see Table 16-6). HV represents healthy volunteers and AD represents atopic dermatitis patients. Black dots represent individual observations.

Table 16-6. Model-Predicted Mean ΔΔQTcF and ΔΔHR Along With the Associated 90% CIs Across Specific Supra-therapeutic Concentrations of Interest, Protocol B7451027

	Concentration (ng/mL)	Mean ΔΔQTcF (90% CI) (msec)	Mean ΔΔHR (90% CI) (bpm)
Supra-therapeutic concentration in healthy volunteers	2137	5.95 (4.48, 7.43)	6.45 (5.18, 7.73)
Supra-therapeutic concentration in atopic dermatitis patients	2757	7.59 (5.66, 9.52)	8.38 (6.71, 10.06)

同一の手順により，血漿中 PF-04965842 濃度と心拍数のベースライン時からの変化量（change from baseline in heart rate：ΔHR）の関係を検討した。また，QTc 間隔の場合と同様に，評価した濃度範囲で LME モデルを用いて，心拍数のプラセボに対して補正したベースライン時からの変化量（placebo-corrected change from baseline in heart rate：ΔΔHR）の平均値とその 90% CI を推定した。AD 患者では，治療濃度を上回る濃度（更新後の値，2757 ng/mL）でのΔΔHR の平均値は 8.38 bpm（90% CI：6.71, 10.06）と推定された。また，治療濃度でのΔΔHR の平均値は 4.00 bpm（90% CI：3.18, 4.81）と推定された。一方，健康被験者では，治療濃度を上回る濃度でのΔΔHR の平均値は 6.45 bpm（90% CI：5.18, 7.73），治療濃度でのΔΔHR の平均値は 3.06 bpm（90% CI：2.39, 3.72）と推定された。評価した濃度範囲でモデルを用いて予測したΔΔHR の平均値とその 90% CI を Figure 16-2 に示した。

Figure 16-2. Model-Predicted ΔΔHR Across the Evaluable Concentration Range Overlaid With Projected Supra-therapeutic Concentrations (Dashed Lines), Protocol B7451027



Red solid line corresponds to the predicted mean ΔΔHR across the studied concentration range and grey area corresponds to the associated 90% CIs. Specific concentrations of interest are highlighted with vertical dashed lines (see Table 16-6). HV represents healthy volunteers and AD represents atopic dermatitis patients. Black dots represent individual observations.

16.2.3.2. ファーマコゲノミクスの結果

各被験者について，CYP2C19 および CYP2C9 の遺伝子型解析を行った。CYP2C19 の遺伝子型解析の結果から，17 例の遺伝子型は*1/*1 であり，Extensive Metabolizer（EM）であると予測された。9 例の遺伝子型は*1/*17 であり，Rapid Metabolizer（RM）に分類された。2 例の遺伝子型は*17/*17 であり，Ultra-rapid Metabolizer（UM）に分類された。7 例の遺伝子型は*1/*2 であり，Intermediate Metabolizer（IM）に分類された。1 例の遺伝子型は*2/*17 であり，IM に分類された。Poor Metabolizer（PM）に該当する者はいなかった。CYP2C9 の遺伝子型解析の結果から，9 例の遺伝子型はヘテロ接合性の*1/*2，2 例の遺伝子型は*1/*3 であり，いずれも IM であると予測された。1 例の遺伝子型は*3/*3 であり，PM に分類された。その他の 24 例の遺伝子型は野生型の*1/*1 であり，EM であると予測された。

16.2.4. 有効性の結果

本治験では有効性の評価は実施していない。

16.2.5. 安全性の結果

16.2.5.1. 有害事象

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の治験薬別の要約を Table 16-7 に示した。試験期間中に死亡，重篤な有害事象，有害事象による試験中止または治験薬の投与中止，有害事象による治験薬の投与の一時中止または減量，投与過誤は認められなかった。

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の件数は，PF-04965842 600 mg の投与時に，モキシフロキサシン 400 mg およびプラセボの投与時よりも多く認められた。重度の有害事象は認められなかった。

Table 16-7. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events, All Causalities (Treatment-Related), Protocol B7451027

Number of Participants	PF-04965842 600 mg	Moxifloxacin 400 mg	Placebo
Participants evaluable for AEs	36 (36)	36 (36)	36 (36)
Number of AEs	48 (32)	14 (7)	18 (8)
Participants with AEs	23 (18)	10 (5)	12 (6)
Participants with SAEs	0	0	0
Participants with severe AEs	0	0	0
Participants discontinued from study due to AEs[a]	0	0	0
Participants discontinued study drug due to AEs and continued study[b]	0	0	0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	0	0	0

Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of AEs participants were counted only once per treatment in each row.
SAEs - according to the investigator's assessment. MedDRA version 21.1 coding dictionary applied.

a. Participants who had an AE record that indicated that the AE caused the participant to be discontinued from the study.
b. Participants who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the participant to be discontinued from study.

PF-04965842 600 mg 投与時に，モキシフロキサシン 400 mg およびプラセボの投与時よりも有害事象の報告件数が多く認められた。こうした差異が生じた原因は，主に PF-04965842 600 mg 投与時の悪心，下痢および頭痛の発現頻度が，モキシフロキサシン 400 mg およびプラセボの投与時よりも高かったためであった。有害事象の大部分は軽度であった。PF-04965842 600 mg 投与時に報告された 4 例の悪心および 3 例の頭痛は中等度であった。

16.2.5.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

16.2.5.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

16.2.5.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

16.2.5.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

PF-04965842，モキシフロキサシンおよびプラセボの投与時に，それぞれ 4 例，2 例および 1 例で臨床検査値異常が認められた。PF-04965842 投与時に認められた血小板数の低値は，治験責任医師により治験薬と関連のない有害事象（検査結果偽陽性）として報告され，治験責任医師は本事象を偽性血小板減少症であると判断した。

身体学的検査，バイタルサイン測定値および心電図データには，臨床的に意味のある所見は認められなかった。

心電図

時間を一致させたモキシフロキサシン 400 mg 投与時とプラセボ投与時の QTcF 間隔の平均値の差は 2.00～14.83 msec の範囲であり，その差が最大となった時点は第 1 日の投与後 2 時間であった。既知のモキシフロキサシンの T_{max}（投与後 3 時間）では，モキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の QTcF 間隔の平均値の差の両側 90% CI 下限は 5 msec を上回っており，本試験では QTc 間隔の延長を検出するために十分な感度を有していると考えられた。

心拍数，PR 間隔および QRS 間隔の心電図パラメータに対し，PF-04965842 は臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。QTcF 間隔のベースライン時からの変化量について，PF-04965842 600 mg 投与時とプラセボ投与時の平均値の差は 0.07～5.21 msec の範囲であり，その差が最大となった時点は第 1 日の投与後 3 時間であった。心拍数のベースライン時からの変化量について，PF-04965842 600 mg 投与時とプラセボ投与時の平均値の差は-1.04～4.94 bpm の範囲であった。

いずれの治験薬の投与後でも，QTcF 間隔または QTcB 間隔の最大値が 480 msec を上回った被験者はおらず, QTcF 間隔または QTcB 間隔のベースライン時からの増加量が 60 msec を上回った被験者はいなかった。

16.3. 結論

- 薬物濃度－QTc モデリングの結果から，PF-04965842 600 mg の単回投与後に血漿中 PF-04965842 濃度が上昇するに伴って，QTc 間隔および心拍数が増加した。

- 薬物濃度－QTc モデリングの結果から，AD 患者では PF-04965842 の治療濃度を上回る濃度と想定される 2757 ng/mL で予測されたΔΔQTcF の 90% CI 上限は 10 msec 未満であり，PF-04965842 は QTc 間隔に対して臨床的に－のある影響を及ぼさないことが示された。AD 患者では，治療濃度を上回る濃度でのΔΔQTcF の平均値は 7.59 msec（90% CI：5.66, 9.52）と推定され，治療濃度でのΔΔQTcF の平均値は 3.87 msec（90% CI：2.90, 4.84）と推定された。健康被験者では，治療濃度を上回る濃度でのΔΔQTcF の平均値は 5.95 msec（90% CI：4.48, 7.43）と推定され，治療濃度でのΔΔQTcF の平均値は 3.07 msec（90% CI：2.23, 3.91）と推定された。なお，今後利用可能なデータが増加するのに伴い，治療用量を上回る濃度の再評価を継続する予定である。

- 薬物濃度－心拍数モデリングの結果から，PF-04965842 は心拍数の変化量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが確認された。AD 患者では，治療濃度を上回る濃度でのΔΔHR の平均値は 8.38 bpm（90% CI：6.71, 10.06）と推定され，治療濃度でのΔΔHR の平均値は 4.00 bpm（90% CI：3.18, 4.81）と推定された。健康被験者では，治療濃度を上回る濃度でのΔΔHR の平均値は 6.45 bpm（90% CI：5.18, 7.73）と推定され，治療濃度でのΔΔHR の平均値は 3.06 bpm（90% CI：2.39, 3.72）と推定された。

- 既知のモキシフロキサシンの T_{max}（投与後 3 時間）では，モキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の QTcF 間隔の平均値の差の両側 90% CI 下限は 5 msec を上回っており，本試験は十分な検出感度を有していると考えられた。

- PF-04965842 の PK プロファイルから，PF-04965842 は速やかに吸収および排泄され，曝露量の被験者間変動は中程度であることが示された。

- QTc 間隔，心拍数，PR 間隔および QRS 間隔の心電図パラメータに対し，PF-04965842 は臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

- 健康被験者では概して PF-04965842 600 mg は安全であり，良好な忍容性を示した。

17. B7451006 試験（5.3.5.1.1，評価資料）

治験の標題：中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に 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

17.1. 試験概要

治験実施施設：米国（32 施設），オーストラリア（8 施設），カナダ（11 施設），ドイツ（3 施設），ハンガリー（4 施設）

治験期間：2016 年 4 月 15 日～2017 年 4 月 4 日

開発段階：後期第 2 相

17.1.1. 目的

主要目的：中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）患者を対象に，医師による全般重症度評価（investigator's global assessment：IGA）に基づいて，プラセボに対する 4 用量（10，30，100 および 200 mg，1 日 1 回投与）の PF-04965842 の有効性を評価する。

副次目的：

- 中等症から重症の成人 AD 患者を対象として，その他の有効性評価項目および患者報告アウトカム（patient reported outcome：PRO）に対する PF-04965842 の経時的な効果を評価する。
- 中等症から重症の成人 AD 患者を対象として, PF-04965842 の安全性および忍容性を経時的に評価する。

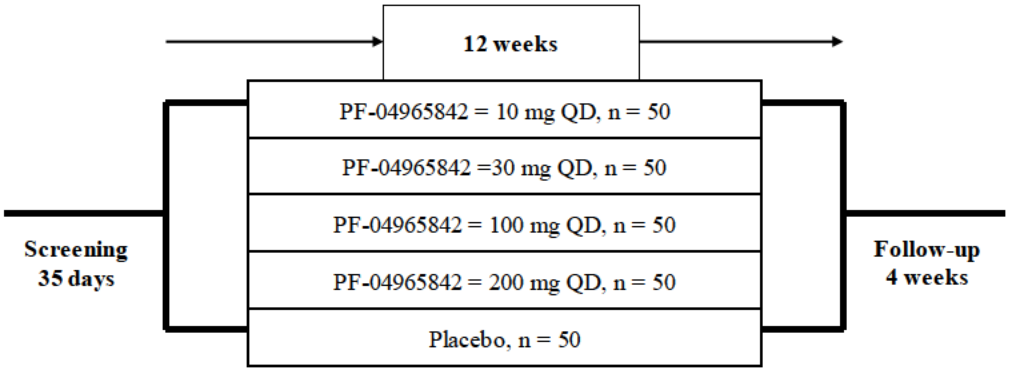
探索的目的：

- 薬力学（pharmacodynamics：PD）バイオマーカーおよび疾患関連バイオマーカーを経時的に評価する。
- PF-04965842 を 12 週間投与したときの薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価する。

17.1.2. 治験デザイン

治験デザインの概要を Figure 17-1 に示した。本治験は，多施設共同，無作為化，二重盲検，5 群，並行群間比較，後期第 2 相試験であり，中等症から重症の AD 患者約 250 例（各群約 40 例として合計約 200 例が本治験を完了すると想定）の組み入れを計画した。また，本治験は約 60 施設で実施する計画であった。治験薬初回投与前の 35 日以内にスクリーニングを実施し，被験者が選択基準を満たしていることを確認した。その後，被験者を 4 つの PF-04965842 投与群またはプラセボ群のいずれかに 1:1:1:1:1 の比で無作為に割り付けた。治験責任医師，被験者および治験依頼者の治験チームに対し，投与群の割り付け情報を盲検化した。12 週間の二重盲検投与期間の後に，4 週間の追跡調査期間を設けた。

Figure 17-1. Study Design Schematic, Protocol B7451006



Abbreviations: n = number of subjects; QD = once daily.

17.1.3. 診断および主な組み入れ基準

下記の選択基準をすべて満たす者を本治験への組み入れに適格とみなした。

- 同意取得時点で 18～75 歳の男性または女性。
- 第 1 日の 1 年以上前に慢性 AD（別名：アトピー性湿疹）と臨床的に診断された。
- スクリーニング来院時に Hanifin と Rajka の診断基準に基づき AD に罹患していることが確認された。
- 治験薬初回投与前の 12 ヵ月間以内に 4 週間以上の外用剤治療で効果不十分であるか，または外用剤治療が（重要な副作用や安全性上のリスク等のために）医学的に不適切であった。
- 中等症から重症の AD［スクリーニングおよびベースライン来院時に，AD に罹患した面積の体表面積（body surface area : BSA）に対する割合が 10%以上，IGA が 3 以上，Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアが 12 以上］。

17.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

17.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 17-1 に示した。

Table 17-1. Investigational Product Description, Protocol B7451006

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/ Potency	Dosage Form
Placebo for PF-04965842 Round White Film Coated Tablet	GR-SDM	15-005674	0 mg	Tablet
PF-04965842 10 mg Round White Film Coated Tablet	GR-SDM	15-006438	10 mg	Tablet
PF-04965842 50 mg Round White Film Coated Tablet	GR-SDM	15-006036	50 mg	Tablet
Placebo for PF-04965842 Round White Film Coated Tablet	GR-SDM	15-006538	0 mg	Tablet
PF-04965842 10 mg Round White Film Coated Tablet	GR-SDM	15-007672	10 mg	Tablet
PF-04965842 50 mg Round White Film Coated Tablet	GR-SDM	15-007673	50 mg	Tablet
PF-04965842 50 mg Round White Film Coated Tablet	GR-SDM	16-000258	50 mg	Tablet
Placebo for PF-04965842 Round White Film Coated Tablet	GR-SDM	16-001966	0 mg	Tablet
PF-04965842 10 mg Round White Film Coated Tablet	GR-SDM	16-002042	10 mg	Tablet
PF-04965842 50 mg Round White Film Coated Tablet	GR-SDM	16-002043	50 mg	Tablet

17.1.4.2. 用法および用量

Figure 17-1 に示したように，被験者を 4 つの PF-04965842 投与群（10，30，100 または 200 mg，1 日 1 回）またはプラセボのいずれかに無作為に割り付けた。盲検化された PF-04965842 およびプラセボは，錠剤として提供された。被験者には治験薬を可能な限り朝食後に服用するよう推奨したが，治験来院当日は自宅で服用せずに来院時に服用するよう指示した。

17.1.4.3. 投与期間

被験者は治験薬を 1 日 1 回 12 週間服用した。

17.1.5. 評価項目

17.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

PRO 評価

本治験の PRO の副次評価項目を以下に記した。いずれも第 1 日の投与前の各評価スコアをベースライン値と定義した。

- 各時点でのそう痒 Numerical Rating Scale（NRS）スコアのベースライン時からの変化量
- 各時点での AD に対する患者による全般的評価（Patient Global Assessment：PtGA）の結果が「消失」（スコア 0）または「ほぼ消失」（スコア 1）と判定され，かつ PtGA スコアがベースライン時から 2 段階以上改善した被験者の割合
- 各時点での Dermatology Life Quality Index（DLQI）のベースライン時からの変化量
- 各時点での Patient Oriented Eczema Measure（POEM）のベースライン時からの変化量
- 各時点での Hospital and Anxiety Depression Scale（HADS）のベースライン時からの変化量

本治験の PRO の探索的評価項目は，各時点での Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis（PSAAD）スコアのベースライン時からの変化量であった（第 1 日の投与前の平均スコアをベースライン値と定義した）。PSAAD のデータについては別途解析し，報告する。

横目盛の NRS を用いて，AD によるそう痒の重症度を評価した。被験者に，「かゆみなし」（0）から「想像できる限り最悪のかゆみ」（10）までのそう痒 NRS を用いて，過去 24 時間にわたる AD により発現した最悪のかゆみについて評価するよう依頼した。また，横目盛の NRS を用いて，AD によるそう痒の頻度を評価した。被験者に，「全く／かゆみはなかった」（0）から「常に／継続してかゆみがあった」（10）までのそう痒 NRS を用いて，過去 24 時間にわたる AD によるかゆみの頻度について評価するように依頼した。

PtGA では被験者に，ある時点の皮膚疾患全般について 1 項目で 5 段階評価するよう依頼した。PtGA でも IGA と同じグレード分類を用いて評価した。

DLQI は，被験者の健康関連の quality of life（QOL）（「日常活動」，「人間関係」，「症状および感情」，「余暇活動」，「仕事および学校生活」および「治療」）を評価する，10 項目からなる一般的な皮膚科学関連の質問票である。DLQI スコアの最小重要差は，ベースライン時からの 2～5 ポイントの変化量とされている。

POEM は，過去 1 週間の AD の影響を評価する際に用いられる，7 項目の PRO 尺度である。HADS は，過去 1 週間にわたる不安およびうつの状態の評価に用いられる 14 項目の PRO 尺度である。

薬物動態

本治験の PK の探索的評価項目は，PF-04965842 の血漿中濃度であった。採血は第 43 日および第 85 日の投与前 2 時間（± 30 分），第 15，29，43，57 および 85 日の投与前，第 43 日の投与後 0.5 時間（± 15 分）ならびに第 85 日の投与後 1，2 および 4 時間（± 30 分）の時点で実施し，PK 解析用血漿を得た。バリデートされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を用いて血漿検体を分析した。

薬力学

PD の評価は探索的なものであり，PD の結果が本治験データの解釈に役立つ場合は，PD データを別途報告する。

17.1.5.2. 有効性の評価項目[a]

すべての有効性評価項目のベースライン値は第 1 日の投与前の各評価スコアと定義した。

有効性の主要評価項目は，第 12 週時の IGA の評価結果が「消失」（スコア 0）または「ほぼ消失」（スコア 1）と判定され，かつ IGA スコアがベースライン時から 2 段階以上改善した被験者の割合であった。

[a] 総括報告書本文 9.5.2.3.2 項から補足

有効性の重要な副次評価項目は，第 12 週時の EASI スコアのベースライン時からの変化率であった。

有効性のその他の副次評価項目を以下に記した。

- 第 12 週時を除く各時点での IGA の評価結果が「消失」（スコア 0）または「ほぼ消失」（スコア 1）と判定され，かつ IGA スコアがベースライン時から 2 段階以上改善した被験者の割合
- 第 12 週時を除く各時点での EASI スコアのベースライン時からの変化率
- 各時点でのそう痒 NRS スコアがベースライン時から 3 ポイント以上改善した被験者の割合
- 各時点でのそう痒 NRS スコアがベースライン時から 4 ポイント以上改善した被験者の割合
- そう痒 NRS スコアが 3 ポイント以上改善するまでの期間
- そう痒 NRS スコアが 4 ポイント以上改善するまでの期間
- 各時点でのそう痒 NRS スコアのベースライン時からの変化率
- 各時点での IGA スコアがベースライン時から 2 段階以上改善した被験者の割合
- 各時点での EASI スコアの 50%，75%および 90%以上の改善（それぞれ EASI50，EASI75 および EASI90）を達成した被験者の割合
- 各時点での AD に罹患した面積の BSA に対する割合のベースライン時からの変化量
- 各時点での Scoring Atopic Dermatitis（SCORAD）のベースライン時からの変化量
- 各時点での SCORAD のベースライン時からの変化率
- 各時点での SCORAD のベースライン時からの 50%以上の改善および 75%以上の改善（それぞれ SCORAD50 および SCORAD75）を達成した被験者の割合

AD の臨床評価者は，AD の全般的な重症度を評価し，IGA スコアおよびグレードを判定する（0：消失，1：ほぼ消失，2：軽症，3：中等症，4：重症）。

EASI は，病変の臨床徴候の重症度および AD に罹患した面積の BSA に対する割合に基づいて，被験者の AD の重症度を数値化する。EASI は，AD の臨床評価者による，4 つの身体部位の紅斑，浸潤／丘疹，掻破痕および苔癬化の重症度（個別に評価）の複合スコアであり，各身体部位の AD に罹患した面積から導きだされる面積スコア，および全身に対する身体部位別の割合に基づく係数で調整する。

SCORAD は，AD のスコア指標であり，範囲（0～100），重症度（0～18）および自覚症状（0～20）［そう痒と不眠について評価した各スコア（0～10）の合計スコア］のスコアを組み合わせた尺度である。

17.1.5.3. 安全性の評価項目

身体学的検査，有害事象のモニタリング，12 誘導心電図，バイタルサイン測定，臨床検査を行った。本治験の安全性の副次評価項目は，有害事象および特定の臨床検査値異常（貧血，好中球減少症，血小板減少症，リンパ球減少症，脂質プロファイル，肝機能検査）の発現頻度であった。

17.1.6. 統計解析方法

17.1.6.1. 解析対象集団

Modified intent-to-treat（mITT）集団：無作為割り付けされ，1 回以上治験薬（PF-04965842 またはプラセボ）の投与を受けたすべての被験者と定義した。mITT 集団は有効性の解析に使用した。本集団は最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）と同一であった。治験実施計画書からの重大な逸脱のため，1 施設の全被験者（計 4 例）を FAS から除外した。

PK 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち，血漿中濃度が 1 回以上測定された被験者と定義した。

安全性解析対象集団：1 回以上治験薬（PF-04965842 またはプラセボ）の投与を受けたすべての被験者と定義した。

17.1.6.2. 統計解析

17.1.6.2.1. 有効性の解析

主要評価項目の解析

主要評価項目である第 12 週時の IGA の反応率［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 IGA スコアがベースライン時から 2 段階以上改善した被験者の割合］の主要解析では，FAS を対象に欠測データを有する被験者をノンレスポンダーとする non responder imputation（NRI）法を用いた。主要目的は，中等症から重症の AD 患者を対象に IGA に基づき用量反応性を評価することであった。この目的を達成するため，主要解析では 3 つのパラメータから成る E_{max}（無限大用量で達成可能な最大反応とベースライン値の差）モデルを当てはめ，用量反応関係を評価した。また，各来院時の IGA の反応率の感度分析を行い，FAS を対象に観測値（observed case：OC）に一般化線形混合モデル（generalized linear mixed model：GLMM）を当てはめた。さらに，各来院時の IGA の反応率の追加の感度分析を行い，FAS を対象に NRI 法を用いたロジスティック回帰分析を行った。なお，E_{max} モデルでは用量反応関係を十分に説明できなかった場合や，E_{max} モデルが収束しなかった場合には，FAS を対象に実施した OC 法を用いた GLMM による解析や NRI 法を用いたロジスティック回帰分析の結果を考慮して，用量を連続変数とみなした用量反応性を評価することとした。

重要な副次評価項目の解析

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）の主要解析は，FAS を対象に OC 法により実施した。各用量の PF-04965842 投与群の治療効果を，第 12 週時の EASI スコアのベースライン時からの平均変化率のプラセボ群との差（各 PF-04965842 投与群の平均変化率－プラセボ群の平均変化率）と定義した。モデルの収束に問題がない限り，欠測メカニズムにランダムな欠測（missing at random: MAR）を仮定した mixed-effect model repeated measure（MMRM）を EASI スコアのベースライン時からの変化率に当てはめることにより，治療効果の

推定を行った。また，FAS を対象に欠測データを最直前の観測値で補完する last observation carrying forward（LOCF）法を用いた共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）により，感度分析を行った。治療効果の対比較に基づく主要解析に加え，3 つのパラメータから成る E_{max} モデルにより用量反応関係の評価を行った。

連続変数の副次評価項目の解析

連続変数の副次評価項目の主要解析は，すべて FAS を対象に OC 法を用いて実施した。連続変数の評価項目は，各時点での EASI スコア，そう痒 NRS スコアおよび SCORAD のベースライン時からの変化率ならびに各時点での AD に罹患した面積の BSA に対する割合および SCORAD のベースライン時からの変化量であった。MMRM を用いてこれらの評価項目について解析した。また，FAS を対象として LOCF 法を用いた ANCOVA により，感度分析を行った。

2 値変数の副次評価項目の解析

特に記載のない限り，2 値変数の副次評価項目の主要解析は，すべて FAS を対象として OC 法を用いて実施した。2 値変数の評価項目は，第 12 週時を除く各時点での IGA の評価結果が「消失」（スコア 0）または「ほぼ消失」（スコア 1）と判定され，かつ IGA スコアがベースライン時から 2 段階以上改善した被験者の割合, 各時点での IGA スコアがベースライン時から 2 段階以上改善した被験者の割合，各時点でのそう痒 NRS スコアがベースライン時から 3 ポイント以上または 4 ポイント以上改善した被験者の割合，各時点での EASI50，EASI75 または EASI90 を達成した被験者の割合ならびに各時点での SCORAD50 または SCORAD75 を達成した被験者の割合であった。

各時点（第 12 週時での IGA の反応率を除く）での 2 値変数の副次評価項目については，すべて GLMM を用いて解析した。2 値変数の副次評価項目である IGA の反応率については，GLMM による解析でモデルの収束に問題がある場合は，NRI 法を用いたロジスティック回帰分析を行うこととした。その他の 2 値変数の副次評価項目（EASI50，EASI75，EASI90，SCORAD50 または SCORAD75 を達成した被験者の割合，そう痒 NRS スコアがベースライン時から 3 ポイント以上または 4 ポイント以上改善した被験者の割合）については，GLMM による解析のモデルの収束に問題があるかないかにかかわらず，NRI 法を用いたロジスティック回帰分析を行った。各時点でのそう痒 NRS スコアがベースライン時から 3 ポイント以上改善した被験者の割合については，全被験者を解析に含め，ベースライン時のそう痒 NRS スコアが 2 以下の被験者はノンレスポンダーとみなした。各時点でのそう痒 NRS スコアがベースライン時から 4 ポイント以上改善した被験者の割合については，ベースライン時のそう痒 NRS スコアが 4 以上の被験者のみを対象として解析した。

イベント発生までの期間の副次評価項目の解析

そう痒 NRS スコアが 3 ポイント以上または 4 ポイント以上改善するまでの期間といったイベント発生までの期間の評価項目については，観察期間中にイベントが発生しなかったことによる右側打ち切りも考慮に入れるため，Kaplan-Meier 法による解析を行った。イベント発生までの期間の Kaplan-Meier 推定値のほか，当該イベントを発生した被験者または打ち切りとなった被験者の数および割合を，投与群別に要約およびグラフ化した。そう痒 NRS スコアに基づくイベントが発生するまでの期間の推定値について，90%信頼区間（confidence interval：CI）を算出した。

17.1.6.2.2. 患者報告アウトカムの解析

特に記載のない限り，PRO の評価項目の主要解析は，すべて FAS を対象に OC 法を用いて実施した。すべての PRO の評価項目について記述統計量を用いて要約し，表に示した。2 値変数の PRO の評価項目（各時点での AD に対する PtGA の評価結果が「消失」または「ほぼ消失」と判定され, かつ PtGA スコアがベースライン時から 2 段階以上改善した被験者の割合）については，主要評価項目と同様に GLMM を用いて解析した。モデルの収束に問題がある場合は，NRI 法を用いたロジスティック回帰分析を行うこととした。連続変数の評価項目（各時点での PSAAD, PtGA，DLQI，POEM および HADS スコアのベースライン時からの変化量ならびに各時点でのそう痒の重症度および頻度のベースライン時からの変化量）については，すべて連続変数の副次評価項目で用いたものと同様に MMRM 法により解析した。モデルの収束に問題がある場合は，各時点で LOCF 法を用いた ANCOVA を行うこととした。

17.1.6.2.3. 薬物動態の解析

PF-04965842 の血漿中濃度の要約統計量を投与群別に示し，必要に応じてノンコンパートメント解析により PK パラメータ推定値を算出することとした。

17.1.6.2.4. 安全性の解析[a]

すべての安全性データは，適切な集計表，記述統計量，カテゴリー別の要約およびグラフ表示により，記述的に要約した。さらに，有害事象を下記の Tier-1～3 に分類する 3-tier approach を用いて有害事象を要約した。

- Tier-1：事前に規定された臨床的に重要な事象であり，製品の安全性評価計画の調査対象リストに記載されている。これらの事象には，白血球減少症，好中球減少症，血小板減少症，単純ヘルペス，帯状疱疹，皮膚感染，貧血，リンパ球減少症および感染が含まれる。
- Tier-2：Tier-1 には該当しないがよくみられる事象である。いずれかの投与群に 4 件以上発現した MedDRA 基本語は，Tier-2 の事象と定義される。
- Tier-3：Tier-1 または Tier-2 のいずれにも該当しない事象である。

17.2. 試験結果

17.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 17-2 に示した。合計 419 例に対してスクリーニングを実施し，269 例を各投与群に無作為に割り付けた。被験者は投与群間でおおむね均等に割り付けられた。2 例は無作為化されたが, 治験薬の投与を受けなかった。無作為化され治験薬の投与を受けた 267 例のうち，157 例（58.8%）は試験を完了し，110 例（41.2%）は試験を中止した。試験の主な（被験者の 5% 超）中止理由は，治験薬と関連のない有害事象，同意の撤回，臨床効果が不十分および治験実施計画書からの逸脱であった。

[a] 総括報告書本文 9.7.5.1 項から補足

被験者の人口統計学的特性は，投与群間でおおむね同様であった。267 例のうち，男性は 123 例，女性は 144 例であった。治験薬の投与を受けた全被験者の平均年齢は 40.8 歳（範囲 18～75 歳），平均体重は 79.3 kg（範囲 44.5～180.5 kg），肥満指数（body mass index：BMI）は 27.8 kg/m^2（範囲 16.3～62.3 kg/m^2）であった。被験者の大部分は白人であった（194/267 例，72.7%）。

すべての被験者は AD と診断され，診断からの罹病期間は 1.1～68.8 年であった。診断からの罹病期間の平均値はプラセボ群 26.8 年，PF-04965842 10 mg 群 30.7 年，PF-04965842 30 mg 群 22.2 年，PF-04965842 100 mg 群 27.6 年，PF-04965842 200 mg 群 23.8 年であり，投与群間で同様であった。ベースライン時の AD の疾患特性（IGA，PtGA，EASI，AD に罹患した面積の BSA に対する割合，SCORAD，そう痒 NRS，DLQI，POEM および HADS スコアの評価に基づく）は投与群間でおおむね同様であった。

Table 17-2. Subject Disposition, Protocol B7451006

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
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)

There were 2 subjects who were randomized but were not treated.

17.2.2. 薬物動態の結果

PF-04965842 の血漿中濃度は予測の範囲内であった。概して第 12 週時では，投与後の PF-04965842 血漿中濃度の中央値は用量依存的に上昇した。

17.2.3. その他の評価項目の結果

患者報告アウトカムの結果

PRO の結果は有効性の結果と一致していた。その概要を以下に記す。

そう痒 NRS スコアのベースライン時からの変化量について，OC 法を用いた MMRM 解析を実施した。その結果，PF-04965842 200 mg 群では，そう痒の重症度および頻度の NRS スコアのベースライン時からの変化量にプラセボ群との統計的有意差が第 2 日（投与開始日の翌日）という早期に認められ，12 週間の投与期間中維持された。

各時点での PtGA の AD の評価結果が「消失」（スコア 0）または「ほぼ消失」（スコア 1）と判定され，かつ PtGA スコアがベースライン時から 2 段階以上改善した被験者の割合について，NRI 法を用いたロジスティック回帰分析を実施した。その結果，PtGA の AD の評価結果が「消失」（スコア 0）または「ほぼ消失」（スコア 1）と判定され，かつ PtGA スコアがベースライン時から 2 段階以上改善した被験者の割合は，PF-04965842 200 mg 群で最も高く，第 1 週という早期にプラセボ群よりも顕著に高い割合が認められ（PF-04965842 200 mg 群 16.7%，プラセボ群 0%），オッズ比は 22.15（90% CI：2.04, 240.09）であった。PF-04965842 200 mg 群では，投与期間を通じてこの治療効果が認められた。

各時点での DLQI のベースライン時からの変化量について，OC 法を用いた MMRM 解析を実施した。その結果，DLQI スコアの改善に対して推定される治療効果は，PF-04965842 200 mg 群で最も大きかった。PF-04965842 200 mg 群および PF-04965842 100 mg 群では第 1 週という早期にプラセボ群との間に統計的有意差が認められ［p <0.05，プラセボ群との最小二乗平均（least-square mean：LSM）の差は，PF-04965842 200 mg 群で-5.3，PF-04965842 100 mg 群で-3.1］，投与期間終了時まで維持された（第 12 週時，プラセボ群との LSM の差は PF-04965842 200 mg 群で-6.0，PF-04965842 100 mg 群で-4.3）。PF-04965842 10 mg 群および PF-04965842 30 mg 群の結果はプラセボ群と同様であった。

各時点での POEM のベースライン時からの変化量について，OC 法を用いた MMRM 解析を実施した。その結果，POEM の改善に対して推定される治療効果は，PF-04965842 200 mg 群で最も大きかった。PF-04965842 200 mg 群では第 1 週という早期にプラセボ群との間に統計的有意差が認められた（p <0.05，プラセボ群との LSM の差は-8.2）。この結果から，PF-04965842 の治療効果は早期に発現することが裏付けられ，この統計的有意差は投与期間の 1 週間後（第 13 週）まで維持された。PF-04965842 100 mg 群では第 1 週中にプラセボ群との間に統計的有意差が認められ（プラセボ群との LSM の差は-3.1），投与期間終了時（第 12 週）まで認められた。第 12 週時でのプラセボ群との LSM の差は，PF-04965842 200 mg 群で-11.1，PF-04965842 100 mg 群で-6.4 であった。PF-04965842 10 mg 群および PF-04965842 30 mg 群の結果はプラセボ群と同様であった。

各時点での HADS のベースライン時からの変化量について，OC 法を用いた MMRM 解析を実施した。その結果, PF-04965842 10 mg 群, PF-04965842 30 mg 群および PF-04965842 100 mg 群では，プラセボ群と比較して各時点での HADS 抑うつおよび不安スコアのベースライン時からの変化量に統計的有意差は認められなかった。しかし，HADS 抑うつスコアに関しては，PF-04965842 200 mg 群でプラセボ群と比較して第 2，4 および 8 週時のベースライン時からの変化量に統計的有意差が認められ，プラセボ群との LSM の差は第 2 週時で-1.5，第 4 週時で-1.9，第 8 週時で-1.6 であった。また，HADS 不安スコアに関しても，PF-04965842 200 mg 群でプラセボ群と比較して第 2 週および第 8 週時のベースライン時からの変化量に統計的有意差が認められ，プラセボ群との LSM の差は第 2 週時で-1.2，第 8 週時で-1.5 であった。

17.2.4. 有効性の結果

17.2.4.1. 主要評価項目

ベースライン時の IGA スコアは，いずれの被験者も中等症から重症であった。第 12 週時の IGA の反応率［IGA の評価結果が「消失」（スコア 0）または「ほぼ消失」（スコア 1）と判定され，かつ IGA スコアがベースライン時から 2 段階以上改善した被験者の割合］について，主要解析と

して NRI 法を用いた 3 つのパラメータから成る E_{max} モデルに基づく解析を実施した。その結果の要約を Table 17-3 に示した。PF-04965842 200 mg 群では，第 12 週時の IGA の反応率はプラセボ群より統計的に有意に高く（p = 0.0032），プラセボ群の値で補正した反応率は 38.2%であった。PF-04965842 100 mg 群でも第 12 週時の IGA の反応率はプラセボ群より統計的に有意に高く（p = 0.0184），プラセボ群の値で補正した反応率は 21.5%であった。しかし，PF-04965842 10 mg 群および PF-04965842 30 mg 群では，プラセボ群の値で補正した第 12 週時の IGA の反応率はそれぞれ 1.8%（p = 0.1210）および 6.0%（p = 0.1065）であり，両群ともプラセボ群との統計的有意差は認められなかった。これらの結果から，第 12 週時の IGA の反応率には用量反応関係が認められた。

感度解析として NRI 法を用いたロジスティック回帰分析を行った結果，E_{max} モデルによる解析結果と合致した。

Table 17-3. Proportion of Subjects Achieving IGA Response of Clear or Almost Clear and ≥2 Points Improvement from Baseline at Week 12 - E_{max} (FAS, NRI) , Protocol B7451006

			Summary of E_{max} Model Estimate					
	Observed Response		Estimate			Difference from Placebo		
Treatment	N	n (%)	Response (SE)	95% CI	p-value	Estimate (SE)	95% CI	p-value
Placebo	52	3 (5.8)	6.3 (2.55)	(-0.2, 12.9)	0.0555			
PF-04965842 10 mg	46	5 (10.9)	8.2 (2.32)	(2.2, 14.1)	0.0168	1.8 (0.99)	(-0.7, 4.4)	0.1210
PF-04965842 30 mg	45	4 (8.9)	12.3 (2.88)	(4.9, 19.7)	0.0079	6.0 (3.05)	(-1.8, 13.8)	0.1065
PF-04965842 100 mg	54	16 (29.6)	27.8 (5.07)	(14.8, 40.9)	0.0027	21.5 (6.25)	(5.5, 37.6)	0.0184
PF-04965842 200 mg	48	21 (43.8)	44.5 (6.92)	(26.7, 62.3)	0.0013	38.2 (7.18)	(19.7, 56.6)	0.0032

Baseline was defined as last measurement prior to first dosing.
For discontinued subjects, any missing value for all subsequent visits until Week 12 was imputed using NRI approach.
E_{max} model: Log(pi/(1-pi)) = e0 + emax × dose / (ed50 + dose). P-value was 2-sided.
Response (SE) and its 95% CI are presented as percent. Difference (SE) and its 95% CI are presented as percent.
Abbreviations: CI = confidence interval; E_{max} = the difference between maximum achievable response (at infinite dose) and baseline; FAS = full analysis set; IGA = investigator's global assessment; N = number of evaluable subjects; n = number of subjects in the category; NRI = non-responder imputation; SE = standard error.

17.2.4.2. 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について，主要解析として OC 法を用いた MMRM に基づく解析を実施した。その結果の要約を Table 17-4 に示した。PF-04965842 200 mg 群および PF-04965842 100 mg 群では EASI スコアの減少率がプラセボ群よりも統計的に有意に大きかった（それぞれ p <0.0001 および p = 0.0091）。EASI スコアに対する治療効果の推定値は，PF-04965842 200 mg 群が最も大きかった。第 12 週時での PF-04965842 200 mg 群および PF-04965842 100 mg 群のプラセボ群との LSM の差は，それぞれ-47.35%および-23.82%であった。第 12 週時での PF-04965842 10 mg 群および PF-04965842 30 mg 群のプラセボ群との LSM の差は，それぞれ 4.08%（p = 0.6731）および-5.52%（p = 0.5610）であり，両群ともプラセボ群との統計的有意差は認められなかった。

第 12 週時の EASI スコアのベースライン時からの変化率については，OC 法を用いた 3 つのパラメータから成る E_{max} モデルに基づく解析の結果から，一貫した用量反応関係が認められた。E_{max}

モデルに基づく第 12 週時での EASI スコアの変化率のプラセボ群との差は，PF-04965842 10 mg 群-5.33%，PF-04965842 30 mg 群-14.25%，PF-04965842 100 mg 群-34.45%，PF-04965842 200 mg 群-49.48%であった。LOCF 法を用いた E_{max} モデルに基づく解析でも，用量反応関係の傾向が認められた。

感度分析として LOCF 法を用いた ANCOVA を実施した結果，MMRM に基づく解析の結果と合致した。

Table 17-4. Least-Square Mean of Percent Change from Baseline in EASI Score at Week 12 - MMRM (FAS, OC) , Protocol B7451006

				Difference from Placebo (Active - Placebo)		
Treatment	**N**	**LSM (SE)**	**90% CI**	**Difference (SE)**	**90% CI**	**p-value**
Placebo	35	-35.22 (6.572)	(-46.07, -24.36)			
PF-04965842 10 mg	29	-31.13 (7.090)	(-42.84, -19.42)	4.08 (9.667)	(-11.88, 20.05)	0.6731
PF-04965842 30 mg	30	-40.73 (6.823)	(-52.00, -29.47)	-5.52 (9.474)	(-21.16, 10.13)	0.5610
PF-04965842 100 mg	43	-59.04 (6.212)	(-69.31, -48.78)	-23.82 (9.043)	(-38.76, -8.88)	0.0091
PF-04965842 200 mg	42	-82.57 (6.161)	(-92.75, -72.39)	-47.35 (9.008)	(-62.23, -32.47)	<0.0001

Baseline was defined as last measurement prior to first dosing.
MMRM contained fixed factors of treatment, week, treatment by week interaction, baseline value and unstructured covariance matrix.
P-value was 2-sided.
Abbreviations: CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; FAS = full analysis set; LSM = least-square mean; MMRM = mixed-effect model repeated measure; N = number of evaluable subjects; OC = observed case; SE = standard error.

17.2.4.3. その他の副次評価項目

各時点でのそう痒 NRS スコアのベースライン時からの変化率について，OC 法を用いた MMRM に基づく解析を実施した。その結果，AD によるそう痒の重症度および頻度の NRS スコアは，すべての投与群でベースライン時から経時的に減少し，その減少率は PF-04965842 200 mg 群で最も顕著であった。ベースライン時の AD によるそう痒の重症度および頻度の NRS スコアは，PF-04965842 200 mg 群ではそれぞれ 6.92 および 7.19，プラセボ群ではそれぞれ 7.58 および 7.46 であった。投与期間終了時（第 85 日）までに，AD によるそう痒の重症度および頻度の NRS スコアは PF-04965842 200 mg 群ではそれぞれ 1.91 および 1.96 に減少し，この値はプラセボ群（それぞれ 5.24 および 5.27）よりも顕著に小さかった。

PF-04965842 200 mg 群では，そう痒の重症度に関しては第 3 日（投与開始から 2 日後），またそう痒の頻度に関しては第 2 日（投与開始日の翌日）という早期に，そう痒 NRS スコアのベースライン時からの変化率にプラセボ群との統計的有意差が認められた。この結果から，PF-04965842 の治療効果は早期に発現することが裏付けられ，そう痒の重症度および頻度の両方に対する効果は 12 週間の投与期間中維持された。PF-04965842 100 mg 群では，そう痒の重症度に関しては第 5 日から第 85 日まで，またそう痒の頻度に関しては第 2 日から第 85 日まで，NRS スコアのベースライン時からの変化率にプラセボ群との統計的有意差が認められた。各時点でのそう痒 NRS スコアのベースライン時からの変化量も同様の結果を示した。

そう痒の重症度は，被験者の 97.2%がベースライン時の NRS スコアが 3 以上であり，被験者の 94.9%がベースライン時の NRS スコアが 4 以上であった。そう痒の頻度については，被験者の 96.4%がベースライン時の NRS スコアが 3 以上であり，被験者の 93.7%がベースライン時の NRS

スコアが 4 以上であった。そう痒の重症度および頻度の両方とも，NRS スコアがベースライン時から 3 ポイント以上または 4 ポイント以上改善した被験者の割合は PF-04965842 200 mg 群で最も高く，第 2 日という早期にプラセボ群よりも顕著に高い割合が認められ，12 週間の投与期間中維持された。

各時点での EASI スコアのベースライン時からの変化率について，OC 法を用いた MMRM に基づく解析を実施した。その結果，PF-04965842 200 mg 群では，第 1 週という早期にプラセボ群との間に統計的有意差が認められたことから，治療効果は早期に発現することが裏付けられ，第 4～6 週までに一定の水準に達した後，12 週間の投与期間中維持された。PF-04965842 100 mg 群では，第 2 週という早期にプラセボ群との間に統計的有意差が認められ，第 4～6 週までに一定の水準に達した後，12 週間の投与期間中維持された。

PF-04965842 200 mg 群では上記以外のその他の副次評価項目でも有効性が認められており，投与期間を通じて EASI50，EASI75，EASI90，SCORAD50 および SCORAD75 を達成した被験者数ならびに IGA スコアがベースライン時から 2 段階以上改善した被験者の割合が増加したほか，そう痒 NRS，AD に罹患した面積の BSA に対する割合および SCORAD が投与期間を通じて減少した。

2 値変数の副次評価項目については，OC 法を用いた GLMM に基づく解析の結果と NRI 法を用いたロジスティック回帰分析の結果に矛盾があった。概して各時点のいずれの投与群でも，OC 法を用いた GLMM 解析により推定された効果は，NRI 法を用いたロジスティック回帰分析により推定された効果よりも大きいと考えられた。時間の経過に伴って投与中止率が高くなるにつれ，この効果の差はより大きくなると考えられた。

17.2.5. 安全性の結果

17.2.5.1. 有害事象

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の要約を Table 17-5 に示した。合計 184 例（68.9%）に 402 件の有害事象が発現し，そのうち 64 例（24.0%）で報告された 125 件は治験薬と関連があると判断された。重篤な有害事象は 9 例（3.4%）に，重度の有害事象は 25 例（9.4%）にそれぞれ発現した。また，44 例（16.5%）は有害事象のために治験薬の投与を中止し，4 例（1.5%）は有害事象のために治験薬の投与を一時中止した。主に報告された有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」，「皮膚および皮下組織障害」，「胃腸障害」および「神経系障害」であり，有害事象の大部分は軽度であった。Tier-1 または Tier-2 の有害事象に関して，各用量の PF-04965842 投与群およびプラセボ群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

Table 17-5. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events, Protocol B7451006

	Placebo	PF-04965842				Total
		10 mg	30 mg	100 mg	200 mg	
	(N = 56)	(N = 49)	(N = 51)	(N = 56)	(N = 55)	(N = 267)
All-Causality:						
Number of AEs	64	69	83	88	98	402
Number (%) of subjects						
with AEs	32 (57.1)	34 (69.4)	34 (66.7)	43 (76.8)	41 (74.5)	184 (68.9)
with SAEs	2 (3.6)	2 (4.1)	0	3 (5.4)	2 (3.6)	9 (3.4)
with severe AEs	3 (5.4)	7 (14.3)	2 (3.9)	9 (16.1)	4 (7.3)	25 (9.4)
discontinued due to AEs	9 (16.1)	8 (16.3)	7 (13.7)	12 (21.4)	8 (14.5)	44 (16.5)
with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	1 (1.8)	0	1 (2.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	4 (1.5)
Treatment-Related:						
Number of AEs	24	19	26	21	35	125
Number (%) of subjects						
with AEs	11 (19.6)	8 (16.3)	13 (25.5)	15 (26.8)	17 (30.9)	64 (24.0)
with SAEs	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (0.7)
with severe AEs	1 (1.8)	2 (4.1)	1 (2.0)	3 (5.4)	0	7 (2.6)
discontinued due to AEs	4 (7.1)	2 (4.1)	2 (3.9)	3 (5.4)	1 (1.8)	12 (4.5)
with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	2 (0.7)

Source：治験総括報告書本文 Table 33
Abbreviations: AE = adverse event; N = number of evaluable subjects; SAE = serious AE.

17.2.5.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

17.2.5.3. 重篤な有害事象

本治験では，重篤な有害事象は 9 例（3.4%）に発現した。重篤な有害事象の発現症例の一覧を Table 17-6 に示した。重篤な有害事象の一覧に関する情報は，M2.7.4.2.1.3.1 に示した。

Table 17-6. Treatment-Emergent Serious Adverse Events, Protocol B7451006

Subject	Suspect Drug / Dose[a]	Action Taken	Therapy Stop Day[b]	Event Onset Day[c]	Preferred Term		Causality[d]	Outcome
Placebo group								
10431007	Placebo	NA	114	113	Dermatitis	皮膚炎	Unrelated	Recovered
	Placebo	NA	114	113	Condition aggravated	状態悪化	Unrelated	Recovered
10431016	Placebo	Dose not changed	91	17	Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	Unrelated	Recovered
PF-04965842 10 mg group								
10291025	PF-04965842 / 10 mg	Dose not changed	27	20	Asthma	喘息	Unrelated	Recovered
	PF-04965842 / 10 mg	Dose not changed	27	20	Condition aggravated	状態悪化	Unrelated	Recovered
10381003	PF-04965842 / 10 mg	NA	86	135	Malignant melanoma	悪性黒色腫	Unrelated	Recovered
PF-04965842 100 mg group								
10341011	PF-04965842 / 100 mg	NA	88	89	Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	Unrelated	Recovered
	PF-04965842 / 100 mg	NA	88	89	Condition aggravated	状態悪化	Unrelated	Recovered
10351013	PF-04965842 / 100 mg	Permanently withdrawn	20	21	Eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹	Related	Recovered
10561004	PF-04965842 / 100 mg	Permanently withdrawn	72	75	Asthma	喘息	Unrelated	Recovered
PF-04965842 200 mg group								
10561002	Cyclosporine / 300 mg	Dose not changed	85	102	Pneumonia	肺炎	Related	Recovered
	PF-04965842 / 4.00 DF[e]	Post-therapy	85	102	Pneumonia	肺炎	Related	Recovered
10721002	PF-04965842 / 200 mg	Permanently withdrawn	80	80	Pulmonary embolism	肺塞栓症	Unrelated	Recovered

Source：総括報告書本文 Table 49
MedDRA (version 20.0) coding dictionary applied. MedDRA/J (v22.1) is applied for Japanese translation.
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA = not applicable; SAE = serious adverse event; SDW = Safety Data Warehouse.

a. Source of actual treatment group or sequence was Oracle Clinical. Source of suspect drug was from SDW. Dose for treatment(s) at the earliest onset date.
b. Therapy stop day was calculated as Oracle Clinical last active therapy date minus Oracle Clinical first active therapy date plus 1.
c. Onset study day was calculated as SDW onset date minus Oracle Clinical first active therapy date plus 1.
d. Causality (relationship to the study treatment) as assessed by the investigator.
e. The dose of 4.00 DF was from SDW and it represents 200 mg.

17.2.5.4. 有害事象による投与中止

本治験では，44 例（16.5%）が有害事象のために治験薬の投与を中止した。

17.2.5.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

貧血，リンパ球減少症，脂質プロファイルまたは肝機能検査の有害事象と関連する臨床検査値異常は認められなかった。最も多く認められたモニタリング基準に抵触した臨床検査値異常は，好中球絶対数の $2 \times 10^3/mm^3$ を下回る減少であり，26 例（9.8%）で報告された。他に多く報告されたモニタリング基準の臨床検査値異常は，ヘモグロビンの 11.0 g/dL を下回る減少，クレアチニン

の基準値上限（upper limit of normal：ULN）を上回る増加および血小板数の $100 \times 10^3/mm^3$ を下回る減少であり，それぞれ 13 例（4.9%），9 例（3.4%）および 2 例（0.8%）で報告された。中止基準の臨床検査値異常として，ヘモグロビンの 10.0 g/dL を下回る減少（PF-04965842 200 mg 群の 1 例），血小板数の $75 \times 10^3/mm^3$ を下回る減少（プラセボ群および PF-04965842 200 mg 群の各 1 例）および総ビリルビンの 1.5 × ULN を上回る増加（PF-04965842 100 mg 群の 1 例）が報告された。中止基準の臨床検査値異常のうち，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼもしくはアラニンアミノトランスフェラーゼの 2.5 × ULN を上回る増加，クレアチニンの 1.5 × ULN を上回る増加，好中球絶対数の $10^3/mm^3$ を下回る減少またはリンパ球絶対数の $0.5 \times 10^3/mm^3$ を下回る減少は報告されなかった。

バイタルサイン測定値または身体学的検査では，臨床的に意味のある所見は報告されなかった。心電図異常の大部分は，臨床的に意味のある所見とはみなされなかった。

17.3. 結論

- 主要評価項目である第 12 週時の IGA の評価結果が「消失」（スコア 0）または「ほぼ消失」（スコア 1）と判定され，かつ IGA スコアがベースライン時から 2 段階以上改善した被験者の割合に関しては，PF-04965842 200 mg 群の IGA の反応率はプラセボ群より統計的に有意に高く（$p = 0.0032$），プラセボ群の値で補正した反応率は 38.2%であった。PF-04965842 100 mg 群でも第 12 週時の IGA の反応率はプラセボ群より統計的に有意に高く（$p = 0.0184$），プラセボ群の値で補正した反応率は 21.5%であった。第 12 週時の IGA の反応率には，用量反応関係が認められた。

- 重要な副次評価項目である第 12 週時の EASI スコアのベースライン時からの変化率に関しては，PF-04965842 200 mg 群および PF-04965842 100 mg 群では EASI スコアの減少率がプラセボ群よりも統計的に有意に大きく，主要評価項目の結果が裏付けられた。PF-04965842 200 mg 群では，第 1 週という早期にプラセボ群との間に統計的有意差が認められたことから，治療効果は早期に発現することが裏付けられ，第 4～6 週までに一定の水準に達した後，12 週間の投与期間中維持された。PF-04965842 100 mg 群では，第 2 週という早期にプラセボ群との間に統計的有意差が認められ，第 4～6 週までに一定の水準に達した後，12 週間の投与期間中維持された。

- AD によるそう痒の重症度および頻度の NRS スコアは，すべての投与群でベースライン時から経時的に減少し，その減少率は PF-04965842 200 mg 群で最も顕著であった。ベースライン時の AD によるそう痒の重症度および頻度の NRS スコアは，PF-04965842 200 mg 群ではそれぞれ 6.92 および 7.19，プラセボ群ではそれぞれ 7.58 および 7.46 であった。投与期間終了時（第 85 日）までに，AD によるそう痒の重症度および頻度の NRS スコアは PF-04965842 200 mg 群ではそれぞれ 1.91 および 1.96 に減少し，この値はプラセボ群（それぞれ 5.24 および 5.27）よりも顕著に小さかった。PF-04965842 200 mg 群では，そう痒の重症度に関しては第 3 日（投与開始から 2 日後），またそう痒の頻度に関しては第 2 日（投与開始日の翌日）という早期に，そう痒 NRS スコアのベースライン時からの変化率にプラセボ群との統計的有意差が認められた。この結果から，PF-04965842 の治療効果は早期に発現することが裏付けられ，そう痒の重症度および頻度の両方に対する効果は 12 週間の投与期間中維持された。PF-04965842 100 mg 群では，そう痒の重症度に関しては第 5 日から第 85 日まで，またそう痒の頻度に関

しては第 2 日から第 85 日まで，NRS スコアのベースライン時からの変化率にプラセボ群との統計的有意差が認められた。各時点でのそう痒 NRS スコアのベースライン時からの変化量も同様の結果を示した。そう痒の重症度および頻度の両方とも，NRS スコアがベースライン時から 3 ポイント以上または 4 ポイント以上改善した被験者の割合は PF-04965842 200 mg 群で最も高く，第 2 日という早期にプラセボ群よりも顕著に高い割合が認められ，12 週間の投与期間中維持された。

- 有効性の主要評価項目および副次評価項目のすべての結果において，PF-04965842 200 mg 群で認められた治療効果は他のすべての投与群よりも大きく，プラセボ群に対し顕著または統計的に有意な差を示した。

- DLQI で評価した健康関連 QOL に関しては, PF-04965842 200 mg 群および PF-04965842 100 mg 群の両群でプラセボ群よりも統計的に有意な改善が第 1 週という早期から認められ，12 週間の投与期間中維持された。

- POEM で評価した AD の影響に関しては，PF-04965842 200 mg 群および PF-04965842 100 mg 群の両群でプラセボ群よりも統計的に有意な改善が第 1 週という早期から認められ，12 週間の投与期間中維持された。

- HADS で評価した抑うつ状態に関しては，第 2，4 および 8 週時に PF-04965842 200 mg 群でプラセボ群よりも統計的に有意に大きい改善が認められたが, 第 12 週時では両群間に統計的有意差は認められなかった。HADS で評価した不安状態に関しては，第 2 週および第 8 週時に PF-04965842 200 mg 群でプラセボ群よりも統計的に有意な改善が認められたが，第 12 週時では両群間に統計的有意差は認められなかった。

- 本治験のすべての PRO 副次評価項目［各時点でのそう痒 NRS，DLQI，POEM および HADS のベースライン時からの変化量ならびに各時点での PtGA の AD の評価結果が「消失」（スコア 0）または「ほぼ消失」（スコア 1）と判定され，かつ PtGA スコアがベースライン時から 2 段階以上改善した被験者の割合］に関しては，PF-04965842 200 mg 群で認められた治療効果は他のすべての投与群よりも大きく，プラセボ群に対し顕著または統計的に有意な差を示した。

- 概して第 12 週時では，投与後の PF-04965842 血漿中濃度の中央値は用量依存的に上昇した。

- 中等症から重症の成人 AD 患者に 10，30，100 および 200 mg の用量で 1 日 1 回 12 週間投与した場合，PF-04965842 はおおむね安全で良好な忍容性を示した。

- 本治験では死亡例は認められなかった。合計 44 例（16.5%）が有害事象のために治験薬の投与を中止し，4 例（1.5%）が有害事象のために治験薬の投与を一時中止した。

- 全体で 9 例（3.4%）に重篤な有害事象が発現し，25 例（9.4%）に重度の有害事象が発現した。有害事象の大部分は軽度であった。主に報告された（発現頻度 5%超）有害事象は，アトピー性皮膚炎（38 例，14.2%），ウイルス性上気道感染（33 例，12.4%），上気道感染（21 例，7.9%），頭痛（18 例，6.7%）および悪心（16 例，6.0%）であった。主に報告された（発現

頻度 3%超）治験薬と関連のある有害事象は，悪心（14 例，5.2%），アトピー性皮膚炎（10 例，3.7%），ウイルス性上気道感染（9 例，3.4%）および頭痛（9 例，3.4%）であった。

- PF-04965842 の投与によって一部の臨床検査値がベースライン時から変化したが，概してそれらは臨床的に意味のある変化ではなかった。
- バイタルサインに臨床的に意味のある所見は報告されなかった。心電図異常の大部分は，臨床的に意味のある所見とはみなされなかった。

17.4. 付録

Table 17-7. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7451006

Number (%) of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v20.0) Preferred Term		Placebo (n = 56)		PF-04965842 10 mg QD (n = 49)		PF-04965842 30 mg QD (n = 51)		PF-04965842 100 mg QD (n = 56)		PF-04965842 200 mg QD (n = 55)		Total (n = 267)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害	1	(1.8)	2	(4.1)	1	(2.0)	0		1	(1.8)	5	(1.9)
Leukopenia	白血球減少症	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Lymphadenopathy	リンパ節症	1	(1.8)	0		1	(2.0)	0		0		2	(0.7)
Neutropenia	好中球減少症	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Neutrophilia	好中球増加症	0		2	(4.1)	0		0		0		2	(0.7)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	0		0		1	(2.0)	1	(1.8)	0		2	(0.7)
Atrial fibrillation	心房細動	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Palpitations	動悸	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害	1	(1.8)	1	(2.0)	1	(2.0)	0		1	(1.8)	4	(1.5)
Ear discomfort	耳不快感	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Ear pain	耳痛	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Sudden hearing loss	突発性難聴	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(0.4)
Tympanic membrane perforation	鼓膜穿孔	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
EYE DISORDERS	眼障害	3	(5.4)	1	(2.0)	3	(5.9)	2	(3.6)	2	(3.6)	11	(4.1)
Blepharitis	眼瞼炎	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Cataract	白内障	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)

Table 17-7. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7451006

Number (%) of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v20.0) Preferred Term		Placebo (n = 56)		PF-04965842 10 mg QD (n = 49)		PF-04965842 30 mg QD (n = 51)		PF-04965842 100 mg QD (n = 56)		PF-04965842 200 mg QD (n = 55)		Total (n = 267)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Dry eye	ドライアイ	0		0		0		1	(1.8)	1	(1.8)	2	(0.7)
Eye allergy	眼のアレルギー	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(0.4)
Eye swelling	眼部腫脹	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1	(1.8)	0		2	(3.9)	0		0		3	(1.1)
Periorbital disorder	眼窩周囲障害	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	4	(7.1)	4	(8.2)	5	(9.8)	6	(10.7)	12	(21.8)	31	(11.6)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Abdominal distension	腹部膨満	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Abdominal pain	腹痛	0		1	(2.0)	0		1	(1.8)	0		2	(0.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0		0		0		0		2	(3.6)	2	(0.7)
Abdominal tenderness	腹部圧痛	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Diarrhoea	下痢	1	(1.8)	3	(6.1)	1	(2.0)	1	(1.8)	5	(9.1)	11	(4.1)
Dry mouth	口内乾燥	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Dyspepsia	消化不良	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Faeces hard	硬便	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Flatulence	鼓腸	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0		0		0		1	(1.8)	1	(1.8)	2	(0.7)
Haemorrhoids	痔核	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Lip dry	口唇乾燥	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Nausea	悪心	1	(1.8)	3	(6.1)	3	(5.9)	1	(1.8)	8	(14.5)	16	(6.0)
Vomiting	嘔吐	0		1	(2.0)	0		2	(3.6)	2	(3.6)	5	(1.9)

Table 17-7. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7451006

Number (%) of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v20.0) Preferred Term		Placebo (n = 56)		PF-04965842 10 mg QD (n = 49)		PF-04965842 30 mg QD (n = 51)		PF-04965842 100 mg QD (n = 56)		PF-04965842 200 mg QD (n = 55)		Total (n = 267)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	3	(5.4)	2	(4.1)	3	(5.9)	1	(1.8)	3	(5.5)	12	(4.5)
Chills	悪寒	1	(1.8)	0		1	(2.0)	0		0		2	(0.7)
Drug ineffective	薬効欠如	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Fatigue	疲労	1	(1.8)	0		1	(2.0)	1	(1.8)	0		3	(1.1)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0		0		0		0		2	(3.6)	2	(0.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1	(1.8)	1	(2.0)	0		0		0		2	(0.7)
Pain	疼痛	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(0.4)
Pyrexia	発熱	1	(1.8)	0		1	(2.0)	0		0		2	(0.7)
Secretion discharge	分泌物分泌	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	免疫系障害	0		0		1	(2.0)	1	(1.8)	0		2	(0.7)
Hypersensitivity	過敏症	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	13	(23.2)	23	(46.9)	19	(37.3)	24	(42.9)	23	(41.8)	102	(38.2)
Acne pustular	膿疱性ざ瘡	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Bacterial disease carrier	細菌性疾患キャリアー	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Bronchitis	気管支炎	0		2	(4.1)	0		0		0		2	(0.7)
Cellulitis	蜂巣炎	1	(1.8)	1	(2.0)	0		1	(1.8)	0		3	(1.1)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	0		1	(2.0)	1	(2.0)	1	(1.8)	0		3	(1.1)

Table 17-7. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7451006

Number (%) of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v20.0) Preferred Term		Placebo (n = 56)		PF-04965842 10 mg QD (n = 49)		PF-04965842 30 mg QD (n = 51)		PF-04965842 100 mg QD (n = 56)		PF-04965842 200 mg QD (n = 55)		Total (n = 267)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹	0		1	(2.0)	0		1	(1.8)	0		2	(0.7)
Eczema infected	感染性湿疹	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(0.4)
Folliculitis	毛包炎	0		0		1	(2.0)	0		1	(1.8)	2	(0.7)
Furuncle	せつ	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(0.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(0.4)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0		1	(2.0)	0		0		2	(3.6)	3	(1.1)
Gastrointestinal viral infection	ウイルス性消化管感染	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Herpes dermatitis	ヘルペス性皮膚炎	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Herpes simplex	単純ヘルペス	1	(1.8)	0		0		1	(1.8)	0		2	(0.7)
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Herpes zoster	帯状疱疹	0		1	(2.0)	1	(2.0)	0		0		2	(0.7)
Hordeolum	麦粒腫	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Impetigo	膿痂疹	0		2	(4.1)	2	(3.9)	1	(1.8)	0		5	(1.9)
Influenza	インフルエンザ	0		0		0		1	(1.8)	2	(3.6)	3	(1.1)
Laryngitis	喉頭炎	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Laryngitis bacterial	細菌性喉頭炎	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Localised infection	限局性感染	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Mastitis	乳腺炎	0		0		0		1	(1.8)	1	(1.8)	2	(0.7)
Molluscum contagiosum	伝染性軟属腫	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(0.4)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0		0		1	(2.0)	0		1	(1.8)	2	(0.7)

Table 17-7. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7451006

Number (%) of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v20.0) Preferred Term		Placebo (n = 56)		PF-04965842 10 mg QD (n = 49)		PF-04965842 30 mg QD (n = 51)		PF-04965842 100 mg QD (n = 56)		PF-04965842 200 mg QD (n = 55)		Total (n = 267)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Otitis externa	外耳炎	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Otitis media	中耳炎	0		0		0		1	(1.8)	2	(3.6)	3	(1.1)
Pneumonia	肺炎	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Pyoderma	膿皮症	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Pyuria	膿尿	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Sinusitis	副鼻腔炎	0		1	(2.0)	0		0		2	(3.6)	3	(1.1)
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	0		0		0		2	(3.6)	0		2	(0.7)
Skin infection	皮膚感染	0		2	(4.1)	0		0		0		2	(0.7)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	0		1	(2.0)	1	(2.0)	0		0		2	(0.7)
Tooth abscess	歯膿瘍	0		0		1	(2.0)	1	(1.8)	0		2	(0.7)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5	(8.9)	3	(6.1)	5	(9.8)	3	(5.4)	5	(9.1)	21	(7.9)
Urinary tract infection	尿路感染	1	(1.8)	2	(4.1)	1	(2.0)	2	(3.6)	0		6	(2.2)
Urinary tract infection bacterial	細菌性尿路感染	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	5	(8.9)	5	(10.2)	6	(11.8)	10	(17.9)	7	(12.7)	33	(12.4)
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	1	(1.8)	2	(4.1)	5	(9.8)	3	(5.4)	2	(3.6)	13	(4.9)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)

Table 17-7. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7451006

Number (%) of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v20.0) Preferred Term		Placebo (n = 56)		PF-04965842 10 mg QD (n = 49)		PF-04965842 30 mg QD (n = 51)		PF-04965842 100 mg QD (n = 56)		PF-04965842 200 mg QD (n = 55)		Total (n = 267)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Burns second degree	第2度熱傷	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Cartilage injury	軟骨損傷	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Laceration	裂傷	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Limb injury	四肢損傷	1	(1.8)	0		1	(2.0)	0		0		2	(0.7)
Muscle contusion	筋挫傷	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Muscle strain	肉離れ	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Post concussion syndrome	脳振盪後症候群	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Procedural pain	処置による疼痛	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Road traffic accident	交通事故	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Tooth fracture	歯牙破折	0		2	(4.1)	0		0		0		2	(0.7)
INVESTIGATIONS	臨床検査	2	(3.6)	2	(4.1)	4	(7.8)	3	(5.4)	4	(7.3)	15	(5.6)
Bacterial test positive	細菌検査陽性	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.8)	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(1.8)	1	(1.8)	5	(1.9)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(0.4)
Body temperature increased	体温上昇	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Electrocardiogram ST segment depression	心電図ST部分下降	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)

Table 17-7. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7451006

Number (%) of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v20.0) Preferred Term		Placebo (n = 56)		PF-04965842 10 mg QD (n = 49)		PF-04965842 30 mg QD (n = 51)		PF-04965842 100 mg QD (n = 56)		PF-04965842 200 mg QD (n = 55)		Total (n = 267)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	1	(1.8)	0		1	(2.0)	0		0		2	(0.7)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Staphylococcus test positive	ブドウ球菌検査陽性	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	2	(3.6)	1	(2.0)	2	(3.9)	0		1	(1.8)	6	(2.2)
Decreased appetite	食欲減退	2	(3.6)	1	(2.0)	1	(2.0)	0		0		4	(1.5)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0		0		1	(2.0)	0		1	(1.8)	2	(0.7)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	2	(3.6)	3	(6.1)	3	(5.9)	2	(3.6)	5	(9.1)	15	(5.6)
Arthritis	関節炎	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(0.4)
Back pain	背部痛	1	(1.8)	0		0		0		1	(1.8)	2	(0.7)
Joint swelling	関節腫脹	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Muscle tightness	筋緊張	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(0.4)
Muscular weakness	筋力低下	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)

Table 17-7. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7451006

Number (%) of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v20.0) Preferred Term		Placebo (n = 56)		PF-04965842 10 mg QD (n = 49)		PF-04965842 30 mg QD (n = 51)		PF-04965842 100 mg QD (n = 56)		PF-04965842 200 mg QD (n = 55)		Total (n = 267)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Neck mass	頚部腫瘤	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Osteoarthritis	変形性関節症	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Pain in extremity	四肢痛	1	(1.8)	1	(2.0)	1	(2.0)	0		1	(1.8)	4	(1.5)
Tendon pain	腱痛	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(1.8)	1	(2.0)	0		0		0		2	(0.7)
Malignant melanoma	悪性黒色腫	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(0.4)
Neoplasm	新生物	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	4	(7.1)	2	(4.1)	8	(15.7)	7	(12.5)	7	(12.7)	28	(10.5)
Dizziness	浮動性めまい	0		0		1	(2.0)	0		3	(5.5)	4	(1.5)
Headache	頭痛	2	(3.6)	2	(4.1)	5	(9.8)	5	(8.9)	4	(7.3)	18	(6.7)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0		1	(2.0)	1	(2.0)	0		1	(1.8)	3	(1.1)
Migraine	片頭痛	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Paraesthesia	錯感覚	1	(1.8)	0		1	(2.0)	1	(1.8)	0		3	(1.1)
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Post-traumatic headache	外傷後頭痛	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Somnolence	傾眠	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Syncope	失神	1	(1.8)	0		0		1	(1.8)	0		2	(0.7)
Tremor	振戦	1	(1.8)	0		0		0		1	(1.8)	2	(0.7)

Table 17-7. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7451006

Number (%) of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v20.0) Preferred Term		Placebo (n = 56)		PF-04965842 10 mg QD (n = 49)		PF-04965842 30 mg QD (n = 51)		PF-04965842 100 mg QD (n = 56)		PF-04965842 200 mg QD (n = 55)		Total (n = 267)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	4	(7.1)	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(1.8)	1	(1.8)	8	(3.0)
Anxiety	不安	1	(1.8)	0		1	(2.0)	0		0		2	(0.7)
Attention deficit/hyperactivity disorder	注意欠陥多動性障害	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Depression	うつ病	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Insomnia	不眠症	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Irritability	易刺激性	1	(1.8)	0		0		1	(1.8)	0		2	(0.7)
Libido decreased	リビドー減退	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Sleep disorder due to general medical condition, insomnia type	身体疾患による睡眠障害、不眠症型	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(0.4)
Suicidal ideation	自殺念慮	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Haematuria	血尿	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.8)	3	(6.1)	2	(3.9)	5	(8.9)	1	(1.8)	12	(4.5)
Asthma	喘息	1	(1.8)	2	(4.1)	0		1	(1.8)	0		4	(1.5)
Cough	咳嗽	0		1	(2.0)	0		1	(1.8)	0		2	(0.7)
Nasal congestion	鼻閉	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0		0		1	(2.0)	2	(3.6)	0		3	(1.1)
Painful respiration	呼吸時疼痛	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)

Table 17-7. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7451006

Number (%) of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v20.0) Preferred Term		Placebo (n = 56)		PF-04965842 10 mg QD (n = 49)		PF-04965842 30 mg QD (n = 51)		PF-04965842 100 mg QD (n = 56)		PF-04965842 200 mg QD (n = 55)		Total (n = 267)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Respiratory tract congestion	気道うっ血	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	11	(19.6)	10	(20.4)	10	(19.6)	17	(30.4)	10	(18.2)	58	(21.7)
Alopecia	脱毛症	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(0.4)
Blister	水疱	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Cutaneous amyloidosis	皮膚アミロイドーシス	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Dermatitis	皮膚炎	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	7	(12.5)	8	(16.3)	9	(17.6)	7	(12.5)	7	(12.7)	38	(14.2)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0		0		0		3	(5.4)	0		3	(1.1)
Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Eczema	湿疹	2	(3.6)	2	(4.1)	0		2	(3.6)	2	(3.6)	8	(3.0)
Hyperhidrosis	多汗症	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Hypertrichosis	多毛症	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Pruritus	そう痒症	0		0		1	(2.0)	2	(3.6)	2	(3.6)	5	(1.9)
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(0.4)
Skin discolouration	皮膚変色	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Skin disorder	皮膚障害	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Skin mass	皮膚腫瘤	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Urticaria	蕁麻疹	0		0		1	(2.0)	1	(1.8)	0		2	(0.7)
SOCIAL CIRCUMSTANCES	社会環境	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)

Table 17-7. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7451006

Number (%) of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v20.0) Preferred Term		Placebo (n = 56)		PF-04965842 10 mg QD (n = 49)		PF-04965842 30 mg QD (n = 51)		PF-04965842 100 mg QD (n = 56)		PF-04965842 200 mg QD (n = 55)		Total (n = 267)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Pregnancy of partner	パートナーの妊娠	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	外科および内科処置	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Artificial crown procedure	人工歯冠処置	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
VASCULAR DISORDERS	血管障害	1	(1.8)	0		0		2	(3.6)	0		3	(1.1)
Extravasation blood	血液溢出	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Flushing	潮紅	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Hypertension	高血圧	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Total preferred term events		64		69		83		88		98		402	

Source：総括報告書 Table 14.3.1.2.3
* If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is taken. Subjects are counted only once per treatment in each row.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA (v20.0) coding dictionary applied. MedDRA/J (v22.1) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.7.1.1 Date of Reporting Dataset Creation: 19MAY2017 Date of Table Generation: 22MAY2017 (22:35)

Table 17-8. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related), Protocol B7451006

Number (%) of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v20.0) Preferred Term		Placebo (n = 56)		PF-04965842 10 mg QD (n = 49)		PF-04965842 30 mg QD (n = 51)		PF-04965842 100 mg QD (n = 56)		PF-04965842 200 mg QD (n = 55)		Total (n = 267)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害	1	(1.8)	0		0		0		1	(1.8)	2	(0.7)
Leukopenia	白血球減少症	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Lymphadenopathy	リンパ節症	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Neutropenia	好中球減少症	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Palpitations	動悸	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害	1	(1.8)	1	(2.0)	0		0		1	(1.8)	3	(1.1)
Ear discomfort	耳不快感	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Ear pain	耳痛	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Sudden hearing loss	突発性難聴	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(0.4)
EYE DISORDERS	眼障害	1	(1.8)	0		1	(2.0)	0		0		2	(0.7)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1	(1.8)	0		1	(2.0)	0		0		2	(0.7)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	1	(1.8)	4	(8.2)	4	(7.8)	4	(7.1)	9	(16.4)	22	(8.2)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Abdominal distension	腹部膨満	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Abdominal pain	腹痛	0		1	(2.0)	0		1	(1.8)	0		2	(0.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Diarrhoea	下痢	0		3	(6.1)	0		0		4	(7.3)	7	(2.6)
Dry mouth	口内乾燥	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)

Table 17-8. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related), Protocol B7451006

Number (%) of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v20.0) Preferred Term		Placebo (n = 56)		PF-04965842 10 mg QD (n = 49)		PF-04965842 30 mg QD (n = 51)		PF-04965842 100 mg QD (n = 56)		PF-04965842 200 mg QD (n = 55)		Total (n = 267)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Faeces hard	硬便	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Flatulence	鼓腸	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Nausea	悪心	1	(1.8)	3	(6.1)	3	(5.9)	1	(1.8)	6	(10.9)	14	(5.2)
Vomiting	嘔吐	0		1	(2.0)	0		1	(1.8)	1	(1.8)	3	(1.1)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	2	(3.6)	0		3	(5.9)	0		0		5	(1.9)
Chills	悪寒	1	(1.8)	0		1	(2.0)	0		0		2	(0.7)
Drug ineffective	薬効欠如	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Fatigue	疲労	1	(1.8)	0		1	(2.0)	0		0		2	(0.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	免疫系障害	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Hypersensitivity	過敏症	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	5	(8.9)	2	(4.1)	4	(7.8)	7	(12.5)	3	(5.5)	21	(7.9)
Acne pustular	膿疱性ざ瘡	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Bacterial disease carrier	細菌性疾患キャリアー	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Gastrointestinal viral infection	ウイルス性消化管感染	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)

Table 17-8. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related), Protocol B7451006

Number (%) of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v20.0) Preferred Term		Placebo (n = 56)		PF-04965842 10 mg QD (n = 49)		PF-04965842 30 mg QD (n = 51)		PF-04965842 100 mg QD (n = 56)		PF-04965842 200 mg QD (n = 55)		Total (n = 267)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Herpes dermatitis	ヘルペス性皮膚炎	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Herpes simplex	単純ヘルペス	1	(1.8)	0		0		1	(1.8)	0		2	(0.7)
Herpes zoster	帯状疱疹	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Laryngitis bacterial	細菌性喉頭炎	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Pneumonia	肺炎	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Pyoderma	膿皮症	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Pyuria	膿尿	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1	(1.8)	0		0		1	(1.8)	0		2	(0.7)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	2	(3.6)	2	(4.1)	2	(3.9)	3	(5.4)	0		9	(3.4)
INVESTIGATIONS	臨床検査	0		0		2	(3.9)	0		1	(1.8)	3	(1.1)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	1	(1.8)	1	(2.0)	1	(2.0)	0		1	(1.8)	4	(1.5)
Decreased appetite	食欲減退	1	(1.8)	1	(2.0)	0		0		0		2	(0.7)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0		0		1	(2.0)	0		1	(1.8)	2	(0.7)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	1	(1.8)	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(1.8)	1	(1.8)	5	(1.9)
Joint swelling	関節腫脹	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)

Table 17-8. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related), Protocol B7451006

Number (%) of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v20.0) Preferred Term		Placebo (n = 56)		PF-04965842 10 mg QD (n = 49)		PF-04965842 30 mg QD (n = 51)		PF-04965842 100 mg QD (n = 56)		PF-04965842 200 mg QD (n = 55)		Total (n = 267)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Muscle tightness	筋緊張	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(0.4)
Muscular weakness	筋力低下	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Pain in extremity	四肢痛	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	2	(3.6)	2	(4.1)	1	(2.0)	1	(1.8)	6	(10.9)	12	(4.5)
Dizziness	浮動性めまい	0		0		0		0		2	(3.6)	2	(0.7)
Headache	頭痛	1	(1.8)	2	(4.1)	1	(2.0)	1	(1.8)	4	(7.3)	9	(3.4)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0		1	(2.0)	1	(2.0)	0		0		2	(0.7)
Paraesthesia	錯感覚	1	(1.8)	0		1	(2.0)	0		0		2	(0.7)
Somnolence	傾眠	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Tremor	振戦	1	(1.8)	0		0		0		1	(1.8)	2	(0.7)
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Insomnia	不眠症	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		0		1	(2.0)	1	(1.8)	0		2	(0.7)
Nasal congestion	鼻閉	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Respiratory tract congestion	気道うっ血	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	3	(5.4)	3	(6.1)	4	(7.8)	3	(5.4)	2	(3.6)	15	(5.6)
Alopecia	脱毛症	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(0.4)

Table 17-8. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related), Protocol B7451006

Number (%) of Subjects with Adverse Events by: System Organ Class and MedDRA (v20.0) Preferred Term		Placebo (n = 56)		PF-04965842 10 mg QD (n = 49)		PF-04965842 30 mg QD (n = 51)		PF-04965842 100 mg QD (n = 56)		PF-04965842 200 mg QD (n = 55)		Total (n = 267)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	2	(3.6)	1	(2.0)	4	(7.8)	2	(3.6)	1	(1.8)	10	(3.7)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
Eczema	湿疹	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Hyperhidrosis	多汗症	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Hypertrichosis	多毛症	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(0.4)
Pruritus	そう痒症	0		0		1	(2.0)	0		0		1	(0.4)
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	0		1	(2.0)	0		0		0		1	(0.4)
Skin discolouration	皮膚変色	0		0		0		1	(1.8)	0		1	(0.4)
VASCULAR DISORDERS	血管障害	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Flushing	潮紅	1	(1.8)	0		0		0		0		1	(0.4)
Total preferred term events		24		19		26		21		35		125	

Source：総括報告書 Table 14.3.1.3.3

* If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is taken. Subjects are counted only once per treatment in each row.

Includes all data collected since the first dose of study drug.

MedDRA (v20.0) coding dictionary applied. MedDRA/J (v22.1) is applied for Japanese translation.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.7.1.1 Date of Reporting Dataset Creation: 19MAY2017 Date of Table Generation: 22MAY2017 (22:37)

18. B7451012 試験（5.3.5.1.2，評価資料）

治験の標題：中等症から重症の 12 歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象に 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

18.1. 試験概要[a]

治験実施施設：米国（22 施設），カナダ（11 施設），ドイツ（10 施設），オーストラリア（6 施設），ポーランド（8 施設），チェコ共和国（4 施設），英国（4 施設），ハンガリー（4 施設）

治験期間：2017 年 12 月 7 日～2019 年 3 月 26 日

開発段階：第 3 相

18.1.1. 目的

本治験の目的および評価項目を Table 18-1 に示した。

[a] 総括報告書付録 16.1.4.1 項から補足

Table 18-1. 治験の目的および評価項目，Protocol B7451012

種類	目的	評価項目
主要評価項目		
有効性	中等症から重症の 12 歳以上の AD 患者を対象として PF-04965842 のプラセボに対する有効性を評価する。	第 12 週時の IGA スコア（5 段階評価）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。ベースライン値は，第 1 日の投与前の IGA スコアと定義される。
		第 12 週時の EASI-75 達成。ベースライン値は，第 1 日の投与前の EASI スコアと定義される。
副次評価項目		
有効性	中等症から重症の 12 歳以上の AD 患者を対象としてその他の有効性評価項目および患者報告アウトカムに対する PF-04965842 の経時的な効果を評価する。	有効性の重要な副次評価項目： 第 2，4 および 12 週時のそう痒 NRS スコア（重症度）がベースライン時から 4 ポイント以上の改善達成
		第 12 週時の PSAAD スコアのベースライン時からの変化量
		有効性の副次評価項目： 第 2，4 および 12 週時を除く各時点でのそう痒 NRS スコア（重症度）が，ベースライン時から 4 ポイント以上の改善達成
		そう痒 NRS スコア（重症度）がベースライン時から 4 ポイント以上の改善を達成するまでの時間
		第 12 週時を除く各時点での EASI-75 達成
		第 12 週時を除く各時点での 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
		有効性のその他の評価項目： 各時点での EASI-50 および EASI-90 達成
		各時点での，AD に罹患した面積の BSA に対する割合のベースライン時からの変化量
		各時点での SCORAD-50 および SCORAD-75 達成
		各時点での SCORAD（そう痒および不眠）の主観評価結果のベースライン時からの変化量
患者報告アウトカム		第 12 週時およびその他の各時点での，DLQI または CDLQI のベースライン時からの変化量
		第 12 週時およびその他の各時点での，HADS のベースライン時からの変化量
		第 12 週時およびその他の各時点での，POEM のベースライン時からの変化量
		第 12 週時およびその他の各時点での，PtGA のベースライン時からの変化量
		第 12 週時およびその他の各時点での，EQ-5D-5L または EQ-5D-Y のベースライン時からの変化量

Table 18-1. 治験の目的および評価項目，Protocol B7451012

種類	目的	評価項目
		第 12 週時およびその他の各時点での，FACIT-F または Peds-FACIT-F のベースライン時からの変化量
		第 12 週時およびその他の各時点での，SF-36v2 Acute 版のベースライン時からの変化量
		各時点でのそう痒 NRS スコア（頻度）のベースライン時から 4 ポイント以上の改善達成 [a]
		そう痒 NRS スコア（頻度）がベースライン時から 4 ポイント以上の改善を達成するまでの時間 [a]
安全性	中等症から重症の 12 歳以上の AD 患者を対象として PF-04965842 を 12 週間投与したときの安全性および忍容性を評価する。	有害事象の発現頻度
		重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度
		臨床検査値異常の発現頻度ならびに臨床検査値，心電図測定値およびバイタルサインのベースライン時からの変化量
薬物動態		
PK	中等症から重症の 12 歳以上の AD 患者を対象として PF-04965842 を 12 週間投与したときの PK を評価する。	中等症から重症の 12 歳以上の AD 患者における PPK 解析 [b]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BSA = body surface area; CDLQI = Children's DLQI; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-50 = EASI 50% improvement from baseline; EASI-75 = EASI 75% improvement from baseline; EASI-90 = EASI 90% improvement from baseline; EQ-5D-5L=EuroQol Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale; EQ-5D-Y = EuroQol Quality of Life 5-Dimension Youth Scale; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; IGA= Investigator's Global Assessment; NRS = Numerical Rating Scale; Peds-FACIT-F = Pediatric FACIT-F; PK = pharmacokinetics; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; PPK = population pharmacokinetics; PSAAD = Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis; PtGA = Patient Global Assessment; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; SCORAD50 = ≥50% improvement in SCORAD; SCORAD75 = ≥75% improvement in SCORAD; SF-36v2 = Short Form-36v2

a. The frequency of pruritus numerical rating scale (NRS) was not analyzed because, after its selection as an endpoint in the study protocol, evidence was uncovered that suggested the instrument did not have sufficient content validity. Specifically, the response scale for the frequency of pruritus NRS was found not to be ideally representative of the range of frequency levels from the perspective of the target population based on qualitative research.

b A population PK model will be developed for estimating PK parameters. Additional details of the methodology and the results will be reported separately.

18.1.2. 治験デザイン

本治験は，年齢 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の，中等症から重症のアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）患者を対象に, PF-04965842 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，第 3 相試験であった。投与期は 12 週間であった。被験者が本治験の選択基準を満たすことを確認するため, 治験薬初回投与前の 28 日以内にスクリーニングを実施した。ベースライン時に適格性基準を満たした被験者に対して，第 1 日のベースライン評価を実施し，PF-04965842 200 mg，PF-04965842 100 mg またはプラセボの 1 日 1 回（once daily：QD）投与を受けるそれぞれの群に 2:2:1 の比で無作為に割り付けた。ベースライン時の AD の重症度｛中等症［医師による全般重症度評価（Investigator's Global Assessment：IGA）＝3］

または重症（IGA = 4）｝および年齢（18 歳未満または 18 歳以上）を層別因子とした無作為割り付けを行った。

18.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18.1.3.1. 選択基準[a]

選択基準の抜粋を以下に示した。

- 以下の AD に関する基準をすべて満たしている：
  - 第 1 日の 1 年以上前に慢性 AD と臨床的に診断され，スクリーニングおよびベースライン来院時に Hanifin と Rajka の診断基準に基づき AD に罹患していることを確認した。
  - スクリーニング来院前の 6 ヵ月以内に，4 週間以上の外用剤治療で効果不十分であること，外用剤治療が（重要な副作用や安全性上のリスク等のために）医学的に不適切であること，または疾患コントロールのために全身治療を要した記録を確認した。
  - 中等症から重症の AD［ベースライン来院時に，AD に罹患した面積の体表面積（body surface area：BSA）に対する割合が 10%以上，IGA スコアが 3 以上，Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアが 16 以上およびそう痒 Numerical Rating Scale（NRS）スコアが 4 以上］であることを確認した。
- 本治験期間中に長時間の日光曝露を避け，日焼け室，太陽灯またはその他の紫外線光源を使用しないことに同意した。
- AD 以外の理由で併用薬の投与を受けている場合は，安定した投与法で投与を受けている。安定した投与法とは，本治験の第 1 日より前の 7 日以内または併用薬の 5 半減期以内（いずれか長い方）および治験期間中に，新たな薬剤の投与を開始しないか用量を変更しないことと定義した。
- 治験への参加が可能かつ参加する意思がある，12 歳以上の被験者。妊娠可能な女性である場合は，避妊に関する要件を満たす被験者。

18.1.3.2. 除外基準[b]

除外基準の抜粋を以下に示した。

- 現在，AD 以外の活動型の炎症性皮膚疾患に罹患している，または，第 1 日の時点で AD または治療反応性の評価に影響を及ぼす皮膚状態の徴候を示した被験者。
- 過去にヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）阻害薬の投与を受けた被験者。

---

[a] 総括報告書本文 9.3.1 項から補足

[b] 総括報告書本文 9.3.2 項から補足

- 他の治験に参加し，その参加期間が本治験参加前の 8 週間以内または治験薬の 5 半減期（判明している場合）以内（いずれか長い方）であった被験者，または本治験期間中に他の治験に参加予定の被験者。

- 治験薬初回投与前の規定の期間中に，併用禁止薬の投与を必要とした，または投与を受けた被験者。

- コントロール不良かつ臨床的に意味のある臨床検査値異常を有し，それが試験データの解釈または被験者の治験参加に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師または治験依頼者が判断した被験者。

- 最近または現時点での自殺念慮または自殺行動を含む，以下の基準のいずれかを満たす精神状態を有する被験者：

    - 過去 1 年間に，実際に自殺する意思や方法または計画を伴う自殺念慮を有した被験者。コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）の項目 4 または 5 に「はい」と回答した被験者。

    - 過去 5 年間に自殺行動歴を有する被験者。C-SSRS の自殺行動に関する項目のいずれか（過去 5 年間に生じた事象について）「はい」と回答した被験者。

    - これまでに重篤なまたは再発性の自殺行動歴を有する被験者。

    - 自殺念慮に関する質問票 - 改訂版（Suicidal Behaviors Questionnaire – Revised：SBQ-R）の総スコアが 8 以上であった被験者。

    - 臨床的に重大なうつ状態にある被験者。こころとからだの質問票（Patient Health Questionnaire – 8 items：PHQ-8）の総スコアが 15 以上であった被験者。

    - 選択/除外基準において本治験への組み入れを明確に許容していない, 重大な精神疾患を現在有する被験者。

    - 治験責任医師または治験依頼者（または指名された者）により，本治験から除外する必要があると判断された被験者。

18.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

18.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 18-2 に示した。

Table 18-2. Investigational Product Description, Protocol B7451012

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-04965842 100 mg round white film coated tablet direct compression (DC)	GR-SDM	17-003141	100 mg	Tablet
PF-04965842 100 mg round white film coated tablet (DC)	GR-SDM	17-004647	100 mg	Tablet
PF-04965842 100 mg round white film coated tablet (DC)	GR-SDM	17-004646	100 mg	Tablet
Placebo for PF-04965842 round white film coated tablet (9 mm)	GR-SDM	17-003139	0 mg	Tablet
Placebo for PF-04965842 round white film coated tablet (9 mm)	GR-SDM	17-004645	0 mg	Tablet

18.1.4.2. 用法および用量

治験薬を交付する各来院時に，被験者は 2 本のボトルを受領し，各ボトルから 1 錠ずつ取り出して 1 日 1 回ほぼ同時刻（午前が望ましい）に，12 週間服用した。

18.1.4.3. 投与期間

18.1.4.2 項を参照。

18.1.5. 評価項目

18.1.5.1. 薬物動態の評価項目

薬物動態（pharmacokinetics：PK）評価項目は，中等症から重症の 12 歳以上の AD 患者を対象とした 母集団薬物動態（population pharmacokinetics：PPK）解析の特性であった。第 4 週の投与前および投与後 0.5 時間（± 15 分），第 12 週の投与後 0.5 時間（± 15 分）および 4.0 時間（± 30 分）に，治験実施施設で PK 分析用の採血を行った。ベネフィット・リスクが許容可能であることを確認するため，青少年被験者から得た PK データを外部データモニタリング委員会（external data monitoring committee：E-DMC）が定期的にモニタリングした。用量濃度関係の確認および成人データとの一貫性の評価のため，最初の 20 例の青少年被験者から得た PK データを解析した。PF-04965842 200 mg QD 群または PF-04965842 100 mg QD 群の青少年被験者の PPK 解析については，PPK 解析報告書で別途検討した。

18.1.5.2. 有効性の評価項目

本治験の 2 つの主要評価項目（co-primary）および有効性の重要な副次評価項目については，Table 18-1 に記載した。

有効性のその他の副次評価項目を以下に記した。

- 第 12 週時を除く各時点での, EASI スコアのベースライン時からの 75%以上の改善（EASI-75）達成
- 第 12 週時を除く各時点での 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
- 各時点での IGA の評価結果が「消失」（スコア 0）達成
- 各時点での EASI スコアのベースライン時からの 50%以上，90%以上および 100%の改善（それぞれ EASI-50，EASI-90 および EASI-100）達成
- 各時点での EASI スコアのベースライン時からの変化量
- 各時点での，AD に罹患した面積の BSA に対する割合（EASI に基づく）のベースライン時からの変化量
- AD に罹患した面積の BSA に対する割合が 5%未満達成
- 各時点での Scoring Atopic Dermatitis（SCORAD）のベースライン時からの 50%以上の改善および 75%以上の改善（それぞれ SCORAD50 および SCORAD75）達成
- 各時点での SCORAD 総スコアのベースライン時からの変化量
- 各時点での SCORAD（不眠）の視覚的アナログ尺度（visual analog scale：VAS）による主観評価結果のベースライン時からの変化量

本治験の患者報告アウトカム（patient-reported outcome：PRO）の副次評価項目を以下に記した。

- 第 8 週時のそう痒 NRS スコア（重症度）がベースライン時から 4 ポイント以上の改善達成
- そう痒 NRS スコア（重症度）がベースライン時から 4 ポイント以上の改善を達成するまでの時間
- 各時点での Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis（PSAAD）スコアがベースライン時から 1 ポイント以上の改善（臨床的に重要な反応）達成
- 第 12 週時を除く各時点での PSAAD スコアのベースライン時からの変化量
- 各時点での Dermatology Life Quality Index（DLQI）または Children’s DLQI（CDLQI）のベースライン時からの変化量
- 各時点での DLQI または CDLQI が 2 未満達成（ベースライン時のスコアが 2 以上の成人または青少年被験者を対象とする）
- 各時点での DLQI のベースライン時からの 4 ポイント以上の改善達成（ベースライン時のスコアが 4 以上の成人被験者を対象とする）

- 各時点での CDLQI のベースライン時からの 2.5 ポイント以上の改善達成（ベースライン時のスコアが 2.5 以上の青少年被験者を対象とする）
- 各時点での Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）の各コンポーネント（不安および抑うつ）のベースライン時からの変化量
- 各時点での HADS の各コンポーネント（不安および抑うつ）のスコアが 8 未満達成（ベースライン時のスコアが 8 以上の成人被験者を対象とする）
- 各時点での HADS の各コンポーネント（不安および抑うつ）のスコアが 11 未満達成（ベースライン時のスコアが 11 以上の成人被験者を対象とする）
- 各時点での Patient-Oriented Eczema Measure（POEM）のベースライン時からの変化量
- 各時点での患者による全般的評価（Patient Global Assessment：PtGA）のベースライン時からの変化量
- 各時点での 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達成（ベースライン時のスコアが 2 以上の被験者を対象とする）
- 各時点での EuroQol Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale（EQ-5D-5L）または EuroQol Quality of Life 5-Dimension Youth Scale（EQ-5D-Y）のベースライン時からの変化量
- 第 12 週時の Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale（FACIT-F）または Pediatric FACIT-F（Peds-FACIT-F）のベースライン時からの変化量
- 第 12 週時の Short Form-36v2（SF-36v2）Acute 版の身体的および精神的側面のサマリースコアのベースライン時からの変化量

18.1.5.3. 安全性の評価項目

1 回以上治験薬の投与を受けた全被験者を対象に，有害事象の自発報告，身体学的検査，バイタルサインおよび臨床検査結果により，安全性を評価した。安全性評価項目は，有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象および臨床検査値異常の発現頻度ならびに臨床検査値，心電図測定値およびバイタルサインのベースライン時からの変化量であった。

18.1.6. 統計解析方法

18.1.6.1. 解析対象集団[a]

最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）：無作為割り付けされ，1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義した。実際に投与された治験薬にかかわらず，無作為割り付けされた投与群に基づいて被験者を解析した。

[a] 総括報告書本文 9.7.1.1 項から補足

治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Analysis Set：PPAS）：FAS のうち，重大な治験実施計画書違反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および記録した。

安全性解析対象集団：1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義し，実際に投与された治験薬に基づいて被験者を分類した。

18.1.6.2. 統計解析

2 つの主要評価項目について，PF-04965842 200 mg QD 群とプラセボ群の間に差はないとする帰無仮説が 5%の有意水準で棄却された場合に, PF-04965842 200 mg QD 群のプラセボ群に対する優越性が示されたと判定した。同様に，2 つの主要評価項目について，PF-04965842 100 mg QD 群とプラセボ群の間に差はないとする帰無仮説が以下に記す有意水準で棄却された場合に，PF-04965842 100 mg QD 群のプラセボ群に対する優越性が示されたと判定した。

主要評価項目および重要な副次評価項目に基づく PF-04965842 の各用量群（200 mg QD および 100 mg QD）とプラセボ群の比較では，強い意味で familywise Type 1 error rate を 5%水準に制御するため，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。本手順は閉検定手順の一種である。

2 つの主要評価項目および副次評価項目の解析では，各時点の 2 値データを用いた。PF-04965842 投与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コクラン・マンテル・ヘンツェル（CMH）法を用いた。2 値の反応データから CMH 法の p 値を算出し，PF-04965842 の各用量群のプラセボ群に対する優越性を検証した。PF-04965842 投与群とプラセボ群のレスポンダーの割合は，割合の差および正規近似に基づく 95%信頼区間（confidence interval：CI）を用いて要約した。レスポンダーの割合の差は，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。レスポンダーの割合は，PF-04965842 200 mg QD 群と PF-04965842 100 mg QD 群の間でも比較し，割合の差とその両側 95% CI を算出した。ただし，仮説検定は行わなかった。何らかの理由で治験を中止した被験者やレスキュー薬を使用した被験者は，それ以降の全時点で「ノンレスポンダー」として解析に含めた。

副次評価項目の解析では，各投与群のレスポンダーの割合および各投与群間のレスポンダーの割合の差を，上記の方法を用いて算出した。第 2，4，8 および 12 週の時点の評価を行えず，当該時点の反応データが欠測となった数例の被験者についてはハイブリッドな手法による補完を行った。まず第一に，投与法，時点，投与法と時点の交互作用を固定効果として，被験者に特異的な正規分布に従うランダム効果を含めた一般化線形混合モデル（generalized linear mixed model：GLMM）に基づく補完モデルを観測値に当てはめた。第二に，被験者が治験を中止したかまたはレスキュー薬を使用したために欠測となった反応データはノンレスポンスとした。第三に，被験者の来院が断続的で欠測のままとなったその他の反応データは，欠測メカニズムに missing at random（MAR）を仮定して多重補完した。多重補完法では, missing not at random（MNAR）の枠組みで重みをゼロ（MAR の仮定に相当）とした。

PSAAD スコアのベースライン時からの変化量は, 経時的な連続変数として解析した。解析では, mixed-effect model for repeated measures（MMRM）を当てはめ，投与法，時点，投与法と時点の交

互作用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。時点はカテゴリー変数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，無構造の共分散行列を仮定したモデルが収束しなかった場合は，複合対称共分散行列を用いた。

ベースライン時からの変化量に対するモデル化では，時点の変数はベースライン後の初回来院から開始し，実際のベースライン値を共変量としてモデルに含めた。各時点での最小二乗平均（least square mean：LSM）および PF-04965842 投与群とプラセボ群の LSM の差をモデルから算出した。p 値，標準誤差および 95% CI もモデルから算出した。PF-04965842 200 mg QD 群と PF-04965842 100 mg QD 群の比較では，LSM の差とその両側 95% CI を算出し，仮説検定は行わなかった。ベースライン後の欠測値に対して明示的な補完は行わなかった。欠測メカニズムが MAR の場合，MMRM の枠組みで妥当な推定値を算出した。

18.2. 試験結果

18.2.1. 被験者の内訳および特性

553 例をスクリーニングし，387 例が無作為に割り付けられた。12 週間の治験を完了した被験者の割合は，PF-04965842 投与群の方がプラセボ群よりも高かった（Table 18-3）。治験を中止した被験者の割合は，プラセボ群の方がいずれの PF-04965842 投与群よりも高く，これは主に有害事象のために治験を中止した被験者の割合が高かったためであった。

Table 18-3. 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
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.

有効性および PRO の評価項目の解析は FAS（387 例）を対象に実施した。主要評価項目や重要な副次評価項目の補助的な解析は PPAS を対象に実施した。FAS から PF-04965842 200 mg QD 群で 22 例，PF-04965842 100 mg QD 群で 24 例およびプラセボ群で 20 例が除外された結果，PPAS に

含まれる被験者数は FAS の 83%であった。有害事象や臨床検査値の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。本治験では FAS と同一の集団となった。

ベースライン時の人口統計学的および疾患特性は，投与群間で同様であった。無作為割り付けされた被験者の年齢の中央値は全投与群で 29.0 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 22%であった。全投与群で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。罹病期間の中央値は約 20 年（範囲 1～69 年）であった。無作為割り付けされた被験者の IGA は中等症（59.2%）または重症（40.8%），EASI スコアの中央値は 25.6，Peak Pruritus NRS（PP-NRS）の中央値は 7.0 であり，中等症から重症の AD 患者集団を代表していた。ベースライン時の PRO の値は疾患の負荷および生活の質（quality of life：QOL）への影響が大きいことを示した。

18.2.2. 薬物動態の結果

本治験では PF-04965842 200 mg QD 群および PF-04965842 100 mg QD 群とも，投与後 30 分の PK 試料採取時点で PF-04965842 の最高血漿中濃度が認められた。第 29 日の投与前，第 29 日および第 85 日の投与後 30 分ならびに第 85 日の投与後 4 時間に観察された PF-04965842 血漿中濃度の中央値は，PF-04965842 200 mg QD 群と PF-04965842 100 mg QD 群の用量比（2 倍）と同様の比率で増加した。

18.2.3. 有効性の結果

主要評価項目（2 つの主要評価項目）

2 つの主要評価項目に対する治験の目的が達成された。PF-04965842 200 mg QD 群および PF-04965842 100 mg QD 群はいずれも，プラセボ群と比較して IGA 改善達成および EASI-75 達成に統計的な有意差が認められた（Table 18-4 および Table 18-5）。また，検定は行わなかったものの，PF-04965842 200 mg QD 群の IGA 改善達成および EASI-75 達成（プラセボ群の値で補正）は，PF-04965842 100 mg QD 群の約 2 倍であった。PPAS および tipping point analysis（反応データの欠測値はすべて多重補完した）に基づく追加の補助的な感度分析の結果は，FAS を用いた主要解析の結果と合致した。IGA 改善達成および EASI-75 達成とも，部分集団間でレスポンダーの割合は同様であった。

Table 18-4. PF-04965842 Protocol B7451012 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
Week 12	N	76	156	153
	n (%)	6 (7.9)	37 (23.7)	67 (43.8)
	Difference from Placebo (Active - Placebo) [1]			
	Estimate (%)		15.8	36.0
	95% Confidence Interval		(6.8, 24.8)	(26.2, 45.7)
	Two-sided p-value [2]		0.0037	<.0001
	Difference between 200 mg QD - 100 mg QD [1]			
	Estimate (%)			20.0
	95% Confidence Interval			(9.9, 30.1)

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.
[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.
[2] p-value was calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method adjusted by randomization strata (baseline disease severity and age category).
CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; N = Number of subjects available in the analysis set at the specified visit; n (%) = Number of subjects with response
(percentage based on N); NRI = Non-Responder Imputation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01MAY2019 (06:28) Source Data: Table 16.2.6.1.1 Output File: ./nda1_cdisc/B7451012/adad_s102 Date of Generation: 03MAY2019 (08:46)
Table 14.2.1.1.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 18-5. PF-04965842 Protocol B7451012 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
Week 12	N	76	156	153
	n (%)	9 (11.8)	62 (39.7)	96 (62.7)
	Difference from Placebo (Active - Placebo) [1]			
	Estimate (%)		27.9	51.0
	95% Confidence Interval		(17.4, 38.3)	(40.5, 61.5)
	Two-sided p-value [2]		<.0001	<.0001
	Difference between 200 mg QD - 100 mg QD [1]			
	Estimate (%)			23.0
	95% Confidence Interval			(12.3, 33.7)

Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the 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.
[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.
[2] p-value was calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method adjusted by randomization strata (baseline disease severity and age category).
CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; N = Number of subjects available in the analysis set at the specified visit; n (%) = Number of subjects with response
(percentage based on N); NRI = Non-Responder Imputation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01MAY2019 (06:04) Source Data: Table 16.2.6.1.2.2 Output File: ./nda1_cdisc/B7451012/adea_s104 Date of Generation: 04MAY2019 (01:55)
Table 14.2.1.1.3.1 is for Pfizer internal use.

重要な副次評価項目

2 つの重要な副次評価項目に対する治験の目的が達成された。PF-04965842 投与群はいずれも，第 2，4 および 12 週時のそう痒 NRS スコア（重症度）がベースライン時から 4 ポイント以上の改善（PP-NRS4）を達成した被験者（レスポンダー）の割合がプラセボ群よりも統計的に有意に高く，PP-NRS4 達成は第 2 週という早期に始まり，第 4 週までに定常状態に達した（Table 18-6）。いずれの PF-04965842 投与群も，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，プラセボ群よりも統計的に有意に大きかった（Table 18-7）。PSAAD スコアに関しては，いずれの PF-04965842 投与群も第 1 週という早期からプラセボ群と比較して有効性に差が認められた。

Table 18-6. PF-04965842 Protocol B7451012 Proportion of Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Numeric Rating Scale for Severity of Pruritus - CMH (FAS, NRI after Dropout + MI for Intermittent Missing)

		Placebo	PF-04965842 100mg QD	PF-04965842 200mg QD
Week 2	N	74	147	147
	Estimate Response Rate (%)	2.7	20.4	45.6
	Difference from Placebo (Active - Placebo)			
	Estimate (%)		18.0	42.5
	95% Confidence Interval		(10.2, 25.8)	(33.6, 51.4)
	Two-sided p-value		0.0004	<.0001
	Difference between 200 mg QD - 100 mg QD			
	Estimate (%)			24.9
	95% Confidence Interval			(14.8, 35.0)
Week 4	Estimate Response Rate (%)	17.2	32.2	58.8
	Difference from Placebo (Active - Placebo)			
	Estimate (%)		15.0	41.1
	95% Confidence Interval		(1.9, 28.0)	(27.8, 54.4)
	Two-sided p-value		0.0251	<.0001
	Difference between 200 mg QD - 100 mg QD			
	Estimate (%)			26.5
	95% Confidence Interval			(13.7, 39.2)
Week 8	Estimate Response Rate (%)	14.4	34.3	59.9
	Difference from Placebo (Active - Placebo)			
	Estimate (%)		20.0	45.3
	95% Confidence Interval		(7.4, 32.7)	(32.7, 57.8)
	Two-sided p-value		0.0019	<.0001
	Difference between 200 mg QD - 100 mg QD			
	Estimate (%)			25.5
	95% Confidence Interval			(13.5, 37.6)
Week 12	Estimate Response Rate (%)	15.3	37.7	57.2
	Difference from Placebo (Active - Placebo)			
	Estimate (%)		22.5	41.7
	95% Confidence Interval		(10.3, 34.8)	(29.6, 53.9)
	Two-sided p-value		0.0003	<.0001
	Difference between 200 mg QD - 100 mg QD			
	Estimate (%)			19.3
	95% Confidence Interval			(7.3, 31.2)

Table 18-6. PF-04965842 Protocol B7451012 Proportion of Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Numeric Rating Scale for Severity of Pruritus - CMH (FAS, NRI after Dropout + MI for Intermittent Missing)

	Placebo	PF-04965842 100mg QD	PF-04965842 200mg QD

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).
Each complete imputed data set was analyzed using the CMH risk difference method adjusting by randomization strata, separately for each week. Results from multiply imputed data sets were combined using Rubin's rules to obtain treatment difference, 95% CI and p-value. Missing responses after permanent discontinuation were defined as non-responders. Any intermittent missing responses were imputed 500 times using random Bernoulli draws using a posterior probability of response at each visit. Posterior probabilities were estimated under a Bayesian framework from a logit-normal GLMM with treatment,
visit, treatment by visit interaction as fixed effects and a latent subject-level, zero mean, normally distributed random effect, with a logit link function.
At Week 2, there was no subject with intermittent missing data so no multiple imputations were performed.
CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; N = Number of subjects available in the analysis set with baseline >= 4; NRI = Non-Responder Imputation; MI = Multiple Imputation; GLMM = Generalized Linear Mixed Model.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01MAY2019 (06:34) Source Data: Table 16.2.6.1.3 Output File: ./nda1 cdisc/B7451012/adnr s201 Date of Generation: 09MAY2019 (02:09)
Table 14.2.3.2.1 is for Pfizer internal use.

Table 18-7. PF-04965842 Protocol B7451012 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
Number of Subjects included in the Analysis Model:	N	68	137	138
Week 12	Least Squares Mean	-1.1	-2.2	-3.2
	95% Confidence Interval	(-1.7,-0.6)	(-2.6,-1.9)	(-3.6,-2.8)
	Difference from Placebo (Active - Placebo)			
	Least Squares Mean		-1.1	-2.1
	95% Confidence Interval		(-1.7,-0.4)	(-2.7,-1.4)
	Two-sided p-value		0.0010	<.0001
	Difference between 200 mg QD - 100 mg QD			
	Least Squares Mean			-1.0
	95% Confidence Interval			(-1.5,-0.5)

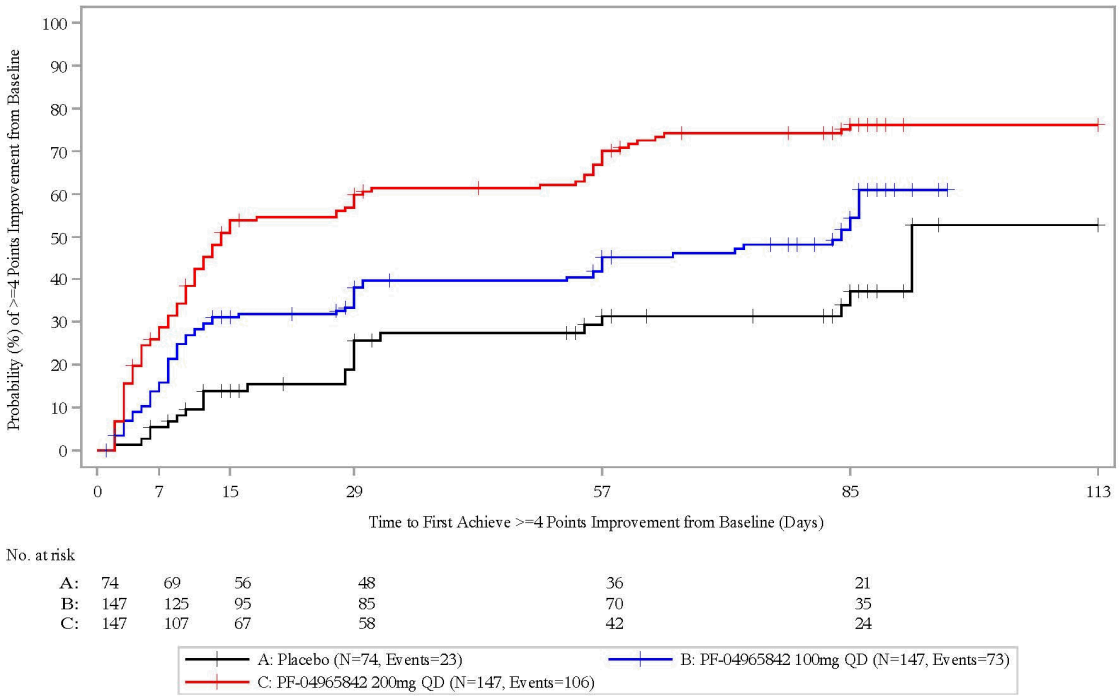
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the average of all values recorded between Day -6 and Day 1.
Weekly data were average values of daily observations over 7 days.
Mixed Model Repeated Measure (MMRM) contained fixed factors of treatment, week, treatment by week interaction, randomization strata
(baseline disease severity and age category), baseline value and an unstructured covariance matrix.
OD = Observed Data.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01MAY2019 (06:52) Source Data: Table 16.2.6.1.4.2 Output File: ./nda1 cdisc/B7451012/adpu s103 Date of Generation: 25JUN2019 (02:50)
Table 14.2.4.2.4 is for Pfizer internal use.

有効性の副次評価項目

有効性の副次評価項目では，多重性の調整は行わず，算出した p 値が 0.05 または 5%の名義的有意水準を下回る場合を統計的に有意とした。有効性の副次評価項目の PF-04965842 投与群とプラセボ群の比較では，統計的な有意差が認められた。

- いずれの PF-04965842 投与群でも，第 8 週時の PP-NRS4 のレスポンダーの割合がプラセボ群よりも統計的に有意に高かった（Table 18-6）。
- カプラン・マイヤー法により最初の PP-NRS4 達成までの時間を推定した結果，いずれの PF-04965842 投与群でも，最初の PP-NRS4 達成までの時間の中央値はプラセボ群よりも統計的に有意に短かった（Figure 18-1）。

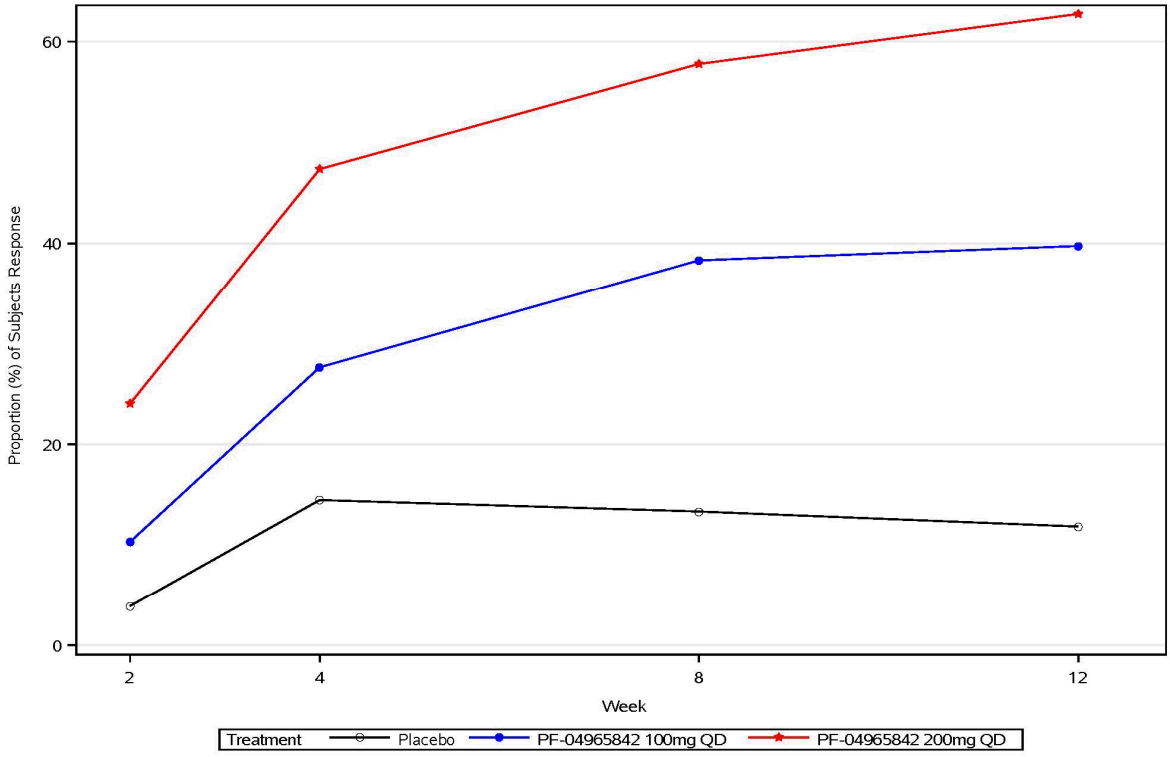
Figure 18-1. Kaplan-Meier Plot of Time to First Achieve ≥4 Points Improvement from Baseline in Numeric Rating Scale for Severity of Pruritus (FAS), Protocol B7451012



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
N = number of subjects from the FAS population with a baseline numeric rating scale score for severity of pruritus >=4.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01MAY2019 (06:34) Source Data: Table 14.2.3.3.1 Output File: ./nda1_cdisc/B7451012/adtte_f001 Date of Generation: 06MAY2019 (01:53)

- PF-04965842 200 mg QD 群では第 2，4 および 8 週時に，PF-04965842 100 mg QD 群では第 4 週時および第 8 週時に，プラセボ群と比較して EASI-75 達成に統計的な有意差が認められた（Figure 18-2）。

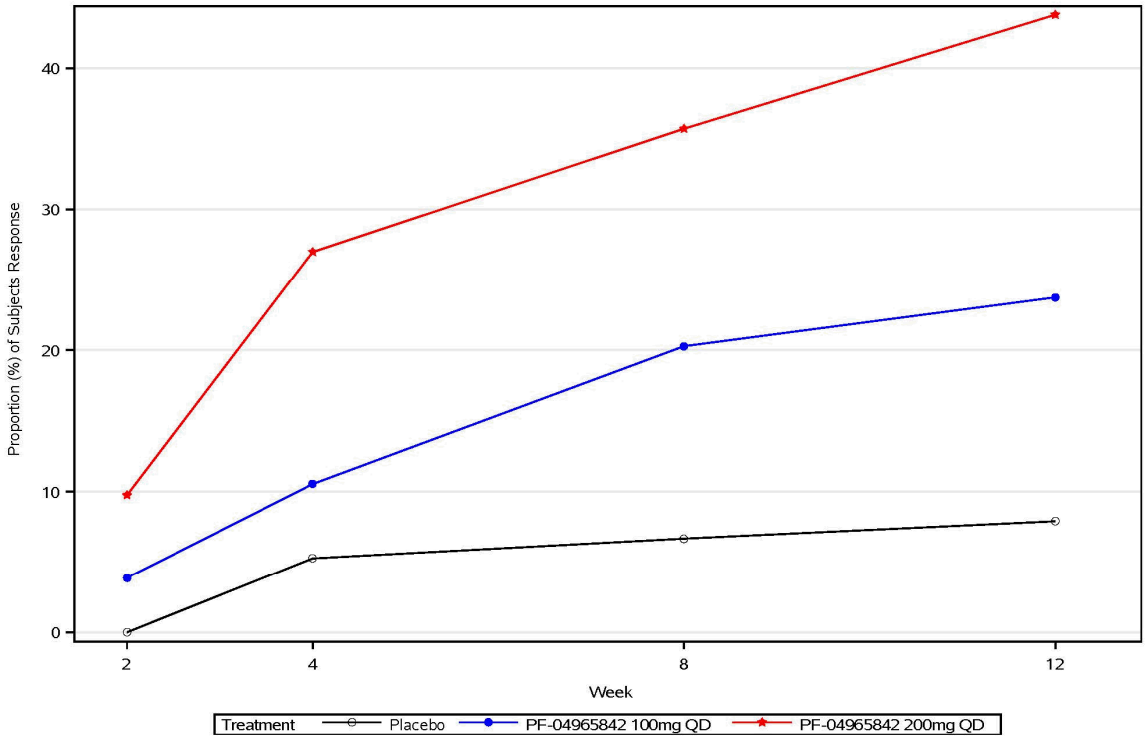
Figure 18-2. Plot of Proportion of Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response ≥75% Improvement from Baseline (FAS, NRI), Protocol B7451012



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).
NRI = Non-Responder Imputation.
Source Table: Table 14.2.2.2.2 and Table 14.2.1.1.3.1
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01MAY2019 (06:04) Output File: /nda1_cdisc/B7451012/adea_f102 Date of Generation: 06MAY2019 (04:22)

- PF-04965842 200 mg QD 群では第 2 週から，PF-04965842 100 mg QD 群では第 8 週から，プラセボ群と比較して IGA 改善達成に統計的な有意差が認められ，第 12 週までに定常状態には達しなかった（Figure 18-3）。

Figure 18-3. Plot of Proportion of Subjects Achieving Investigator's Global Assessment (IGA) Response of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 Points Improvement from Baseline (FAS, NRI), Protocol B7451012



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).
NRI = Non-Responder Imputation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01MAY2019 (06:28) Source Data: Table 14.2.1.1.1.1 and Table 14.2.1.3.1 Output File: /nda1_cdisc/B7451012/adad_f101 Date of Generation: 07MAY2019 (05:09)

その他の副次評価項目

EASI-50/EASI-90 : いずれの PF-04965842 投与群も，第 2 週という早期からプラセボ群と比較して EASI-50 に統計的な有意差が認められ，第 4 週までに定常状態に達し，第 12 週まで持続した。PF-04965842 200 mg QD 群では第 4 週から，PF-04965842 100 mg QD 群では第 8 週から，プラセボ群と比較して EASI-90 に統計的な有意差が認められ, 第 12 週までに定常状態には達しなかった。

AD に罹患した面積の BSA に対する割合（%BSA） : MMRM に基づく解析の結果，いずれの PF-04965842 投与群でも，第 2 週という早期から%BSA のベースライン時からの変化量および変化率の絶対値はプラセボ群よりも統計的に有意に大きく，第 12 週まで持続した。

SCORAD50/SCORAD75 : いずれの PF-04965842 投与群も，第 2 週という早期からプラセボ群と比較して SCORAD50 に統計的な有意差が認められ，第 12 週まで持続した。PF-04965842 200 mg QD 群では第 2 週から，PF-04965842 100 mg QD 群では第 8 週時のみ，プラセボ群と比較して SCORAD75 に統計的な有意差が認められた。

SCORAD（不眠）：MMRM に基づく解析の結果，いずれの PF-04965842 投与群も，第 2 週からプラセボ群と比較して SCORAD（不眠）VAS に統計的な有意差が認められ，第 12 週まで持続した。

患者報告アウトカム

DLQI/CDLQI：DLQI（成人被験者）については，第 2 週という早期からいずれの PF-04965842 投与群もプラセボ群に対して統計的な有意差が認められ，第 12 週まで持続した。CDLQI については，各 PF-04965842 QD 群に 32 例，プラセボ群に 16 例の青少年被験者が含まれており，PF-04965842 200 mg QD 群では第 2 週という早期に，PF-04965842 100 mg QD 群では第 4 週時のみ，プラセボ群に対して統計的な有意差が認められた。

HADS：MMRM に基づく解析の結果，HADS 不安サブスケールスコアについては，PF-04965842 200 mg QD 群では第 2 週からプラセボ群に対して統計的な有意差が認められ，PF-04965842 100 mg QD 群ではどの時点でもプラセボ群に対して統計的な有意差は認められなかった。HADS 抑うつサブスケールスコアについては，PF-04965842 200 mg QD 群では第 2 週から，PF-04965842 100 mg QD 群では第 4 週から，プラセボ群に対して統計的な有意差が認められた。

POEM：第 2 週からいずれの PF-04965842 投与群もプラセボ群と比較して POEM に統計的な有意差が認められ，第 12 週まで持続した。

PtGA：MMRM に基づく解析の結果，第 2 週からいずれの PF-04965842 投与群もプラセボ群と比較して PtGA に統計的な有意差が認められ，第 12 週まで持続した。

EQ-5D-5L/EQ-5D-Y：EQ-5D-5L EQ-VAS およびインデックス値については，PF-04965842 200 mg QD 群ではすべての時点で，PF-04965842 100 mg QD 群では第 2，8 および 12 週時に，プラセボ群と比較して統計的な有意差が認められた。EQ-5D-Y については，PF-04965842 200 mg QD 群では EQ-VAS は第 2，4 および 12 週時に，インデックス値は第 4 週時のみ，プラセボ群と比較して統計的な有意差が認められ，PF-04965842 100 mg QD 群では第 4 週時のインデックス値にプラセボ群に対する統計的な有意差が認められた。

FACIT-F/ Peds-FACIT-F：共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）に基づく解析の結果，成人被験者の FACIT-F については，第 12 週時にいずれの PF-04965842 投与群もプラセボ群と比較して統計的な有意差が認められた。青少年被験者の Peds-FACIT-F については，いずれの PF-04965842 投与群もプラセボ群と比較して統計的な有意差は認められなかった。

SF-36v2：ANCOVA に基づく解析の結果，PF-04965842 200 mg QD 群では第 12 週時にプラセボ群と比較して SF-36v2 の身体的および精神的側面のサマリースコアに統計的な有意差が認められ，PF-04965842 100 mg QD 群では身体的側面のサマリースコアのみ統計的な有意差が認められた。

18.2.4. 安全性の結果

18.2.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 18-8 に示した。有害事象の発現頻度は，PF-04965842 投与群の方がプラセボ群よりも高かった。有害事象の大部分は軽度または中等度であり，重度の有害事象の発現頻

度は PF-04965842 投与群の方がプラセボ群よりも低かった。有害事象の約 3 分の 1 は，治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。

Table 18-8. PF-04965842 Protocol B7451012 Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities)

Number (%) of Subjects	Placebo n (%)	PF-04965842 100mg QD n (%)	PF-04965842 200mg QD n (%)
Subjects evaluable for adverse events	77	156	154
Number of adverse events	79	255	270
Subjects with adverse events	44 (57.1)	108 (69.2)	120 (77.9)
Subjects with serious adverse events	3 (3.9)	5 (3.2)	5 (3.2)
Subjects with severe adverse events	9 (11.7)	8 (5.1)	5 (3.2)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	7 (9.1)	9 (5.8)	9 (5.8)
Subjects discontinued study drug due to AE and continued Study [2]	1 (1.3)	2 (1.3)	0
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	2 (2.6)	4 (2.6)	9 (5.8)

Included data up to 28 days after last dose of study.
Except for the number of Adverse Events subjects were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
[1] Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study
[2] Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the Subject to be discontinued from study
MedDRA v21.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01MAY2019 (06:16) Source Data: Table 16.2.7.1.1 Output File: ./nda1_cdisc/B7451012/adae_s010 Date of Generation: 03MAY2019 (23:38)
Table 14.3.1.2.1 is for Pfizer internal use.

PF-04965842 投与群でプラセボ群よりも多く報告された主な有害事象は，悪心および頭痛であった。悪心および頭痛の大部分は軽度であり，被験者の治験中止には至らなかった。重度の有害事象の発現頻度はプラセボ群の方が PF-04965842 投与群よりも高く, 大部分は AD と関連していた。AD の増悪に関連する有害事象の発現頻度は，プラセボ群の方が高かった。

帯状疱疹の発現頻度は低く, PF-04965842 200 mg QD 群では 154 例中 2 例, PF-04965842 100 mg QD 群では 156 例中 1 例で認められ，プラセボ群では認められなかった。

いずれの投与群でも, 悪性腫瘍, 日和見感染または重大な心血管系有害事象は報告されなかった。

18.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

18.2.4.3. 重篤な有害事象[a]

重篤な有害事象の発現頻度はすべての投与群で同様であり，PF-04965842 投与群ではいずれも各 5 例（3.2%），プラセボ群では 3 例（3.9%）に認められた（Table 18-8 および Table 18-9）。重篤な有害事象の一覧に関する情報は，M2.7.4.2.1.3.1 に示した。

[a] 総括報告書本文 12.3.1.2 項から補足

Table 18-9. PF-04965842 Protocol B7451012 Incidence of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities)
Reporting period: Cumulative Through - Cut off date 30Apr2019

Number of Subjects Evaluable for Adverse Events		Placebo (N=77)	PF-04965842 100mg QD (N=156)	PF-04965842 200mg QD (N=154)
Number (%) of Subjects with Serious Adverse Events [1]: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Eye disorders	眼障害	0	1 (0.6)	0
Retinal detachment	網膜剥離	0	1 (0.6)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患	0	0	1 (0.6)
Pancreatitis acute	急性膵炎	0	1 (0.6)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)	0	0
Condition aggravated	状態悪化	1 (1.3)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)
Appendicitis	虫垂炎	1 (1.3)	1 (0.6)	0
Peritonsillitis	扁桃周囲炎	0	0	1 (0.6)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	1 (0.6)
Dehydration	脱水	0	0	1 (0.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3)	0	0
Meniscal degeneration	半月板変性	1 (1.3)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	2 (1.3)	0
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (0.6)	0
Seizure	痙攣発作	0	1 (0.6)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	2 (1.3)
Asthma	喘息	0	0	2 (1.3)

Table 18-9. PF-04965842 Protocol B7451012 Incidence of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities)
Reporting period: Cumulative Through - Cut off date 30Apr2019

Number of Subjects Evaluable for Adverse Events		Placebo (N=77)	PF-04965842 100mg QD (N=156)	PF-04965842 200mg QD (N=154)
Number (%) of Subjects with Serious Adverse Events [1]: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (1.3)	0	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (1.3)	0	0
Total preferred term events [2]		4	5	5
Total Number of Cases [3]		3	5	5
Total Number of Subjects with Serious Adverse Events [4]		3	5	5
Total Number of Subjects with Serious Adverse Events [5] 13				

Source：総括報告書本文 Table 23
A case was a single event or a series of related events not separated in time occurring in a single subject.
[1] SAEs were counted at MedDRA preferred term/Treatment group with each individual SAE counted only once per subject per treatment group
[2] Total number of events per subject per Treatment group
[3] Number of cases that started in the Treatment group
[4] Total number of subjects having an event that started in the Treatment group
[5] Overall count of subjects that had a Serious adverse Event in any Treatment group
Source of SAE is SDW(Safety Data Warehouse)
MedDRA v.22.0J coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07MAY2019 (03:31) Source Data: Table 14.3.2.2 Output File: ./nda1 cdisc/B7451012/adsae s001 Date of Generation: 10MAY2019 (05:42)
Table 14.3.2.3 is for Pfizer internal use.

18.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象による治験中止の発現頻度は,いずれの PF-04965842 投与群もプラセボ群より低かった。

18.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

いずれの PF-04965842 投与群も，血小板数が用量依存的に減少して第 4 週で最小値となり，最終観察時にベースライン値付近に回復した。血小板数減少が臨床的に注目すべきと判断する基準に達した被験者は少数であった。リンパ球数，好中球数およびヘモグロビン値の中央値は，臨床的に意味のある変化を示さなかった。リンパ球数減少および好中球数減少が臨床的に注目すべきと判断する基準に達した被験者の割合は，用量依存的であった。PF-04965842 200 mg QD 群の 2 例は，血小板減少症およびリンパ球減少症のために本治験を中止した。

総コレステロール，低比重リポタンパク（low-density lipoprotein：LDL）および高比重リポタンパク（high-density lipoprotein：HDL）は用量依存的に増加し，第 4 週に定常状態に達したが，トリグリセリドは増加しなかった。LDL/HDL 比は上昇しなかった。

いずれの PF-04965842 投与群もプラセボ群と比較してクレアチンキナーゼが用量依存的に増加したが，臨床的に意味のある事象ではなかった。横紋筋融解症の有害事象は報告されなかった。

Fridericia 式で補正した QT 間隔（QT interval with Fridericia's correction：QTcF）の変化またはバイタルサインの変化で，異常と事前規定した基準に合致した変動は報告されなかった。

18.3. 結論

有効性

- いずれの PF-04965842 投与群（200 mg QD および 100 mg QD）も，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が達成された。
    - いずれの PF-04965842 投与群も，IGA 改善達成および EASI-75 達成がプラセボ群よりも統計的に有意に高かった。
    - PF-04965842 200 mg QD 群の IGA 改善達成および EASI-75 達成（プラセボ群の値で補正）は，PF-04965842 100 mg QD 群の約 2 倍であった。
    - IGA 改善達成および EASI-75 達成に関する感度分析の結果は，主要解析の結果と合致した。
    - IGA 改善達成および EASI-75 達成とも，部分集団間でレスポンダーの割合は同様であった。
- いずれの PF-04965842 投与群（200 mg QD および 100 mg QD）も，2 つの重要な副次評価項目（第 2, 4 および 12 週時の PP-NRS4 達成ならびに第 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が達成された。

- いずれの PF-04965842 投与群（200 mg QD および 100 mg QD）も，第 2 週から PP-NRS4 レスポンダーの割合がプラセボ群よりも統計的に有意に高かった。

- いずれの PF-04965842 投与群（200 mg QD および 100 mg QD）も，第 12 週時の PSAAD スコアのベースライン時からの変化量の絶対値はプラセボ群よりも統計的に有意に大きく，第 1 週という早期からプラセボ群と比較して有効性に差が認められた。

- その他の有効性の副次評価項目では，いずれの PF-04965842 投与群もプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた。

  - いずれの PF-04965842 投与群も，プラセボ群と比較して EASI-50 および EASI-90 達成に統計的な有意差が認められた。EASI-50 達成はすべての時点で認められ，EASI-90 達成は PF-04965842 200 mg QD 群では第 4 週から，PF-04965842 100 mg QD 群では第 8 週から認められた。

  - いずれの PF-04965842 投与群も，最初の PP-NRS4 達成までの時間の中央値は，プラセボ群よりも統計的に有意に短かった。

  - いずれの PF-04965842 投与群も，プラセボ群と比較して IGA 改善達成に統計的な有意差が認められ，PF-04965842 200 mg QD 群では第 2 週から，PF-04965842 100 mg QD 群では第 8 週から認められた。EASI-75 達成については，PF-04965842 200 mg QD 群では第 2 週から，PF-04965842 100 mg QD 群では第 4 週から，プラセボ群と比較して統計的な有意差が認められた。

  - いずれの PF-04965842 投与群も，第 2 週という早期から%BSA のベースライン時からの変化量の絶対値がプラセボ群よりも統計的に有意に大きく，第 12 週まで持続した。

  - いずれの PF-04965842 投与群も，第 2 週という早期からプラセボ群と比較して SCORAD50 に統計的な有意差が認められ，第 12 週まで持続した。PF-04965842 200 mg QD 群では第 2 週から，PF-04965842 100 mg QD 群では第 8 週時のみ，プラセボ群と比較して SCORAD75 に統計的な有意差が認められた。

  - いずれの PF-04965842 投与群も，プラセボ群と比較して SCORAD（不眠）VAS のベースライン時からの変化量に統計的な有意差が認められた。

患者報告アウトカム

- いずれの PF-04965842 投与群も，第 12 週時にすべての PRO 評価項目でプラセボ群と比較して良好な差が認められた。検討したすべての評価項目（DLQI/CDLQI，HADS，POEM，PtGA および EQ-5D-5L）で第 2 週という早期に差が認められ，その後最長で第 12 週の時点まで差が持続した。

  - POEM の評価ではいずれの PF-04965842 投与群も AD に関連する症状の頻度がプラセボ群よりも改善した。

- DLQI および CDLQI の評価では, いずれの PF-04965842 投与群も皮膚の状態に関する QOL がプラセボ群よりも改善した。

- PtGA の評価では，いずれの PF-04965842 投与群でも疾患の重症度についての患者の印象がプラセボ群よりも改善した。

- HADS の評価では, いずれの PF-04965842 投与群でも抑うつおよび不安に関連する症状がプラセボ群よりも改善した。

薬物動態

- 中等症から重症の AD 患者では，PF-04965842 200 mg QD 群と PF-04965842 100 mg QD 群で PF-04965842 の血漿中濃度はほぼ用量に比例（2 倍）して増加した。

安全性

- PF-04965842 は良好な忍容性を示し，安全性または忍容性について特定された懸念は管理可能であった。

- 有害事象の発現頻度は，PF-04965842 投与群の方がプラセボ群よりも高かった。PF-04965842 投与群でプラセボ群よりも多く報告された主な有害事象は，悪心および頭痛であった。

  - 悪心および頭痛の大部分は軽度であり，被験者の治験中止には至らなかった。

  - 重度の有害事象の発現頻度はプラセボ群の方が PF-04965842 投与群よりも高く，大部分は AD と関連していた。AD の増悪に関連する有害事象の発現頻度は，プラセボ群の方が高かった。

- 重篤な有害事象の発現頻度は，いずれの PF-04965842 投与群とも低かった。重篤な有害事象の発現頻度はすべての投与群で同様（3.2%～3.9%）であった。

- 有害事象による治験中止の発現頻度は，PF-04965842 投与群の方がプラセボ群よりも低かった。

- 本治験では死亡例は報告されなかった。

- 帯状疱疹の発現頻度は低く, PF-04965842 200 mg QD 群では 154 例中 2 例, PF-04965842 100 mg QD 群では 156 例中 1 例に認められ，プラセボ群では認められなかった。

- いずれの PF-04965842 投与群も，血小板数が用量依存的に減少して第 4 週で最小値となり，最終観察時にベースライン値付近に回復した。血小板数減少が臨床的に注目すべきと判断する基準に達した被験者は少数であった。リンパ球数，好中球数およびヘモグロビン値の中央値は，臨床的に意味のある変化を示さなかった。リンパ球数減少および好中球数減少が臨床的に注目すべきと判断する基準に達した被験者の割合は，用量依存的であった。PF-04965842 200 mg QD 群の 2 例は，血小板減少症およびリンパ球減少症のために本治験を中止した。

- 総コレステロール, LDL および HDL は用量依存的に増加し, 第 4 週に定常状態に達したが, トリグリセリドは増加しなかった。LDL/HDL 比は上昇しなかった。

- いずれの PF-04965842 投与群もプラセボ群と比較してクレアチンキナーゼが用量依存的に増加したが, 臨床的に意味のある事象ではなかった。横紋筋融解症の有害事象は報告されなかった。

- いずれの投与群でも, 悪性腫瘍, 日和見感染または重大な心血管系有害事象は報告されなかった。

- QTcF の変化またはバイタルサインの変化で, 異常と事前規定した基準に合致した変動は報告されなかった。

18.4. 付録

Table 18-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451012

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=77)		PF-04965842 100mg QD (N=156)		PF-04965842 200mg QD (N=154)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	0		3	(1.9)	2	(1.3)
Anaemia	貧血	0		0		2	(1.3)
Eosinophilia	好酸球増加症	0		1	(0.6)	0	
Leukopenia	白血球減少症	0		0		1	(0.6)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0		2	(1.3)	0	
Neutropenia	好中球減少症	0		0		1	(0.6)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0		0		1	(0.6)
Cardiac Disorders	心臓障害	1	(1.3)	4	(2.6)	5	(3.2)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	1	(1.3)	0		1	(0.6)
Bradycardia	徐脈	0		0		2	(1.3)
Defect conduction intraventricular	心室内伝導障害	1	(1.3)	1	(0.6)	0	
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0		0		1	(0.6)
Palpitations	動悸	0		1	(0.6)	0	
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	0		1	(0.6)	0	
Tachycardia	頻脈	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	0		1	(0.6)	0	
Ear pain	耳痛	0		1	(0.6)	0	
Endocrine Disorders	内分泌障害	0		0		1	(0.6)
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	0		0		1	(0.6)
Eye Disorders	眼障害	3	(3.9)	8	(5.1)	8	(5.2)
Blepharitis	眼瞼炎	0		0		1	(0.6)
Cataract	白内障	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0		1	(0.6)	0	

Table 18-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451012

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=77)		PF-04965842 100mg QD (N=156)		PF-04965842 200mg QD (N=154)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dry eye	ドライアイ	1	(1.3)	1	(0.6)	1	(0.6)
Erythema of eyelid	眼瞼紅斑	0		0		1	(0.6)
Eye oedema	眼球浮腫	0		0		2	(1.3)
Eyelid cyst	眼瞼嚢胞	1	(1.3)	0		0	
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Keratitis	角膜炎	0		1	(0.6)	0	
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	0		1	(0.6)	0	
Retinal detachment	網膜剥離	0		1	(0.6)	0	
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	1	(1.3)	2	(1.3)	2	(1.3)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0		0		1	(0.6)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	5	(6.5)	25	(16.0)	45	(29.2)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1	(1.3)	2	(1.3)	1	(0.6)
Abdominal distension	腹部膨満	0		1	(0.6)	0	
Abdominal pain	腹痛	1	(1.3)	0		1	(0.6)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0		0		1	(0.6)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0		0		1	(0.6)
Cheilitis	口唇炎	0		0		1	(0.6)
Constipation	便秘	0		1	(0.6)	0	
Diarrhoea	下痢	2	(2.6)	3	(1.9)	4	(2.6)
Dyspepsia	消化不良	0		1	(0.6)	2	(1.3)
Faeces soft	軟便	0		0		1	(0.6)
Flatulence	鼓腸	0		0		1	(0.6)
Gingival bleeding	歯肉出血	0		0		1	(0.6)
Inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患	0		0		1	(0.6)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0		0		1	(0.6)

Table 18-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451012

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=77)		PF-04965842 100mg QD (N=156)		PF-04965842 200mg QD (N=154)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nausea	悪心	2	(2.6)	14	(9.0)	31	(20.1)
Pancreatitis acute	急性膵炎	0		1	(0.6)	0	
Toothache	歯痛	0		0		2	(1.3)
Vomiting	嘔吐	1	(1.3)	4	(2.6)	6	(3.9)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.3)	10	(6.4)	7	(4.5)
Chest pain	胸痛	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Fatigue	疲労	0		6	(3.8)	2	(1.3)
Feeling abnormal	異常感	0		0		1	(0.6)
Malaise	倦怠感	0		0		1	(0.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1	(1.3)	0		1	(0.6)
Pyrexia	発熱	0		3	(1.9)	1	(0.6)
Tenderness	圧痛	0		0		1	(0.6)
Immune System Disorders	免疫系障害	0		1	(0.6)	0	
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0		1	(0.6)	0	
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	22	(28.6)	64	(41.0)	59	(38.3)
Appendicitis	虫垂炎	1	(1.3)	1	(0.6)	0	
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	0		0		1	(0.6)
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰膣炎	0		1	(0.6)	0	
Bronchitis	気管支炎	0		0		1	(0.6)
Bronchitis bacterial	細菌性気管支炎	0		1	(0.6)	0	
Cellulitis	蜂巣炎	1	(1.3)	0		1	(0.6)
Conjunctivitis	結膜炎	0		4	(2.6)	4	(2.6)
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	0		1	(0.6)	0	
Cystitis	膀胱炎	0		2	(1.3)	2	(1.3)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	1	(1.3)	1	(0.6)	1	(0.6)

Table 18-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451012

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=77)		PF-04965842 100mg QD (N=156)		PF-04965842 200mg QD (N=154)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Diverticulitis	憩室炎	1	(1.3)	0		0	
Ear infection	耳感染	0		0		1	(0.6)
Eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹	1	(1.3)	2	(1.3)	0	
Eczema infected	感染性湿疹	2	(2.6)	4	(2.6)	0	
Enterobiasis	蟯虫症	0		1	(0.6)	0	
Folliculitis	毛包炎	1	(1.3)	2	(1.3)	0	
Fungal infection	真菌感染	0		0		1	(0.6)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0		1	(0.6)	0	
Furuncle	せつ	1	(1.3)	0		0	
Gastroenteritis	胃腸炎	0		5	(3.2)	3	(1.9)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0		1	(0.6)	0	
Gastrointestinal infection	消化管感染	0		1	(0.6)	0	
Gastrointestinal viral infection	ウイルス性消化管感染	0		1	(0.6)	0	
Herpes simplex	単純ヘルペス	0		1	(0.6)	3	(1.9)
Herpes zoster	帯状疱疹	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Hordeolum	麦粒腫	0		1	(0.6)	2	(1.3)
Impetigo	膿痂疹	0		2	(1.3)	2	(1.3)
Influenza	インフルエンザ	0		3	(1.9)	2	(1.3)
Laryngitis	喉頭炎	0		0		1	(0.6)
Localised infection	限局性感染	0		1	(0.6)	0	
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1	(1.3)	2	(1.3)	1	(0.6)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	8	(10.4)	23	(14.7)	18	(11.7)
Ophthalmic herpes simplex	眼部単純ヘルペス	0		0		1	(0.6)
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	0		0		1	(0.6)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0		3	(1.9)	1	(0.6)
Otitis media	中耳炎	0		0		1	(0.6)

Table 18-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451012

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=77)		PF-04965842 100mg QD (N=156)		PF-04965842 200mg QD (N=154)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Otitis media acute	急性中耳炎	0		1	(0.6)	0	
Peritonsillitis	扁桃周囲炎	0		0		1	(0.6)
Pharyngitis	咽頭炎	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0		1	(0.6)	0	
Respiratory tract infection	気道感染	0		0		4	(2.6)
Rhinitis	鼻炎	0		3	(1.9)	0	
Sinusitis	副鼻腔炎	0		0		1	(0.6)
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	0		3	(1.9)	0	
Skin infection	皮膚感染	0		2	(1.3)	1	(0.6)
Streptococcal infection	レンサ球菌感染	1	(1.3)	0		0	
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0		0		1	(0.6)
Tonsillitis	扁桃炎	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5	(6.5)	11	(7.1)	11	(7.1)
Urinary tract infection	尿路感染	1	(1.3)	3	(1.9)	3	(1.9)
Urinary tract infection bacterial	細菌性尿路感染	0		1	(0.6)	0	
Viral infection	ウイルス感染	0		1	(0.6)	0	
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1	(1.3)	1	(0.6)	0	
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	0		0		1	(0.6)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害，中毒および処置合併症	3	(3.9)	0		5	(3.2)
Contusion	挫傷	1	(1.3)	0		1	(0.6)
Fall	転倒	0		0		1	(0.6)
Foreign body in eye	眼内異物	0		0		1	(0.6)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1	(1.3)	0		2	(1.3)
Radius fracture	橈骨骨折	0		0		1	(0.6)
Skin laceration	皮膚裂傷	1	(1.3)	0		0	

Table 18-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451012

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=77)		PF-04965842 100mg QD (N=156)		PF-04965842 200mg QD (N=154)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	臨床検査	0		11	(7.1)	14	(9.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		2	(1.3)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		3	(1.9)	5	(3.2)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		1	(0.6)
Blood pressure increased	血圧上昇	0		0		2	(1.3)
Body temperature increased	体温上昇	0		1	(0.6)	0	
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0		1	(0.6)	0	
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(0.6)
Heart rate increased	心拍数増加	0		1	(0.6)	0	
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0		1	(0.6)	2	(1.3)
Human papilloma virus test positive	ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0		1	(0.6)	0	
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	0		0		1	(0.6)
Lipids increased	脂質増加	0		0		1	(0.6)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0		0		2	(1.3)
Pancreatic enzymes increased	膵酵素増加	0		1	(0.6)	0	
Platelet count decreased	血小板数減少	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Platelet count increased	血小板数増加	0		1	(0.6)	0	
White blood cell count increased	白血球数増加	0		0		1	(0.6)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	2	(2.6)	2	(1.3)	4	(2.6)
Appetite disorder	食欲障害	1	(1.3)	0		0	

Table 18-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451012

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=77)		PF-04965842 100mg QD (N=156)		PF-04965842 200mg QD (N=154)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cow's milk intolerance	牛乳不耐症	0		0		1	(0.6)
Decreased appetite	食欲減退	1	(1.3)	1	(0.6)	1	(0.6)
Dehydration	脱水	0		0		1	(0.6)
Iron deficiency	鉄欠乏	0		0		1	(0.6)
Vitamin B12 deficiency	ビタミン B12 欠乏	0		1	(0.6)	0	
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	2	(2.6)	11	(7.1)	9	(5.8)
Arthralgia	関節痛	1	(1.3)	0		3	(1.9)
Axillary mass	腋窩腫瘤	0		1	(0.6)	0	
Back pain	背部痛	0		3	(1.9)	1	(0.6)
Bursitis	滑液包炎	0		1	(0.6)	0	
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0		0		1	(0.6)
Joint effusion	関節滲出液	1	(1.3)	0		0	
Meniscal degeneration	半月板変性	1	(1.3)	0		0	
Muscle fatigue	筋肉疲労	0		0		1	(0.6)
Muscle spasms	筋痙縮	0		1	(0.6)	0	
Muscle twitching	筋攣縮	0		0		2	(1.3)
Myalgia	筋肉痛	0		3	(1.9)	1	(0.6)
Myofascial pain syndrome	筋膜疼痛症候群	0		1	(0.6)	0	
Myosclerosis	筋硬化症	0		1	(0.6)	0	
Pain in extremity	四肢痛	0		0		1	(0.6)
Spinal pain	脊椎痛	0		1	(0.6)	0	
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		0		0	
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0		1	(0.6)	0	
Nervous System Disorders	神経系障害	4	(5.2)	19	(12.2)	22	(14.3)

Table 18-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451012

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=77)		PF-04965842 100mg QD (N=156)		PF-04965842 200mg QD (N=154)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dizziness	浮動性めまい	1	(1.3)	5	(3.2)	6	(3.9)
Head discomfort	頭部不快感	0		1	(0.6)	0	
Headache	頭痛	2	(2.6)	12	(7.7)	15	(9.7)
Lethargy	嗜眠	1	(1.3)	1	(0.6)	0	
Memory impairment	記憶障害	0		1	(0.6)	0	
Neuralgia	神経痛	0		0		1	(0.6)
Paraesthesia	錯感覚	0		1	(0.6)	0	
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	0		0		1	(0.6)
Sciatica	坐骨神経痛	0		0		1	(0.6)
Seizure	痙攣発作	0		1	(0.6)	0	
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	0		0		1	(0.6)
Speech disorder	会話障害	0		1	(0.6)	0	
Syncope	失神	1	(1.3)	0		0	
Pregnancy, Puerperium And Perinatal Conditions	妊娠，産褥および周産期の状態	0		0		1	(0.6)
Pregnancy	妊娠	0		0		1	(0.6)
Psychiatric Disorders	精神障害	3	(3.9)	6	(3.8)	1	(0.6)
Anxiety	不安	0		0		1	(0.6)
Illusion	錯覚	0		1	(0.6)	0	
Insomnia	不眠症	1	(1.3)	3	(1.9)	0	
Mood swings	気分動揺	1	(1.3)	0		0	
Sleep disorder	睡眠障害	0		1	(0.6)	0	
Somatic symptom disorder	身体症状症	1	(1.3)	0		0	
Stress	ストレス	0		1	(0.6)	0	
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	0		0		1	(0.6)
Urethral meatus stenosis	外尿道口狭窄	0		0		1	(0.6)

Table 18-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451012

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=77)		PF-04965842 100mg QD (N=156)		PF-04965842 200mg QD (N=154)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Amenorrhoea	無月経	0		0		1	(0.6)
Breast pain	乳房痛	0		1	(0.6)	0	
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	(3.9)	13	(8.3)	15	(9.7)
Asthma	喘息	0		3	(1.9)	2	(1.3)
Cough	咳嗽	1	(1.3)	0		3	(1.9)
Epistaxis	鼻出血	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Nasal congestion	鼻閉	0		1	(0.6)	0	
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0		5	(3.2)	6	(3.9)
Productive cough	湿性咳嗽	0		0		2	(1.3)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0		0		1	(0.6)
Rhinorrhoea	鼻漏	0		0		1	(0.6)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	1	(1.3)	2	(1.3)	0	
Sinus pain	副鼻腔痛	0		0		1	(0.6)
Upper respiratory tract congestion	上気道うっ血	0		1	(0.6)	0	
Wheezing	喘鳴	1	(1.3)	0		0	
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	18	(23.4)	29	(18.6)	20	(13.0)
Acne	ざ瘡	0		1	(0.6)	4	(2.6)
Actinic keratosis	光線角化症	0		0		1	(0.6)
Alopecia	脱毛症	1	(1.3)	0		1	(0.6)
Dermatitis	皮膚炎	0		2	(1.3)	1	(0.6)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0		0		1	(0.6)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1	(1.3)	0		0	

Table 18-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451012

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=77)		PF-04965842 100mg QD (N=156)		PF-04965842 200mg QD (N=154)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	13	(16.9)	22	(14.1)	8	(5.2)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1	(1.3)	1	(0.6)	1	(0.6)
Drug eruption	薬疹	1	(1.3)	0		0	
Dry skin	皮膚乾燥	0		1	(0.6)	0	
Eczema	湿疹	1	(1.3)	0		1	(0.6)
Hyperhidrosis	多汗症	0		1	(0.6)	0	
Hypertrichosis	多毛症	0		0		1	(0.6)
Miliaria	汗疹	0		0		1	(0.6)
Perioral dermatitis	口囲皮膚炎	0		1	(0.6)	0	
Post inflammatory pigmentation change	炎症後色素沈着変化	1	(1.3)	0		1	(0.6)
Skin fissures	皮膚亀裂	0		1	(0.6)	0	
Urticaria	蕁麻疹	1	(1.3)	1	(0.6)	1	(0.6)
Surgical And Medical Procedures	外科および内科処置	0		0		1	(0.6)
Tooth extraction	抜歯	0		0		1	(0.6)
Vascular Disorders	血管障害	1	(1.3)	3	(1.9)	2	(1.3)
Hypertension	高血圧	1	(1.3)	3	(1.9)	2	(1.3)

Source：総括報告書 Table 14.3.1.2.3
Included data up to 28 days after last dose of study.
[1]If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence was counted. Subjects were counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities had been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity was summarized. Missing baseline severities were imputed as mild. Maximum severity at any dictionary level was calculated after the report subset criteria was applied.
MedDRA v21.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v23.0 is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01MAY2019 (06:16) Source Data: Table 16.2.7.1.1 Output File: ./nda1_cdisc/B7451012/adae_s041 Date of Generation: 03MAY2019 (23:40)

Table 18-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451012

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=77)		PF-04965842 100mg QD (N=156)		PF-04965842 200mg QD (N=154)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	0		0		2	(1.3)
Anaemia	貧血	0		0		1	(0.6)
Neutropenia	好中球減少症	0		0		1	(0.6)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0		0		1	(0.6)
Cardiac Disorders	心臓障害	0		1	(0.6)	0	
Palpitations	動悸	0		1	(0.6)	0	
Eye Disorders	眼障害	1	(1.3)	2	(1.3)	3	(1.9)
Blepharitis	眼瞼炎	0		0		1	(0.6)
Dry eye	ドライアイ	0		0		1	(0.6)
Eye oedema	眼球浮腫	0		0		2	(1.3)
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	0		1	(0.6)	0	
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	1	(1.3)	1	(0.6)	0	
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	1	(1.3)	17	(10.9)	31	(20.1)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Abdominal distension	腹部膨満	0		1	(0.6)	0	
Abdominal pain	腹痛	0		0		1	(0.6)
Diarrhoea	下痢	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Dyspepsia	消化不良	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Faeces soft	軟便	0		0		1	(0.6)
Gingival bleeding	歯肉出血	0		0		1	(0.6)
Inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患	0		0		1	(0.6)
Nausea	悪心	1	(1.3)	13	(8.3)	26	(16.9)
Pancreatitis acute	急性膵炎	0		1	(0.6)	0	
Vomiting	嘔吐	0		2	(1.3)	2	(1.3)

Table 18-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451012

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=77)		PF-04965842 100mg QD (N=156)		PF-04965842 200mg QD (N=154)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0		4	(2.6)	3	(1.9)
Fatigue	疲労	0		3	(1.9)	1	(0.6)
Feeling abnormal	異常感	0		0		1	(0.6)
Malaise	倦怠感	0		0		1	(0.6)
Pyrexia	発熱	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	3	(3.9)	19	(12.2)	12	(7.8)
Cellulitis	蜂巣炎	1	(1.3)	0		0	
Conjunctivitis	結膜炎	0		3	(1.9)	2	(1.3)
Cystitis	膀胱炎	0		0		1	(0.6)
Eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹	0		1	(0.6)	0	
Eczema infected	感染性湿疹	1	(1.3)	2	(1.3)	0	
Enterobiasis	蟯虫症	0		1	(0.6)	0	
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0		1	(0.6)	0	
Gastroenteritis	胃腸炎	0		1	(0.6)	0	
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0		1	(0.6)	0	
Herpes simplex	単純ヘルペス	0		0		3	(1.9)
Herpes zoster	帯状疱疹	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Impetigo	膿痂疹	0		1	(0.6)	2	(1.3)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1	(1.3)	2	(1.3)	1	(0.6)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1	(1.3)	5	(3.2)	2	(1.3)
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	0		0		1	(0.6)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0		3	(1.9)	0	
Otitis media acute	急性中耳炎	0		1	(0.6)	0	
Rash pustular	膿疱性皮疹	0		1	(0.6)	0	
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	0		2	(1.3)	0	

Table 18-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451012

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=77)		PF-04965842 100mg QD (N=156)		PF-04965842 200mg QD (N=154)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Tonsillitis	扁桃炎	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1	(1.3)	1	(0.6)	0	
Urinary tract infection	尿路感染	0		1	(0.6)	0	
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	0		0		1	(0.6)
Investigations	臨床検査	0		6	(3.8)	7	(4.5)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	(0.6)	0	
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(0.6)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		2	(1.3)	2	(1.3)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		1	(0.6)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(0.6)
Heart rate increased	心拍数増加	0		1	(0.6)	0	
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0		0		2	(1.3)
Pancreatic enzymes increased	膵酵素増加	0		1	(0.6)		
Platelet count decreased	血小板数減少	0		0		1	(0.6)
White blood cell count increased	白血球数増加	0		0		1	(0.6)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	2	(2.6)	0		0	
Appetite disorder	食欲障害	1	(1.3)	0		0	
Decreased appetite	食欲減退	1	(1.3)	0		0	
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害			2	(1.3)	2	(1.3)

Table 18-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451012

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=77)		PF-04965842 100mg QD (N=156)		PF-04965842 200mg QD (N=154)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Arthralgia	関節痛	0		0		1	(0.6)
Muscle twitching	筋攣縮	0		0		1	(0.6)
Myalgia	筋肉痛	0		2	(1.3)	0	
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		1	(0.6)	0	
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0		1	(0.6)	0	
Nervous System Disorders	神経系障害	1	(1.3)	10	(6.4)	9	(5.8)
Dizziness	浮動性めまい	0		3	(1.9)	3	(1.9)
Head discomfort	頭部不快感	0		1	(0.6)	0	
Headache	頭痛	1	(1.3)	7	(4.5)	6	(3.9)
Memory impairment	記憶障害	0		1	(0.6)	0	
Neuralgia	神経痛	0		0		1	(0.6)
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	0		0		1	(0.6)
Speech disorder	会話障害	0		1	(0.6)	0	
Psychiatric Disorders	精神障害	0		2	(1.3)	0	
Illusion	錯覚	0		1	(0.6)	0	
Insomnia	不眠症	0		1	(0.6)	0	
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	0		1	(0.6)	4	(2.6)
Cough	咳嗽	0		0		2	(1.3)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0		0		1	(0.6)
Productive cough	湿性咳嗽	0		0		2	(1.3)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	0		1	(0.6)	0	
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	5	(6.5)	3	(1.9)	4	(2.6)
Acne	ざ瘡	0		1	(0.6)	0	

Table 18-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451012

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=77)		PF-04965842 100mg QD (N=156)		PF-04965842 200mg QD (N=154)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Alopecia	脱毛症	0		0		1	(0.6)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0		0		1	(0.6)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1	(1.3)	0		0	
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	3	(3.9)	2	(1.3)	1	(0.6)
Drug eruption	薬疹	1	(1.3)	0		0	
Hypertrichosis	多毛症	0		0		1	(0.6)
Perioral dermatitis	口囲皮膚炎	0		1	(0.6)	0	
Vascular Disorders	血管障害	0		1	(0.6)	0	
Hypertension	高血圧	0		1	(0.6)	0	

Source：総括報告書 Table 14.3.1.3.3
Included data up to 28 days after last dose of study.
[1]If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence was counted. Subjects were counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities had been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity was summarized. Missing baseline severities were imputed as mild. Maximum severity at any dictionary level was calculated after the report subset criteria was applied.
MedDRA v21.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v23.0 is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01MAY2019 (06:16) Source Data: Table 16.2.7.1.1 Output File: ./nda1_cdisc/B7451012/adae_s043 Date of Generation: 04MAY2019 (22:50)

19. B7451013 試験（5.3.5.1.3，評価資料）

治験の標題：中等症から重症の 12 歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象に 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

19.1. 試験概要

治験実施施設：米国（19 施設），ポーランド（14 施設），韓国（10 施設），日本（8 施設），オーストラリア（7 施設），ブルガリア（7 施設），カナダ（7 施設），ドイツ（7 施設），英国（6 施設），中国（5 施設），ラトビア（5 施設），ハンガリー（4 施設），チェコ共和国（3 施設）

治験期間：2018 年 6 月 29 日～2019 年 8 月 13 日

開発段階：第 3 相

19.1.1. 目的

本治験の目的および評価項目を Table 19-1 に示した。

Table 19-1. 治験の目的および評価項目，Protocol B7451013

種類	目的	評価項目
主要評価項目		
有効性	中等症から重症の 12 歳以上の AD 患者を対象として PF-04965842 のプラセボに対する有効性を評価する。	第 12 週時の IGA スコア（5 段階評価）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。ベースライン値は，第 1 日の投与前の IGA スコアと定義される。
		第 12 週時の EASI-75 達成。ベースライン値は，第 1 日の投与前の EASI スコアと定義される。
副次評価項目		
有効性	中等症から重症の 12 歳以上の AD 患者を対象としてその他の有効性評価項目および患者報告アウトカムに対する PF-04965842 の経時的な効果を評価する。	<u>有効性の重要な副次評価項目：</u> 第 2，4 および 12 週時のそう痒 NRS スコア（重症度）がベースライン時から 4 ポイント以上の改善達成
		第 12 週時の PSAAD スコアのベースライン時からの変化量
		<u>有効性の副次評価項目：</u> 第 2，4 および 12 週時を除く各時点でのそう痒 NRS スコア（重症度）（同義語として PP-NRS とも表記）が，ベースライン時から 4 ポイント以上の改善達成
		そう痒 NRS スコア（重症度）がベースライン時から 4 ポイント以上の改善を達成するまでの時間
		第 12 週時を除く各時点での EASI-75 達成
		第 12 週時を除く各時点での 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
		<u>有効性のその他の評価項目</u>： 各時点での EASI-50 および EASI-90 達成
		各時点での，AD に罹患した面積の BSA に対する割合のベースライン時からの変化量
		各時点での SCORAD50 および SCORAD75 達成
		各時点での SCORAD（そう痒および不眠）の主観評価結果のベースライン時からの変化量 [a]
患者報告アウトカム		第 12 週時およびその他の各時点での，DLQI または CDLQI のベースライン時からの変化量
		第 12 週時およびその他の各時点での，HADS のベースライン時からの変化量
		第 12 週時およびその他の各時点での，POEM のベースライン時からの変化量
		第 12 週時およびその他の各時点での，PtGA のベースライン時からの変化量
		第 12 週時およびその他の各時点での，EQ-5D-5L または EQ-5D-Y のベースライン時からの変化量

Table 19-1. 治験の目的および評価項目，Protocol B7451013

種類	目的	評価項目
		第 12 週時およびその他の各時点での，FACIT-F または Peds-FACIT-F のベースライン時からの変化量
		第 12 週時およびその他の各時点での，SF-36v2 Acute 版のベースライン時からの変化量
		第 12 週時およびその他の各時点での，WPAI:AD のベースライン時からの変化量
		各時点でのそう痒 NRS スコア（頻度）のベースライン時から 4 ポイント以上の改善達成 [b]
		そう痒 NRS スコア（頻度）がベースライン時から 4 ポイント以上の改善を達成するまでの時間 [b]
安全性	中等症から重症の 12 歳以上の AD 患者を対象として PF-04965842 を 12 週間投与したときの安全性および忍容性を評価する。	有害事象の発現頻度
		重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度
		臨床検査値異常の発現頻度ならびに臨床検査値，心電図測定値およびバイタルサインのベースライン時からの変化量
薬物動態の評価項目		
PK	中等症から重症の 12 歳以上の AD 患者を対象として PF-04965842 を 12 週間投与したときの PK を評価する。	中等症から重症の 12 歳以上の AD 患者における PPK 解析 [c]
探索的評価項目		
	中等症から重症の 12 歳以上の AD 患者を対象として夜間に認められるかゆみの重症度および頻度に対する PF-04965842 の効果を評価する。	第 2，4，8 および 12 週時での，夜間のかゆみの評価尺度（重症度，頻度）のベースライン時からの 4 ポイント以上の改善達成 [d]
		第 15 日までの夜間のかゆみの評価尺度（重症度，頻度）がベースライン時から 4 ポイント以上の改善を達成するまでの時間 [d]
	実施国の規制または倫理委員会の決定により禁止されている場合を除き，探索的研究のための保管用生体試料を採取する。	実施国の規制または倫理委員会の決定により禁止されている場合を除き，保管用生体試料の採取

Table 19-1. 治験の目的および評価項目，Protocol B7451013

種類	目的	評価項目

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BSA = body surface area; CDLQI = Children's DLQI; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-50 = EASI 50% improvement from baseline; EASI-75 = EASI 75% improvement from baseline; EASI-90 = EASI 90% improvement from baseline; EQ-5D-5L=EuroQol Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale; EQ-5D-Y = EuroQol Quality of Life 5-Dimension Youth Scale; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; IGA= Investigator's Global Assessment; NRS = Numerical Rating Scale; Peds-FACIT-F = Pediatric FACIT-F; PK = pharmacokinetics; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; PPK = population pharmacokinetics; PP-NRS = Peak Pruritus Numerical Rating Scale, PSAAD = Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis; PtGA = Patient Global Assessment; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; SCORAD50 = ≥50% improvement in SCORAD; SCORAD75 = ≥75% improvement in SCORAD; SF-36v2 = Short Form-36v2; WPAI:AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis

a. Change from baseline at all scheduled time points in SCORAD subjective assessments of itch was not analyzed because assessments of itch were measured more effectively in other endpoints of itch, such as the severity of itch (pruritus) due to AD assessed using the Pruritus Numerical Rating Scale.

b. The frequency of pruritus numerical rating scale (NRS) is listed as an endpoint in the protocol but was not analyzed. This was because, after its selection as an endpoint in the study protocol, evidence was uncovered that suggested the instrument did not have sufficient content validity. Specifically, the response scale for the frequency of pruritus NRS was found not to be ideally representative of the range of frequency levels from the perspective of the target population based on qualitative research. Data generated from this measure would not be easily interpretable. Therefore, the endpoint was removed from the statistical analysis plan (SAP).

c. A population PK model will be developed for estimating PK parameters. Additional details of the methodology and the results will be reported separately and not included in this CSR.

d. The frequency of pruritus item in the Night Time Itch Scale is listed as an exploratory endpoint in the protocol but was not analyzed. This was because, after its selection as an endpoint in the study protocol, evidence was uncovered that suggested the instrument did not have sufficient content validity. Specifically, the response scale for this item was found not to be ideally representative of the range of frequency levels from the perspective of the target population based on qualitative research. Data generated from this measure would not be easily interpretable. Therefore, the endpoint was removed from the SAP.

19.1.2. 治験デザイン

本治験は，年齢 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の，中等症から重症のアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）患者を対象に，PF-04965842（以降アブロシチニブ）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，第 3 相試験であった。投与期は 12 週間であった。被験者が本治験の選択基準を満たすことを確認するため，治験薬初回投与前の 28 日以内にスクリーニングを実施した。全体として 106 施設から 391 例を本治験に組み入れた。ベースライン時に適格性基準を満たした被験者に対して，第 1 日のベースライン評価を実施し，アブロシチニブ 200 mg，アブロシチニブ 100 mg またはプラセボの 1 日 1 回（once daily：QD）投与を受けるそれぞれの群に 2:2:1 の比で無作為に割り付けた。ベースライン時の AD の重症度｛中等症［医師による全般重症度評価（Investigator's Global Assessment：IGA）＝3］または重症（IGA = 4）｝および年齢（18 歳未満または 18 歳以上）を層別因子とした無作為割り付けを行った。

19.1.3. 診断および主な組み入れ基準

19.1.3.1. 選択基準[a]

選択基準の抜粋を以下に示した。

- 以下の AD に関する基準をすべて満たしている：
  - 第 1 日の 1 年以上前に慢性 AD と臨床的に診断され, スクリーニングおよびベースライン来院時に Hanifin と Rajka の診断基準に基づき AD に罹患していることを確認した。
  - スクリーニング来院前の 6 ヵ月以内に，4 週間以上の外用剤治療で効果不十分であること，外用剤治療が（重要な副作用や安全性上のリスク等のために）医学的に不適切であること，または疾患コントロールのために全身治療を要した記録を確認した。
  - 中等症から重症の AD［ベースライン来院時に，AD に罹患した面積の体表面積（body surface area：BSA）に対する割合が 10%以上，IGA スコアが 3 以上，Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアが 16 以上およびそう痒 Numerical Rating Scale（NRS）スコアが 4 以上］であることを確認した。
- 本治験期間中に長時間の日光曝露を避け，日焼け室，太陽灯またはその他の紫外線光源を使用しないことに同意した。
- AD 以外の理由で併用薬の投与を受けている場合は，安定した投与法で投与を受けている。安定した投与法とは，本治験の第 1 日より前の 7 日以内または併用薬の 5 半減期以内（いずれか長い方）および治験期間中に，新たな薬剤の投与を開始しないか用量を変更しないことと定義した。
- 治験への参加が可能かつ参加する意思がある，12 歳以上の被験者。妊娠可能な女性である場合は，避妊に関する要件を満たす被験者。

19.1.3.2. 除外基準[b]

除外基準の抜粋を以下に示した。

- 現在，AD 以外の活動型の炎症性皮膚疾患に罹患している，または，第 1 日の時点で AD または治療反応性の評価に影響を及ぼす皮膚状態の徴候を示した被験者。
- 過去にヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）阻害薬の投与を受けた被験者。
- 他の治験に参加し，その参加期間が本治験参加前の 8 週間以内または治験薬の 5 半減期（判明している場合）以内（いずれか長い方）であった被験者，または本治験期間中に他の治験に参加予定の被験者。

[a] 総括報告書本文 9.3.1 項から補足

[b] 総括報告書本文 9.3.2 項から補足

- 治験薬初回投与前の規定の期間中に，併用禁止薬の投与を必要とした，または投与を受けた被験者。
- コントロール不良かつ臨床的に意味のある臨床検査値異常を有し，それが治験データの解釈または被験者の治験参加に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師または治験依頼者が判断した被験者。
- 最近または現時点での自殺念慮または自殺行動を含む，以下の基準のいずれかを満たす精神状態を有する被験者：
    - 過去 1 年間に，実際に自殺する意思や方法または計画を伴う自殺念慮を有した被験者。コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）の項目 4 または 5 に「はい」と回答した被験者。
    - 過去 5 年間に自殺行動歴を有する被験者。C-SSRS の自殺行動に関する項目のいずれか（過去 5 年間に生じた事象について）「はい」と回答した被験者。
    - これまでに重篤なまたは再発性の自殺行動歴を有する被験者。
    - 自殺念慮に関する質問票 - 改訂版（Suicidal Behaviors Questionnaire – Revised：SBQ-R）の総スコアが 8 以上であった被験者。
    - 臨床的に重大なうつ状態にある被験者。こころとからだの質問票（Patient Health Questionnaire – 8 items：PHQ-8）の総スコアが 15 以上であった被験者。
    - 選択/除外基準において本治験への組み入れを明確に許容していない, 重大な精神疾患を現在有する被験者。
    - 治験責任医師または治験依頼者（または指名された者）により，本治験から除外する必要があると判断された被験者。

19.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

19.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 19-2 に示した。

Table 19-2. Investigational Product Description, Protocol B7451013

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-04965842 100 mg round white film coated tablet direct compression (DC)	GR-SDM	17-004646	100 mg	Tablet
PF-04965842 100 mg round white film coated tablet (DC)	GR-SDM	17-004647	100 mg	Tablet
PF-04965842 100 mg round white film coated tablet (DC)	GR-SDM	18-001885	100 mg	Tablet
Placebo for PF-04965842 round white film coated tablet (9 mm)	GR-SDM	17-003139	0 mg	Tablet
Placebo for PF-04965842 round white film coated tablet (9 mm)	GR-SDM	17-004645	0 mg	Tablet

19.1.4.2. 用法および用量

治験薬を交付する各来院時に，被験者は 2 本のボトルを受領し，各ボトルから 1 錠ずつ取り出して 1 日 1 回ほぼ同時刻（午前が望ましい）に，12 週間服用した。

19.1.4.3. 投与期間

19.1.4.2 項を参照。

19.1.5. 評価項目

19.1.5.1. 薬物動態の評価項目

薬物動態（pharmacokinetics：PK）評価項目は，中等症から重症の 12 歳以上の AD 患者を対象とした母集団薬物動態（population pharmacokinetics：PPK）解析の特性であった。第 8 週の投与前 2.0 時間（± 30 分）ならびに第 12 週の投与後 1.0 時間（± 15 分）および 2.0 時間（± 30 分）に，治験実施施設で PK 分析用の採血を行った。

19.1.5.2. 有効性の評価項目

本治験の 2 つの主要評価項目（co-primary）を以下に記した。

- 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
- 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）達成

有効性の重要な副次評価項目を以下に記した。

- 第 2，4 および 12 週時のそう痒 NRS スコア（重症度）のベースライン時から 4 ポイント以上の改善（NRS4）達成

- 第 12 週時の Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis（PSAAD）スコアのベースライン時からの変化量

有効性の副次評価項目を以下に記した。

- 第 2，4 および 12 週時を除く各時点での NRS4 達成
- NRS4 を達成するまでの時間
- 第 12 週時を除く各時点での EASI-75 達成
- 第 12 週時を除く各時点での 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

有効性のその他の副次評価項目を以下に記した。

- 各時点での IGA の評価結果が「消失」（スコア 0）達成
- 各時点での EASI スコアのベースライン時からの 50%以上，90%以上および 100%の改善（それぞれ EASI-50，EASI-90 および EASI-100）達成
- 各時点での EASI スコアのベースライン時からの変化率
- 各時点での，AD に罹患した面積の BSA に対する割合（EASI に基づく）のベースライン時からの変化量
- 各時点での AD に罹患した面積の BSA に対する割合（EASI に基づく）が 5%未満
- 各時点での Scoring Atopic Dermatitis（SCORAD）のベースライン時からの 50%以上の改善および 75%以上の改善（それぞれ SCORAD50 および SCORAD75）達成
- 各時点での SCORAD 総スコアのベースライン時からの変化率
- 各時点での SCORAD（不眠）の視覚的アナログ尺度（visual analog scale：VAS）による主観評価結果のベースライン時からの変化量

本治験の患者報告アウトカム（patient-reported outcome：PRO）の副次評価項目を以下に記した。

- 各時点での Dermatology Life Quality Index（DLQI）または Children’s DLQI（CDLQI）のベースライン時からの変化量
- 各時点での Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）の各コンポーネント（不安および抑うつ）のベースライン時からの変化量
- 各時点での Patient Oriented Eczema Measure（POEM）のベースライン時からの変化量
- 各時点での患者による全般的評価（patient global assessment：PtGA）のベースライン時からの変化量

- 各時点での EuroQol Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale（EQ-5D-5L）または EuroQol Quality of Life 5-Dimension Youth Scale（EQ-5D-Y）のベースライン時からの変化量
- 第 12 週時の Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale（FACIT-F）または Pediatric FACIT-F（Peds-FACIT-F）のベースライン時からの変化量
- 第 12 週時の Short Form-36v2（SF-36v2）Acute 版の身体的および精神的側面のサマリースコアのベースライン時からの変化量
- 第 12 週時の Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis（WPAI:AD）のベースライン時からの変化量
- 各時点での DLQI のベースライン時からの 4 ポイント以上の改善達成（ベースライン時のスコアが 4 以上の被験者を対象とする）
- 各時点での DLQI が 2 未満達成（ベースライン時のスコアが 2 以上の成人被験者を対象とする）
- 各時点での 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達成（ベースライン時のスコアが 2 以上の被験者を対象とする）
- そう痒 NRS スコア（重症度）が 2 以下達成（ベースライン時のスコアが 2 を超える被験者を対象とする）
- 各時点での PSAAD スコアのベースライン時から 1 ポイント以上の改善（臨床的に重要な反応）達成
- 第 12 週時を除く各時点での PSAAD スコアのベースライン時からの変化量

探索的評価項目を以下に記した。

- 第 2，4，8 および 12 週時での，夜間のかゆみの評価尺度（重症度）のベースライン時から 4 ポイント以上の改善達成
- 夜間のかゆみの評価尺度（重症度）がベースライン時から 4 ポイント以上の改善を達成するまでの時間

19.1.5.3. 安全性の評価項目

1 回以上治験薬の投与を受けた全被験者を対象に，有害事象の自発報告，身体学的検査，バイタルサインおよび臨床検査結果により，安全性を評価した。安全性評価項目は，有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象および臨床検査値異常の発現頻度ならびに臨床検査値，心電図測定値およびバイタルサインのベースライン時からの変化量であった。

19.1.6. 統計解析方法

19.1.6.1. 解析対象集団[a]

最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）：無作為割り付けされ，1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義した。実際に投与された治験薬にかかわらず，無作為割り付けされた投与群に基づいて被験者を解析した。

治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Analysis Set：PPAS）：FAS のうち，重大な治験実施計画書違反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および記録した。

安全性解析対象集団：1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義し，実際に投与された治験薬に基づいて被験者を分類した。

19.1.6.2. 統計解析

2 つの主要評価項目について，アブロシチニブ 200 mg QD 群とプラセボ群の間に差はないとする帰無仮説が 5%の有意水準で棄却された場合に，アブロシチニブ 200 mg QD 群のプラセボ群に対する優越性が示されたと判定した。同様に，2 つの主要評価項目について，アブロシチニブ 100 mg QD 群とプラセボ群の間に差はないとする帰無仮説が以下に記す有意水準で棄却された場合に，アブロシチニブ 100 mg QD 群のプラセボ群に対する優越性が示されたと判定した。

主要評価項目および重要な副次評価項目に基づく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では，強い意味で familywise Type 1 error rate を 5%水準に制御するため，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。本手順は閉検定手順の一種である。

2 つの主要評価項目および副次評価項目の解析では，各時点の 2 値データを用いた。アブロシチニブ投与群とプラセボ群の比較（仮説検定）では，割り付け時の層別因子で調整したコクラン・マンテル・ヘンツェル（CMH）法を用いた。2 値の反応データから CMH 法の p 値を算出し，アブロシチニブの各用量群のプラセボ群に対する優越性を検証した。アブロシチニブ投与群とプラセボ群のレスポンダーの割合は，割合の差および正規近似に基づく 95%信頼区間（confidence interval：CI）を用いて要約した。レスポンダーの割合の差は，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。レスポンダーの割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群とアブロシチニブ 100 mg QD 群の間でも比較し，割合の差とその両側 95% CI を算出した。ただし，仮説検定は行わなかった。何らかの理由で治験を中止した被験者は，それ以降の全時点で「ノンレスポンダー」として解析に含めた。

副次評価項目の解析では，各投与群のレスポンダーの割合および各投与群間のレスポンダーの割合の差を，上記の方法を用いて算出した。第 2，4，8 および 12 週の時点の評価を行えず，当該時点の反応データが欠測となった数例の被験者についてはハイブリッドな手法による補完を

[a] 総括報告書本文 9.7.1.1 項から補足

行った。まず第一に，投与法，時点，投与法と時点の交互作用を固定効果として，被験者に特異的な正規分布に従うランダム効果を含めた一般化線形混合モデル（generalized linear mixed model：GLMM）に基づく補完モデルを観測値に当てはめた。第二に，被験者が治験を中止したかまたはレスキュー薬を使用したために欠測となった反応データはノンレスポンスとした。第三に，被験者の来院が断続的で欠測のままとなったその他の反応データは，欠測メカニズムにmissing at random（MAR）を仮定して多重補完した。多重補完法では，missing not at random（MNAR）の枠組みで重みをゼロ（MAR の仮定に相当）とした。

PSAAD スコアのベースライン時からの変化量は，経時的な連続変数として解析した。解析では，mixed-effect model for repeated measures（MMRM）を当てはめ，投与法，時点，投与法と時点の交互作用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。時点はカテゴリー変数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，無構造の共分散行列を仮定したモデルが収束しなかった場合は，複合対称共分散行列を用いた。

ベースライン時からの変化量に対するモデル化では，時点の変数はベースライン後の初回来院から開始し，実際のベースライン値を共変量としてモデルに含めた。各時点での最小二乗平均（least square mean：LSM）およびアブロシチニブ投与群とプラセボ群の LSM の差をモデルから算出した。p 値，標準誤差および 95% CI もモデルから算出した。アブロシチニブ 200 mg QD 群とアブロシチニブ 100 mg QD 群の比較では，LSM の差とその両側 95% CI を算出し，仮説検定は行わなかった。欠測メカニズムが MAR の場合，MMRM の枠組みで妥当な推定値を算出した。

19.2. 試験結果

19.2.1. 被験者の内訳および特性

554 例をスクリーニングし，391 例が無作為に割り付けられた。本治験を完了した被験者の割合は，アブロシチニブ投与群の方がプラセボ群よりも高かった（Table 19-3）。治験を中止した被験者の割合は，プラセボ群の方がいずれのアブロシチニブ投与群よりも高く，これは主に被験者の同意撤回，有害事象および有効性の欠如のために治験を中止した被験者の割合が高かったためであった。

Table 19-3. 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.

有効性および PRO の評価項目の解析は FAS（391 例）を対象に実施した。主要評価項目や重要な副次評価項目の補助的な解析は PPAS を対象に実施した。FAS からアブロシチニブ 200 mg QD 群で 25 例, アブロシチニブ 100 mg QD 群で 30 例およびプラセボ群で 26 例が除外された結果, PPAS に含まれる被験者数は FAS の 79.3%であった。有害事象や臨床検査値の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。本治験では FAS と同一の集団となった。

ベースライン時の人口統計学的および疾患特性は，投与群間で同様であった。無作為割り付けされた被験者の年齢の中央値は全投与群で 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。全投与群で被験者の大部分は白人であり（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。罹病期間の中央値（第 1 四分位数，第 3 四分位数）は約 20 年（9.2，29.2）であった。無作為割り付けされた被験者の IGA は中等症（67.8%）または重症（32.2%），EASI スコアの中央値は 25.2，Peak Pruritus NRS（PP-NRS）の中央値は 7.0 であり，中等症から重症の AD 患者集団を代表していた。ベースライン時の PRO の値は疾患の負荷および生活の質（quality of life：QOL）への影響が大きいことを示している。

19.2.2. 薬物動態の結果

本治験ではアブロシチニブ 200 mg QD 群および 100 mg QD 群とも, 投与後 1 時間の PK 試料採取時点で平均血漿中アブロシチニブ濃度は最高値に達すると考えられた。投与前（第 8 週）ならびに投与後 1 時間および 2 時間（第 12 週）に観察された平均血漿中アブロシチニブ濃度は，アブロシチニブ 200 mg QD 群と 100 mg QD 群の用量比（2 倍）とほぼ同様の比率で増加した。

19.2.3. 有効性の結果

2 つの主要評価項目

2 つの主要評価項目である第 12 週時の IGA 改善達成および第 12 週時の EASI-75 達成の両方に対する治験の目的が達成され，アブロシチニブ 200 mg QD 群および 100 mg QD 群のプラセボ群に対する優越性が示された（Table 19-4 および Table 19-5）。いずれのアブロシチニブ投与群も，IGA 改善を達成および EASI-75 を達成した被験者の割合はプラセボ群よりも統計的に有意に高かった。アブロシチニブ 200 mg QD 群の IGA 改善を達成および EASI-75 を達成した被験者の割合（プラセボ群の値で補正）は，アブロシチニブ 100 mg QD 群よりも約 50%高かった。PPAS および tipping point analysis（反応データの欠測値はすべて多重補完した）に基づく追加の補助的な感度分析の結果は，FAS を用いた主要解析の結果と合致した。IGA 改善達成および EASI-75 達成とも，治療効果は部分集団間で同様であった。

Table 19-4. 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	77	155	155
n (%)	7 (9.1)	44 (28.4)	59 (38.1)
95% CI	(2.7, 15.5)	(21.3, 35.5)	(30.4, 45.7)
Active - Placebo [1]			
Estimate (%)		19.3	28.7
95% CI		(9.6, 29.0)	(18.6, 38.8)
Two-sided P-value [2]		0.0008	<.0001
200 mg QD - 100 mg QD [1]			
Estimate (%)			9.7
95% CI			(-0.7, 20.0)

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.
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 and age category).
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2019 (22:27) Source Data: adad Output
File: ./nda1 cdisc/B7451013/adad s102 Date of Generation: 18OCT2019 (05:44)
Table 14.2.1.1.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 19-5. 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	77	155	154
n (%)	8 (10.4)	69 (44.5)	94 (61.0)
95% CI	(3.6, 17.2)	(36.7, 52.3)	(53.3, 68.7)
Active - Placebo [1]			
Estimate (%)		33.9	50.5
95% CI		(23.3, 44.4)	(40.0, 60.9)
Two-sided P-value [2]		<.0001	<.0001
200 mg QD - 100 mg QD [1]			
Estimate (%)			16.5
95% CI			(5.6, 27.4)

Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the 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.
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 and age category).
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2019 (22:46) Source Data: adea Output
File: ./nda1_cdisc/B7451013/adea_s104 Date of Generation: 18OCT2019 (06:00)
Table 14.2.1.1.3.1 is for Pfizer internal use.

重要な副次評価項目

2 つの重要な副次評価項目に対する治験の目的が達成された。アブロシチニブ投与群はいずれも，第 2，4 および 12 週時のそう痒 NRS スコア（重症度）がベースライン時から 4 ポイント以上の改善（PP-NRS4）を達成した被験者（レスポンダー）の割合が，プラセボ群よりも統計的に有意に高かった（Table 19-6）。アブロシチニブ 200 mg QD 群およびアブロシチニブ 100 mg QD 群とプラセボ群の間では，第 2 週という早期から，PP-NRS4 のレスポンダーの割合に差が認められ始めた。いずれのアブロシチニブ投与群も，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，プラセボ群よりも統計的に有意に大きかった（Table 19-7）。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，いずれのアブロシチニブ投与群でも第 1 週という早期からプラセボ群よりも大きく，この治療効果は第 5 週より後に定常状態に達した。

Table 19-6. Proportion of Subjects with >=4 Points at Baseline and Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Numeric Rating Scale for Severity of Pruritus - CMH (FAS, NRI after Dropout + MI for Intermittent Missing)

		Placebo	PF-04965842 100mg QD	PF-04965842 200mg QD
Week 2	N	76	156	153
	Estimated Response Rate (%)	3.9	23.1	35.3
	95% CI	(0.0, 8.3)	(16.5, 29.7)	(27.7, 42.9)
	Active - Placebo			
	Estimate (%)		19.2	31.2
	95% CI		(11.0, 27.4)	(22.3, 40.2)
	Two-sided P-value		0.0002	<.0001
	200 mg QD - 100 mg QD			
	Estimate (%)			12.1
	95% CI			(2.2, 22.1)
Week 4	N	76	156	153
	Estimated Response Rate (%)	4.0	33.4	52.8
	95% CI	(0.0, 8.4)	(25.8, 41.0)	(44.7, 60.8)
	Active - Placebo			
	Estimate (%)		29.5	48.8
	95% CI		(20.5, 38.4)	(39.5, 58.2)
	Two-sided P-value		<.0001	<.0001
	200 mg QD - 100 mg QD			
	Estimate (%)			19.4
	95% CI			(8.4, 30.4)
Week 8	N	76	156	153
	Estimated Response Rate (%)	12.0	40.4	54.4
	95% CI	(4.6, 19.4)	(32.6, 48.2)	(46.4, 62.4)
	Active - Placebo			
	Estimate (%)		28.5	42.4
	95% CI		(17.8, 39.3)	(31.4, 53.4)
	Two-sided P-value		<.0001	<.0001
	200 mg QD - 100 mg QD			
	Estimate (%)			14.0
	95% CI			(2.9, 25.1)
Week 12	N	76	156	153
	Estimated Response Rate (%)	11.5	45.2	55.3
	95% CI	(4.1, 19.0)	(37.1, 53.3)	(47.2, 63.5)
	Active - Placebo			
	Estimate (%)		33.7	43.9

Table 19-6. Proportion of Subjects with >=4 Points at Baseline and Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Numeric Rating Scale for Severity of Pruritus - CMH (FAS, NRI after Dropout + MI for Intermittent Missing)

	Placebo	PF-04965842 100mg QD	PF-04965842 200mg QD
95% CI		(22.8, 44.7)	(32.9, 55.0)
Two-sided P-value		<.0001	<.0001
200 mg QD - 100 mg QD			
Estimate (%)			10.2
95% CI			(-1.1, 21.5)

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. Any other intermittent missing value was handled using multiple imputation.
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; GLMM = generalized linear mixed model; MI = multiple imputation; N = number of subjects in the analysis set with NRI + MI at the specified visit with baseline >= 4; NRI = non-responder imputation.
At Week 2, no multiple imputations were performed because there were <= 5 subjects with missing responses in all treatment groups.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2019 (22:28) Source Data: adnr_mif Output File: ./nda1 cdisc/B7451013/adnr s201 Date of Generation: 18OCT2019 (04:00)
Table 14.2.3.3.1 is for Pfizer internal use.

Table 19-7. 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	77	156	155
LSM	-0.8	-2.4	-3.0
95% CI	(-1.3, -0.3)	(-2.8, -2.1)	(-3.3, -2.7)
Active - Placebo			
LSM		-1.7	-2.2
95% CI		(-2.3, -1.1)	(-2.8, -1.6)
P-value		<.0001	<.0001
200 mg QD - 100 mg QD			
LSM			-0.6
95% CI			(-1.0, -0.1)

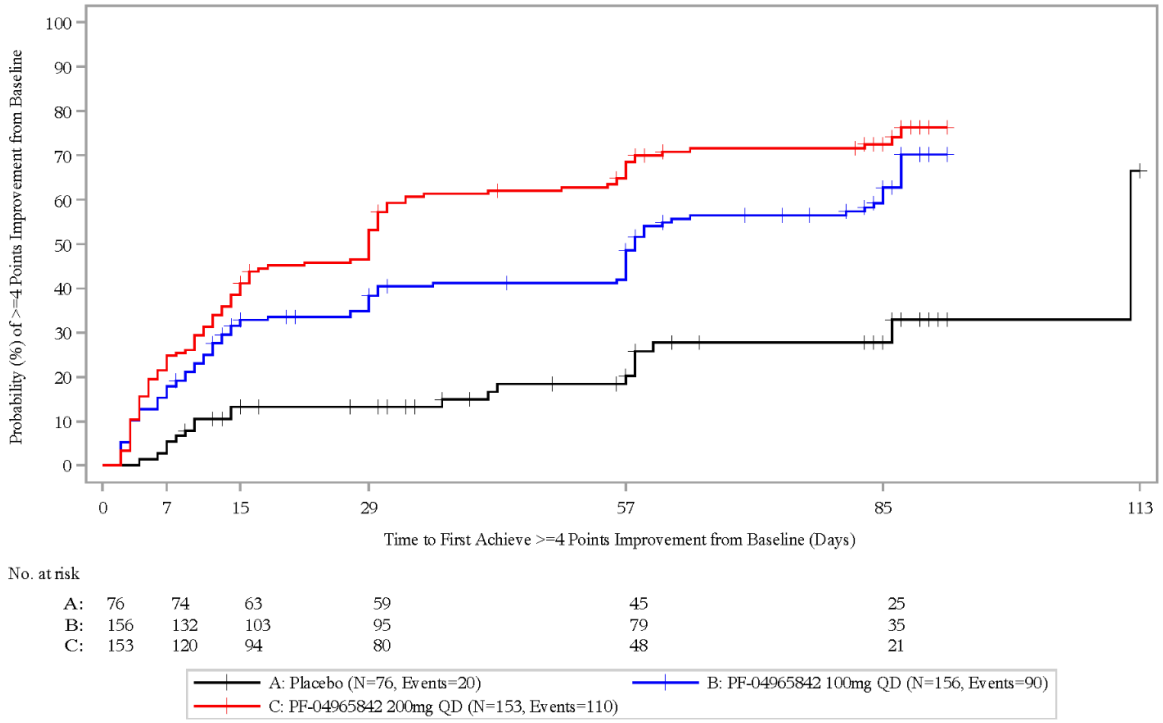
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the average of all values recorded between Day -6 and Day 1.
Weekly data were average values of daily observations over 7 days.
CI = confidence interval; LSM = least 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, randomization strata (baseline disease severity and age category), baseline value and an unstructured covariance matrix.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2019 (22:43) Source Data: adpu Output
File: ./nda1 cdisc/B7451013/adpu s103 Date of Generation: 18OCT2019 (10:27)
Table 14.2.4.2.3 is for Pfizer internal use.

有効性の副次評価項目

有効性の副次評価項目では，いずれのアブロシチニブ投与群でもプラセボ群より高い有効性が認められた。

- いずれのアブロシチニブ投与群でも，第 8 週時の PP-NRS4 のレスポンダーの割合はプラセボ群よりも高かった（Table 19-6）。
- カプラン・マイヤー法により最初の PP-NRS4 達成までの時間を推定した結果，いずれのアブロシチニブ投与群でも，最初の PP-NRS4 達成までの時間の中央値はプラセボ群よりも短かった（Figure 19-1）。
- アブロシチニブ 200 mg QD 群およびアブロシチニブ 100 mg QD 群では，それぞれ第 29 日および第 58 日までに被験者の 50%が PP-NRS4 を達成した。

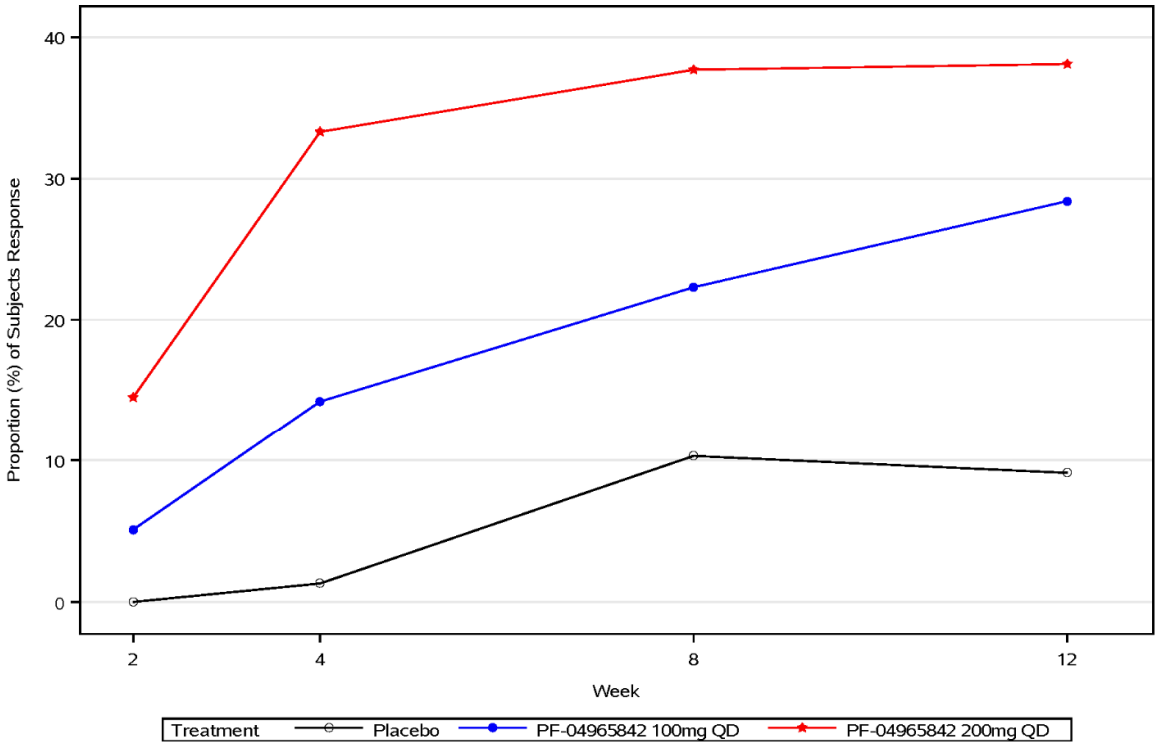
Figure 19-1. Kaplan-Meier Plot of Time to First Achieve ≥4 Points Improvement from Baseline in Numeric Rating Scale for Severity of Pruritus (FAS)



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
N = number of subjects from the FAS population with a baseline numeric rating scale score for severity of pruritus >=4.
Baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
Follow-up time for each subject is from baseline until the last observation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2019 (22:28) Source Data: adtte Output File: ./nda1_cdisc/B7451013/adnr_f301 Date of Generation: 17OCT2019 (23:42)

- いずれのアブロシチニブ投与群でも，第 2，4 および 8 週時に IGA 改善を達成した被験者の割合は，プラセボ群よりも高かった（Figure 19-2）。

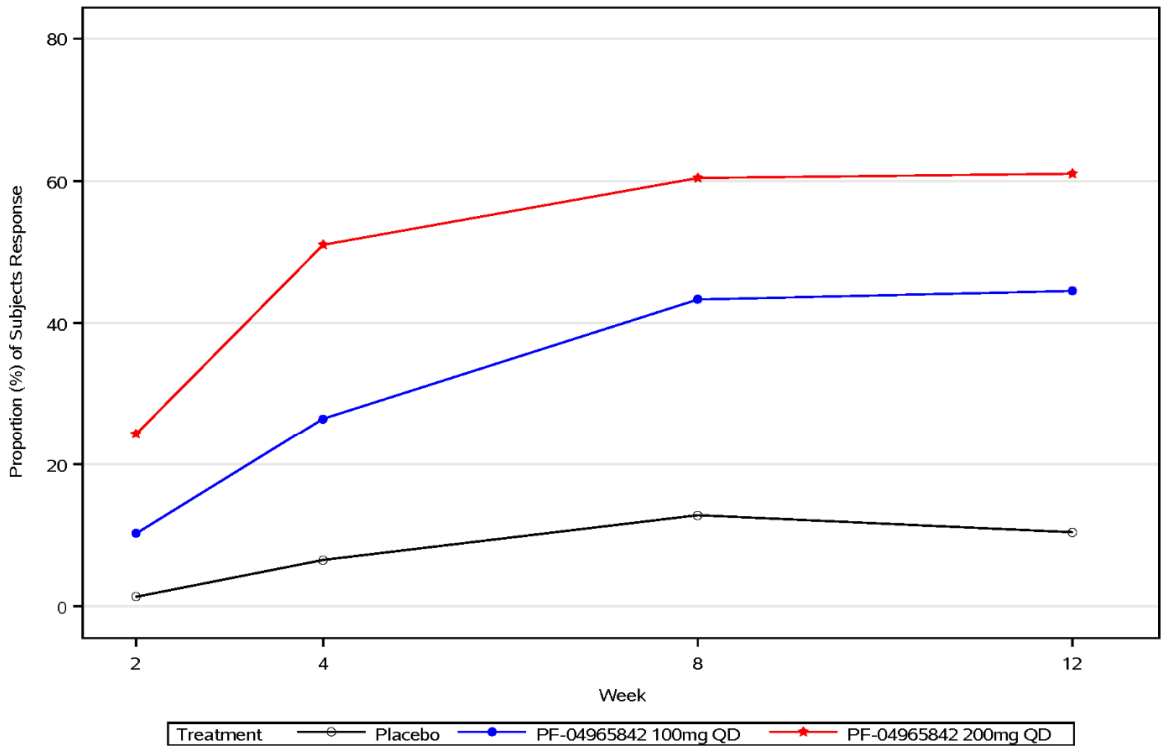
Figure 19-2. Plot of Proportion of Subjects Achieving Investigator's Global Assessment (IGA) Response of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 Points Improvement from Baseline (FAS, NRI)



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.
NRI = non-responder imputation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2019 (22:27) Source Data: adad Output File: ./nda1_cdisc/B7451013/adad_f101 Date of Generation: 18OCT2019 (22:08)

- いずれのアブロシチニブ投与群でも，第 2，4 および 8 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合はプラセボ群よりも高かった（Figure 19-3）。

Figure 19-3. Plot of Proportion of Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response ≥75% Improvement from Baseline (FAS, NRI)



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.
NRI = non-responder imputation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2019 (22:46) Source Data: adea Output File: ./nda1_cdisc/B7451013/adea_f102 Date of Generation: 18OCT2019 (22:14)

その他の副次評価項目

EASI-50/EASI-90：いずれのアブロシチニブ投与群でも，第 2 週という早期から EASI-50 を達成した被験者の割合はプラセボ群よりも高く，第 12 週まで持続した。アブロシチニブ 200 mg QD 群では第 2 週から，アブロシチニブ 100 mg QD 群では第 4 週から，EASI-90 を達成した被験者の割合はプラセボ群よりも高く，第 12 週まで持続した。

AD に罹患した面積の BSA に対する割合（%BSA）：いずれのアブロシチニブ投与群でも，第 2 週という早期から%BSA は低下し，%BSA のベースライン時からの変化量および変化率の絶対値はプラセボ群よりも大きく，第 12 週まで持続した。

SCORAD50/SCORAD75：いずれのアブロシチニブ投与群でも，第 2 週という早期から SCORAD50 を達成した被験者の割合はプラセボ群よりも高く，第 12 週まで持続した。アブロシチニブ 200 mg QD 群では第 2 週から，アブロシチニブ 100 mg QD 群では第 4 週から，SCORAD75 を達成した被験者の割合はプラセボ群よりも高かった。

SCORAD 総スコア:いずれのアブロシチニブ投与群も,第 2 週から SCORAD 総スコアは減少し,SCORAD 総スコアのベースライン時からの変化量および変化率の絶対値はプラセボ群よりも大きく，第 12 週まで持続した。

SCORAD（不眠）：アブロシチニブ 100 mg QD 群の第 2 週および第 12 週を除き，いずれのアブロシチニブ投与群でも，第 2 週から SCORAD（不眠）VAS は減少し，SCORAD（不眠）VAS のベースライン時からの変化量および変化率の絶対値はプラセボ群よりも大きく，第 12 週まで持続した。

評価したすべての有効性の副次評価項目で，アブロシチニブ 200 mg QD 群の治療効果はアブロシチニブ 100 mg QD 群よりも一貫して高かった。

患者報告アウトカム

DLQI/CDLQI：DLQI（成人被験者）については，いずれのアブロシチニブ投与群でも第 2 週という早期から DLQI は改善（減少）し，ベースライン時からの変化量の LSM の絶対値はプラセボ群よりも大きく，第 12 週まで持続した。CDLQI（青少年被験者）については被験者数が少なく（アブロシチニブ 200 mg QD 群 15 例，アブロシチニブ 100 mg QD 群 16 例，プラセボ群 8 例），アブロシチニブ 200 mg QD 群では第 2 週という早期から CDLQI は改善（減少）し，ベースライン時からの変化量の LSM の絶対値はプラセボ群よりも大きかったが，アブロシチニブ 100 mg QD 群ではどの時点でもプラセボ群に対して差が認められなかった。

HADS:いずれのアブロシチニブ投与群でも第 2 週から HADS 不安サブスケールスコアは改善（減少）し，ベースライン時からの変化量の LSM の絶対値はプラセボ群よりも大きく，アブロシチニブ 100 mg QD 群の第 8 週を除くその後の全時点で持続した。いずれのアブロシチニブ投与群でも第 2 週から HADS 抑うつサブスケールスコアは改善（減少）し，ベースライン時からの変化量の LSM の絶対値はプラセボ群よりも大きく，その後の全時点で持続した。

POEM：いずれのアブロシチニブ投与群でも第 2 週から POEM スコアは改善（減少）し，ベースライン時からの変化量の LSM の絶対値はプラセボ群よりも大きく，第 12 週まで持続した。

PtGA：いずれのアブロシチニブ投与群でも第 2 週から PtGA スコアは改善（減少）し，ベースライン時からの変化量の LSM はプラセボ群よりも大きく，第 12 週まで持続した。

EQ-5D-5L/EQ-5D-Y：いずれのアブロシチニブ投与群でも第 2 週から EQ-5D-5L インデックス値は改善（増加）し，ベースライン時からの変化量の LSM はプラセボ群よりも大きく，その後の全時点で持続した。いずれのアブロシチニブ投与群でも第 2 週から EQ-5D-5L EQ-VAS は改善（増加）し，ベースライン時からの変化量の LSM はプラセボ群よりも大きく，アブロシチニブ 100 mg QD 群の第 8 週を除くその後の全時点で持続した。

FACIT-F/ Peds-FACIT-F：いずれのアブロシチニブ投与群でも第 12 週時の FACIT-F（成人被験者）は改善（増加）し，ベースライン時からの変化量の LSM はプラセボ群よりも大きかった。第 12 週時の Peds-FACIT-F（青少年被験者）のベースライン時からの変化量の LSM については，被験者数がすべての投与群で少なく，いずれのアブロシチニブ投与群でもプラセボ群に対して差が認められなかった。

SF-36v2：いずれのアブロシチニブ投与群でも第 12 週時の SF-36v2 の身体的側面のサマリースコアは改善(増加)し, ベースライン時からの変化量の LSM はプラセボ群よりも大きかった。SF-36v2 の精神的側面のサマリースコアについては，アブロシチニブ 200 mg QD 群のみ第 12 週時の値が改善（増加）し，ベースライン時からの変化量の LSM はプラセボ群よりも大きかった。

WPAI:AD : いずれのアブロシチニブ投与群でも第 12 週時の WPAI:AD（仕事中の生産性への影響の割合，仕事への影響の割合および日常活動への影響の割合を含む）は改善（減少）し，それらのベースライン時からの変化量の LSM の絶対値はプラセボ群よりも大きかった。第 12 週時の WPAI:AD（欠勤時間の割合）のベースライン時からの変化量の LSM は，いずれのアブロシチニブ投与群でもプラセボ群に対して差は認められなかった。

探索的評価項目

夜間のかゆみの評価尺度の改善を達成した被験者の割合は，いずれのアブロシチニブ投与群でも第 2 週からプラセボ群よりも高く，第 12 週まで持続した。

カプラン・マイヤー法により夜間のかゆみの評価尺度の 4 ポイント以上の改善を最初に達成するまでの時間を推定した結果，いずれのアブロシチニブ投与群でも改善達成までの時間の中央値はプラセボ群よりも短かった。

19.2.4. 安全性の結果

19.2.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 19-8 に示した。有害事象の発現頻度は，アブロシチニブ投与群の方がプラセボ群よりも高かった。有害事象の大部分は軽度または中等度であり，重度の有害事象の発現頻度はアブロシチニブ投与群とプラセボ群で同様であった。有害事象の約 2 分の 1 から 3 分の 1 は，治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された。

Table 19-8. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities)

Number (%) of Subjects	Placebo n (%)	PF-04965842 100mg QD n (%)	PF-04965842 200mg QD n (%)
Subjects evaluable for adverse events	78	158	155
Number of adverse events	70	204	245
Subjects with adverse events	42 (53.8)	99 (62.7)	102 (65.8)
Subjects with serious adverse events	1 (1.3)	5 (3.2)	2 (1.3)
Subjects with severe adverse events	5 (6.4)	7 (4.4)	6 (3.9)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	10 (12.8)	6 (3.8)	5 (3.2)
Subjects discontinued study drug due to AE and continued Study [2]	0	2 (1.3)	0
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	2 (2.6)	8 (5.1)	5 (3.2)

Included data up to 28 days after last dose of study.
Except for the number of adverse events subjects were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment
[1] Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study
[2] Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2019 (22:27) Source Data: adae Output File: ./nda1 cdisc/B7451013/adae s010 Date of Generation: 18OCT2019 (00:24)
Table 14.3.1.2.1 is for Pfizer internal use.

アブロシチニブ投与群でプラセボ群よりも多く報告された主な有害事象は，悪心，頭痛，上咽頭炎およびざ瘡であった。大部分の有害事象（約 95%超）は軽度または中等度であった。重度の有害事象の発現頻度はアブロシチニブ投与群とプラセボ群で同様であり，大部分は AD と関連していた。AD の増悪と関連する有害事象の発現頻度は，プラセボ群でアブロシチニブ投与群よりも高かった。

帯状疱疹の発現頻度は低く，アブロシチニブ 200 mg QD 群では 155 例中 2 例に認められ，アブロシチニブ 100 mg QD 群の 158 例では認められず，プラセボ群でも認められなかった。

いずれの投与群でも，悪性腫瘍または静脈血栓塞栓イベントは報告されなかった。

19.2.4.2. 死亡

本治験ではアブロシチニブ 100 mg QD 群で致死的な事象である突然死が 1 件報告された。本事象は治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断され，心血管イベントの基準を満たすことが確認された。本治験の死亡例の詳細については，M2.7.4.2.1.2 に示した。

19.2.4.3. 重篤な有害事象[a]

重篤な有害事象の発現頻度はすべての投与群で同様であり，1.3%～3.2%であった（Table 19-8 および Table 19-9）。重篤な有害事象の一覧に関する情報は，M2.7.4.2.1.3.1 に示した。

[a] 総括報告書本文 12.3.1.2 項から補足

Table 19-9. Incidence of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities)

Number of Subjects Evaluable for Adverse Events		Placebo (N=78)	PF-04965842 100mg QD (N=158)	PF-04965842 200mg QD (N=155)
Number (%) of Subjects with Serious Adverse Events [1]: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.6)	0
Sudden death	突然死	0	1 (0.6)	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	1 (0.6)
Anaphylactic shock	アナフィラキシーショック	0	0	1 (0.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (1.3)	3 (1.9)	0
Eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹	1 (1.3)	0	0
Herpangina	ヘルパンギーナ	0	1 (0.6)	0
Osteomyelitis bacterial	細菌性骨髄炎	0	1 (0.6)	0
Pneumonia	肺炎	0	1 (0.6)	0
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	0	1 (0.6)	0
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	1 (1.3)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	0	0	1 (0.6)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.6)	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0	1 (0.6)	0
Total preferred term events [2]		2	6	2
Total Number of Cases [3]		1	5	2
Total Number of Subjects with Serious Adverse Events [4]		1	5	2
Total Number of Subjects with Serious Adverse Events [5] 8				

Table 19-9. Incidence of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities)

Number of Subjects Evaluable for Adverse Events	Placebo (N=78)	PF-04965842 100mg QD (N=158)	PF-04965842 200mg QD (N=155)
Number (%) of Subjects with Serious Adverse Events [1]:	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term			

Source：総括報告書本文 Table 23
Included data up to 28 days after last dose of study.
A case was a single event or a series of related events not separated in time occurring in a single subject.
[1] SAEs were counted at MedDRA preferred term/Treatment group with each individual SAE counted only once per subject per treatment group
[2] Total number of events per subject per Treatment group
[3] Number of cases that started in the Treatment group
[4] Total number of subjects having an event that started in the Treatment group
[5] Overall count of subjects that had a Serious adverse Event in any Treatment group
Source of Actual treatment Group was INFORM. Source of SAE was SDW (Safety Data Warehouse)
MedDRA v.22.0J coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 24SEP2019 (00:09) Source Data: adsaec Output File: ./nda1 cdisc/B7451013/adsae s001 Date of Generation: 13NOV2019 (04:45)
Table 14.3.2.3 is for Pfizer internal use.

19.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象による治験中止の発現頻度は，いずれのアブロシチニブ投与群もプラセボ群より低かった。

有害事象による治験薬の投与の一時中止の発現頻度は，アブロシチニブ投与群とプラセボ群で同様であった。

19.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

いずれのアブロシチニブ投与群も，血小板数が用量依存的に減少して第 4 週で最小値となり，大部分の被験者でアブロシチニブ投与を継続していたにもかかわらず，第 12 週までにベースライン値付近に回復した。アブロシチニブ 200 mg QD の 2 例は事前に規定したモニタリング基準に合致したが，事前に規定した中止基準に合致した被験者はいなかった。リンパ球数，好中球数およびヘモグロビン値の中央値は，臨床的に意味のある変化は認められなかった。

総コレステロール，低比重リポタンパク（low-density lipoprotein：LDL）コレステロールおよび高比重リポタンパク（high-density lipoprotein：HDL）コレステロールの増加が認められ，総コレステロールおよび HDL コレステロールは用量依存的に増加した。LDL/HDL 比およびトリグリセリドの経時変化は認められなかった。

いずれのアブロシチニブ投与群もプラセボ群と比較してクレアチンキナーゼが用量依存的に増加したが，臨床的に意味のある事象ではなかった。横紋筋融解症の有害事象は報告されなかった。

Fridericia 式で補正した QT 間隔（QT interval with Fridericia's correction：QTcF）の変化またはバイタルサインの変化で，重大な懸念となるものは報告されなかった。

19.3. 結論

有効性

主要評価項目

- いずれのアブロシチニブ投与群（200 mg QD および 100 mg QD）も，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が達成され，プラセボ群に対する優越性が示された。
    - いずれのアブロシチニブ投与群も，IGA 改善を達成および EASI-75 を達成した被験者の割合はプラセボ群よりも統計的に有意に高かった。
    - アブロシチニブ 200 mg QD 群の IGA 改善を達成および EASI-75 を達成した被験者の割合（プラセボ群の値で補正）は，アブロシチニブ 100 mg QD 群よりも約 50%高かった。
    - IGA 改善達成および EASI-75 達成に関する感度分析の結果は，主要解析の結果と合致した。
    - IGA 改善達成および EASI-75 達成とも，治療効果は部分集団間で同様であった。

重要な副次評価項目

- いずれのアブロシチニブ投与群（200 mg QD および 100 mg QD）も，2 つの重要な副次評価項目（第 2，4 および 12 週時の PP-NRS4 達成ならびに第 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が達成された。

  - いずれのアブロシチニブ投与群（200 mg QD および 100 mg QD）も，第 2，4 および 12 週時の PP-NRS4 レスポンダーの割合はプラセボ群よりも統計的に有意に高かった。アブロシチニブ 200 mg QD 群およびアブロシチニブ 100 mg QD 群とプラセボ群の間では，第 2 週という早期から PP-NRS4 のレスポンダーの割合に差が認められ始め，その後の全時点で持続した。

  - いずれのアブロシチニブ投与群（200 mg QD および 100 mg QD）も，第 12 週時の PSAAD スコアのベースライン時からの変化量の絶対値はプラセボ群よりも統計的に有意に大きかった。いずれのアブロシチニブ投与群も，ベースライン時からの変化量の LSM の絶対値は第 1 週という早期からプラセボ群よりも大きく，この治療効果は第 5 週より後に定常状態に達した。

その他の有効性の副次評価項目

- その他の有効性の副次評価項目（IGA，EASI，PP-NRS，BSA および SCORAD）では，いずれのアブロシチニブ投与群もプラセボ群よりも高い有効性が認められた。

  IGA

  - いずれのアブロシチニブ投与群とも，第 2 週時に IGA 改善を達成した被験者の割合はプラセボ群よりも高く，治療効果が早期に発現することが示唆された。IGA 改善を達成した被験者の割合は第 4 週時および第 8 週時も持続した。

  EASI

  - いずれのアブロシチニブ投与群とも, EASI-50 を達成および EASI-90 を達成した被験者の割合はプラセボ群よりも高かった。

  - 第 2 週という早期から EASI-50 を達成および EASI-90 を達成した被験者の割合はプラセボ群よりも高く，第 12 週まで持続した。

  - いずれのアブロシチニブ投与群も，第 2 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合はプラセボ群よりも高く，治療効果は早期に発現することが示唆された。EASI-75 を達成した被験者の割合は第 4 週時および第 8 週時も持続した。

  PP-NRS

  - いずれのアブロシチニブ投与群も，第 2 日（初回投与後 24 時間）という早期に PP-NRS は減少し，PP-NRS のベースライン時からの変化量の LSM の絶対値はプラセボ群よりも大きかったことから，治療効果は早期に発現することが示され，第 12 週まで持続した。

- いずれのアブロシチニブ投与群でも，最初の PP-NRS4 達成までの時間の中央値はプラセボ群よりも短かった。アブロシチニブ 200 mg QD 群およびアブロシチニブ 100 mg QD 群では，それぞれ第 29 日および第 58 日までに被験者の 50%が PP-NRS4 を達成した。

BSA

- いずれのアブロシチニブ投与群も，第 2 週という早期から%BSA は低下し，%BSA のベースライン時からの変化量および変化率の絶対値はプラセボ群よりも大きく，第 12 週まで持続した。

SCORAD

- いずれのアブロシチニブ投与群も，第 2 週という早期から SCORAD50 を達成した被験者の割合はプラセボ群よりも高く，第 12 週まで持続した。

- アブロシチニブ 200 mg QD 群では第 2 週から，アブロシチニブ 100 mg QD 群では第 4 週から，SCORAD75 を達成した被験者の割合はプラセボ群よりも高かった。

- いずれのアブロシチニブ投与群も，第 2 週から SCORAD 総スコアは減少し，SCORAD 総スコアのベースライン時からの変化量および変化率の絶対値はプラセボ群よりも大きく，第 12 週まで持続した。

- アブロシチニブ 100 mg QD 群の第 2 週および第 12 週を除き，いずれのアブロシチニブ投与群でも，第 2 週から SCORAD（不眠）VAS は減少し，SCORAD（不眠）VAS のベースライン時からの変化量および変化率の絶対値はプラセボ群よりも大きく，第 12 週まで持続した。

- 評価したすべての有効性の副次評価項目で，アブロシチニブ 200 mg QD 群の治療効果はアブロシチニブ 100 mg QD 群よりも一貫して高かった。

患者報告アウトカム

- いずれのアブロシチニブ投与群も，第 12 週時にすべての PRO 評価項目でプラセボ群よりも改善し，プラセボ群に対して良好な差が認められた。成人被験者で検討したすべての評価尺度（DLQI，HADS，POEM，PtGA，EQ-5D-5L，FACIT-F，SF-36v2 および WPAI:AD）で第 2 週という早期にベースライン時からの変化量に差が認められ，その後最長で第 12 週の時点まで差が持続した。

  - DLQI の評価では，いずれのアブロシチニブ投与群も皮膚の状態に関する QOL がプラセボ群よりも改善した。

  - HADS サブスケールスコアの評価では，アブロシチニブ 100 mg QD 群の第 8 週の HADS 不安サブスケールスコアを除き，いずれのアブロシチニブ投与群でも全時点で抑うつおよび不安に関連する症状がプラセボ群よりも改善した。

- POEM の評価では，いずれのアブロシチニブ投与群も AD に関連する症状の頻度がプラセボ群よりも改善した。

- PtGA の評価では，いずれのアブロシチニブ投与群でも疾患の重症度についての患者の印象がプラセボ群よりも改善した。

- EQ-5D-5L インデックス値および EQ-5D-5L EQ-VAS の評価では，アブロシチニブ 100 mg QD 群の第 8 週の EQ-5D-5L EQ-VAS を除き，いずれのアブロシチニブ投与群でも第 2 週からこれらの値は改善（増加）し，ベースライン時からの変化量の LSM はプラセボ群よりも大きく，その後の全時点で持続した。

- FACIT-F（成人被験者）の評価では，いずれのアブロシチニブ投与群でも第 12 週時の値は改善（増加）し，ベースライン時からの変化量の LSM はプラセボ群よりも大きかった。

- SF-36v2 の評価では，いずれのアブロシチニブ投与群でも第 12 週時の身体的側面のサマリースコアは改善（増加）し，ベースライン時からの変化量の LSM はプラセボ群よりも大きかった。SF-36v2 の精神的側面のサマリースコアについては，アブロシチニブ 200 mg QD 群のみ第 12 週時の値が改善（増加）し，ベースライン時からの変化量の LSM はプラセボ群よりも大きかった。

- いずれのアブロシチニブ投与群でも第 12 週時の WPAI:AD（仕事中の生産性への影響の割合，仕事への影響の割合および日常活動への影響の割合を含む）は改善（減少）し，それらのベースライン時からの変化量の LSM はプラセボ群よりも大きかった。第 12 週時の WPAI:AD（欠勤時間の割合）のベースライン時からの変化量の LSM は，いずれのアブロシチニブ投与群でもプラセボ群に対して差は認められなかった。

- CDLQI，EQ-5D-Y および Peds-FACIT-F の評価では，青少年被験者数が少ないため，結果の解釈は難しい。

薬物動態

- 中等症から重症の AD 患者では，アブロシチニブ 200 mg QD 群とアブロシチニブ 100 mg QD 群でアブロシチニブの血漿中濃度はほぼ用量に比例（2 倍）して増加した。

探索的評価項目

- 夜間のかゆみの評価尺度の改善を達成した被験者の割合は，いずれのアブロシチニブ投与群でも第 2 週からプラセボ群よりも高く，第 12 週まで持続した。夜間のかゆみの評価尺度の 4 ポイント以上の改善を最初に達成するまでの時間の中央値は，いずれのアブロシチニブ投与群でもプラセボ群よりも短かった。

安全性

- アブロシチニブは良好な忍容性を示し，安全性の懸念は管理可能であった。

- 有害事象の発現頻度は，アブロシチニブ投与群の方がプラセボ群よりも高かった。

  - アブロシチニブ投与群でプラセボ群よりも多く報告された主な有害事象は，悪心，頭痛，上咽頭炎およびざ瘡であった。
  - 大部分の有害事象（約 95%超）は軽度または中等度であった。
  - 重度の有害事象の発現頻度はアブロシチニブ投与群とプラセボ群で同様であり，大部分は AD と関連していた。
  - AD の増悪と関連する有害事象の発現頻度は，プラセボ群でアブロシチニブ投与群よりも高かった。

- 重篤な有害事象の発現頻度は，すべての投与群で同様に低かった（1.3%～3.2%）。
- 有害事象による治験中止の発現頻度は，アブロシチニブ投与群でプラセボ群よりも低かった。
- 本治験ではアブロシチニブ 100 mg QD 群で致死的な事象である突然死が 1 件報告された。本事象は治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断され，心血管イベントの基準を満たすことが確認された。
- 帯状疱疹の発現頻度は低く，アブロシチニブ 200 mg QD 群では 155 例中 2 例に認められ，アブロシチニブ 100 mg QD 群の 158 例では認められず，プラセボ群でも認められなかった。
- いずれのアブロシチニブ投与群も，血小板数が用量依存的に減少して第 4 週で最小値となり，大部分の被験者でアブロシチニブ投与を継続していたにもかかわらず，第 12 週までにベースライン値付近に回復した。アブロシチニブ 200 mg QD の 2 例は事前に規定したモニタリング基準に合致したが，事前に規定した中止基準に合致した被験者はいなかった。リンパ球数，好中球数およびヘモグロビン値の中央値は，臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 総コレステロール，LDL コレステロールおよび HDL コレステロールの増加が認められ，総コレステロールおよび HDL コレステロールは用量依存的に増加した。LDL/HDL 比およびトリグリセリドの経時変化は認められなかった。
- いずれのアブロシチニブ投与群もプラセボ群と比較してクレアチンキナーゼが用量依存的に増加したが，臨床的に意味のある事象ではなかった。横紋筋融解症の有害事象は報告されなかった。
- いずれの投与群でも，悪性腫瘍または静脈血栓塞栓イベントは報告されなかった。
- QTcF の変化またはバイタルサインの変化で，重大な懸念となるものは報告されなかった。

19.4. 付録

Table 19-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451013

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=78)		PF-04965842 100mg QD (N=158)		PF-04965842 200mg QD (N=155)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	0		2	(1.3)	7	(4.5)
Anaemia	貧血	0		0		1	(0.6)
Granulocytopenia	顆粒球減少症	0		1	(0.6)	0	
Lymphadenopathy	リンパ節症	0		0		1	(0.6)
Mastocytosis	肥満細胞症	0		1	(0.6)	0	
Microcytic anaemia	小球性貧血	0		0		1	(0.6)
Neutropenia	好中球減少症	0		0		1	(0.6)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0		0		5	(3.2)
Cardiac Disorders	心臓障害	1	(1.3)	2	(1.3)	5	(3.2)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Bradycardia	徐脈	0		0		1	(0.6)
Palpitations	動悸	1	(1.3)	0		2	(1.3)
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	0		1	(0.6)	0	
Tachycardia	頻脈	0		0		1	(0.6)
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	1	(1.3)	1	(0.6)	2	(1.3)
Ear pain	耳痛	1	(1.3)	1	(0.6)	0	
Ear swelling	耳部腫脹	0		0		1	(0.6)
Vertigo	回転性めまい	0		0		1	(0.6)
Endocrine Disorders	内分泌障害	0		0		1	(0.6)
Cushingoid	クッシング様症状	0		0		1	(0.6)
Eye Disorders	眼障害	0		6	(3.8)	3	(1.9)
Arcus lipoides	角膜リポイド環	0		0		1	(0.6)
Chalazion	霰粒腫	0		1	(0.6)	0	

Table 19-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451013

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=78)		PF-04965842 100mg QD (N=158)		PF-04965842 200mg QD (N=155)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	0		1	(0.6)	0	
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0		2	(1.3)	1	(0.6)
Eye discharge	眼脂	0		1	(0.6)	0	
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	0		1	(0.6)	0	
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	6	(7.7)	28	(17.7)	38	(24.5)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0		0		3	(1.9)
Abdominal distension	腹部膨満	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Abdominal pain	腹痛	0		2	(1.3)	0	
Abdominal pain upper	上腹部痛	0		2	(1.3)	6	(3.9)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0		2	(1.3)	0	
Chapped lips	口唇のひび割れ	0		0		1	(0.6)
Cheilitis	口唇炎	1	(1.3)	0		0	
Defaecation urgency	便意切迫	0		1	(0.6)	0	
Diarrhoea	下痢	3	(3.8)	2	(1.3)	3	(1.9)
Duodenitis	十二指腸炎	0		1	(0.6)	0	
Dyspepsia	消化不良	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Eosinophilic oesophagitis	好酸球性食道炎	0		1	(0.6)	0	
Flatulence	鼓腸	0		1	(0.6)	0	
Frequent bowel movements	排便回数増加	0		0		1	(0.6)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0		1	(0.6)	0	
Gastritis	胃炎	0		0		2	(1.3)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0		0		1	(0.6)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0		0		1	(0.6)
Gingival pain	歯肉痛	0		0		1	(0.6)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0		1	(0.6)	0	

Table 19-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451013

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=78)		PF-04965842 100mg QD (N=158)		PF-04965842 200mg QD (N=155)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lip swelling	口唇腫脹	1	(1.3)	0		0	
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Nausea	悪心	2	(2.6)	12	(7.6)	22	(14.2)
Salivary hypersecretion	流涎過多	0		0		1	(0.6)
Tongue oedema	舌浮腫	0		1	(0.6)	0	
Toothache	歯痛	0		1	(0.6)	0	
Vomiting	嘔吐	1	(1.3)	2	(1.3)	8	(5.2)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3	(3.8)	7	(4.4)	9	(5.8)
Asthenia	無力症	1	(1.3)	0		1	(0.6)
Chest discomfort	胸部不快感	0		0		1	(0.6)
Chest pain	胸痛	0		0		1	(0.6)
Chills	悪寒	0		0		1	(0.6)
Fatigue	疲労	0		1	(0.6)	3	(1.9)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1	(1.3)	0		0	
Malaise	倦怠感	0		1	(0.6)	0	
Oedema	浮腫	1	(1.3)	0		1	(0.6)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0		0		1	(0.6)
Pyrexia	発熱	0		4	(2.5)	1	(0.6)
Sudden death	突然死	0		1	(0.6)	0	
Immune System Disorders	免疫系障害	0		1	(0.6)	2	(1.3)
Anaphylactic shock	アナフィラキシーショック	0		0		1	(0.6)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	20	(25.6)	59	(37.3)	53	(34.2)
Bacterial disease carrier	細菌性疾患キャリアー	0		0		1	(0.6)
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	0		0		1	(0.6)

Table 19-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451013

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=78)		PF-04965842 100mg QD (N=158)		PF-04965842 200mg QD (N=155)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Bronchitis	気管支炎	1	(1.3)	2	(1.3)	0	
Candida infection	カンジダ感染	0		1	(0.6)	0	
Conjunctivitis	結膜炎	1	(1.3)	0		0	
Cystitis	膀胱炎	0		0		3	(1.9)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Ear infection	耳感染	0		0		1	(0.6)
Eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹	1	(1.3)	1	(0.6)	0	
Eczema infected	感染性湿疹	1	(1.3)	0		1	(0.6)
Folliculitis	毛包炎	2	(2.6)	0		5	(3.2)
Furuncle	せつ	0		1	(0.6)	0	
Gastroenteritis	胃腸炎	1	(1.3)	2	(1.3)	3	(1.9)
Gastrointestinal infection	消化管感染	0		2	(1.3)	0	
Genital herpes	陰部ヘルペス	0		1	(0.6)	0	
Herpangina	ヘルパンギーナ	0		1	(0.6)	0	
Herpes simplex	単純ヘルペス	1	(1.3)	3	(1.9)	6	(3.9)
Herpes zoster	帯状疱疹	0		0		2	(1.3)
Hordeolum	麦粒腫	0		0		1	(0.6)
Impetigo	膿痂疹	1	(1.3)	1	(0.6)	1	(0.6)
Influenza	インフルエンザ	0		3	(1.9)	1	(0.6)
Kaposi's varicelliform eruption	カポジ水痘様発疹	0		1	(0.6)	0	
Laryngitis	喉頭炎	0		1	(0.6)	0	
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0		0		1	(0.6)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	5	(6.4)	20	(12.7)	12	(7.7)
Ophthalmic herpes simplex	眼部単純ヘルペス	0		1	(0.6)	0	
Oral herpes	口腔ヘルペス	2	(2.6)	2	(1.3)	2	(1.3)
Osteomyelitis bacterial	細菌性骨髄炎	0		1	(0.6)	0	

Table 19-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451013

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=78)		PF-04965842 100mg QD (N=158)		PF-04965842 200mg QD (N=155)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Otitis media acute	急性中耳炎	0		1	(0.6)	0	
Pharyngitis	咽頭炎	0		3	(1.9)	2	(1.3)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0		0		1	(0.6)
Pneumonia	肺炎	0		1	(0.6)	0	
Pulpitis dental	歯髄炎	0		0		1	(0.6)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0		0		1	(0.6)
Rhinitis	鼻炎	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Sinusitis	副鼻腔炎	2	(2.6)	3	(1.9)	0	
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	1	(1.3)	1	(0.6)	0	
Skin infection	皮膚感染	0		1	(0.6)	0	
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0		1	(0.6)	0	
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	1	(1.3)	0		1	(0.6)
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0		0		1	(0.6)
Tinea versicolour	癜風	0		1	(0.6)	0	
Tonsillitis	扁桃炎	0		1	(0.6)	0	
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3	(3.8)	14	(8.9)	5	(3.2)
Urinary tract infection	尿路感染	1	(1.3)	1	(0.6)	3	(1.9)
Vestibular neuronitis	前庭神経炎	0		1	(0.6)	0	
Viral infection	ウイルス感染	0		0		2	(1.3)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0		2	(1.3)	0	
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	0		1	(0.6)	0	
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害，中毒および処置合併症	1	(1.3)	2	(1.3)	3	(1.9)
Contusion	挫傷	0		0		1	(0.6)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0		0		1	(0.6)

Table 19-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451013

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=78)		PF-04965842 100mg QD (N=158)		PF-04965842 200mg QD (N=155)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ligament injury	靭帯損傷	0		1	(0.6)	0	
Radius fracture	橈骨骨折	1	(1.3)	0		0	
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0		0		1	(0.6)
Skin laceration	皮膚裂傷	0		1	(0.6)	0	
Investigations	臨床検査	5	(6.4)	7	(4.4)	14	(9.0)
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0		0		1	(0.6)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		1	(0.6)	0	
Bleeding time prolonged	出血時間延長	0		0		1	(0.6)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	0		0		1	(0.6)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(2.6)	3	(1.9)	5	(3.2)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0		1	(0.6)	0	
Blood pressure increased	血圧上昇	0		2	(1.3)	0	
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	(1.3)	0		0	
Blood urine present	尿中血陽性	0		0		1	(0.6)
Cardiac murmur	心雑音	0		1	(0.6)	0	
Electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転	0		0		1	(0.6)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0		1	(0.6)	0	
Eosinophil count increased	好酸球数増加	0		0		1	(0.6)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0		0		1	(0.6)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1	(1.3)	0		0	

Table 19-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451013

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=78)		PF-04965842 100mg QD (N=158)		PF-04965842 200mg QD (N=155)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0		0		1	(0.6)
Platelet count decreased	血小板数減少	0		0		2	(1.3)
Protein urine	尿蛋白	0		0		1	(0.6)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	1	(1.3)	0		1	(0.6)
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	0		0		1	(0.6)
Weight increased	体重増加	1	(1.3)	0		2	(1.3)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0		0		1	(0.6)
White blood cell count increased	白血球数増加	0		1	(0.6)	0	
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	1	(1.3)	1	(0.6)	5	(3.2)
Cow's milk intolerance	牛乳不耐症	0		0		1	(0.6)
Decreased appetite	食欲減退	1	(1.3)	0		1	(0.6)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0		0		1	(0.6)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0		0		1	(0.6)
Increased appetite	食欲亢進	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	0		3	(1.9)	7	(4.5)
Arthralgia	関節痛	0		0		3	(1.9)
Back pain	背部痛	0		2	(1.3)	1	(0.6)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0		0		1	(0.6)
Myalgia	筋肉痛	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Pain in extremity	四肢痛	0		0		1	(0.6)
Spinal pain	脊椎痛	0		0		1	(0.6)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		2	(1.3)	0	
Dysplastic naevus	異形成母斑	0		1	(0.6)	0	
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0		1	(0.6)	0	

Table 19-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451013

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=78)		PF-04965842 100mg QD (N=158)		PF-04965842 200mg QD (N=155)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous System Disorders	神経系障害	3	(3.8)	14	(8.9)	15	(9.7)
Dizziness	浮動性めまい	0		2	(1.3)	1	(0.6)
Dysaesthesia	異常感覚	1	(1.3)	0		0	
Dysgeusia	味覚不全	0		1	(0.6)	0	
Headache	頭痛	2	(2.6)	9	(5.7)	12	(7.7)
Lethargy	嗜眠	0		0		1	(0.6)
Migraine	片頭痛	0		1	(0.6)	0	
Neuralgia	神経痛	0		1	(0.6)	0	
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0		1	(0.6)	0	
Somnolence	傾眠	0		0		1	(0.6)
Pregnancy, Puerperium And Perinatal Conditions	妊娠，産褥および周産期の状態	1	(1.3)	0		0	
Pregnancy	妊娠	1	(1.3)	0		0	
Psychiatric Disorders	精神障害	1	(1.3)	3	(1.9)	1	(0.6)
Anxiety	不安	0		1	(0.6)	0	
Insomnia	不眠症	1	(1.3)	0		1	(0.6)
Irritability	易刺激性	0		2	(1.3)	0	
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	0		3	(1.9)	3	(1.9)
Haematuria	血尿	0		1	(0.6)	0	
Leukocyturia	白血球尿	0		0		1	(0.6)
Nephrolithiasis	腎結石症	0		1	(0.6)	0	
Nitrituria	亜硝酸塩尿症	0		0		1	(0.6)
Pollakiuria	頻尿	0		1	(0.6)	0	
Proteinuria	蛋白尿	0		0		1	(0.6)
Tubulointerstitial nephritis	尿細管間質性腎炎	0		0		1	(0.6)

Table 19-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451013

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=78)		PF-04965842 100mg QD (N=158)		PF-04965842 200mg QD (N=155)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	0		4	(2.5)	4	(2.6)
Breast tenderness	乳房圧痛	0		0		1	(0.6)
Dysmenorrhoea	月経困難症	0		1	(0.6)	0	
Erectile dysfunction	勃起不全	0		1	(0.6)	0	
Menorrhagia	月経過多	0		0		1	(0.6)
Menstrual disorder	月経障害	0		0		1	(0.6)
Menstruation delayed	月経遅延	0		1	(0.6)	0	
Metrorrhagia	不正子宮出血	0		1	(0.6)	0	
Polymenorrhoea	頻発月経	0		0		1	(0.6)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	3	(3.8)	9	(5.7)	6	(3.9)
Asthma	喘息	1	(1.3)	0		0	
Cough	咳嗽	2	(2.6)	4	(2.5)	1	(0.6)
Dyspnoea	呼吸困難	0		0		1	(0.6)
Epistaxis	鼻出血	0		0		2	(1.3)
Nasal congestion	鼻閉	0		1	(0.6)	0	
Pharyngeal ulceration	咽頭潰瘍	0		0		1	(0.6)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0		2	(1.3)	0	
Rhinorrhoea	鼻漏	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Vocal cord inflammation	声帯の炎症	0		1	(0.6)	0	
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	15	(19.2)	20	(12.7)	28	(18.1)
Acne	ざ瘡	0		2	(1.3)	9	(5.8)
Alopecia	脱毛症	0		0		3	(1.9)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0		0		1	(0.6)

Table 19-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451013

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=78)		PF-04965842 100mg QD (N=158)		PF-04965842 200mg QD (N=155)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0		1	(0.6)	0	
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	12	(15.4)	9	(5.7)	6	(3.9)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0		2	(1.3)	2	(1.3)
Diffuse alopecia	びまん性脱毛症	0		1	(0.6)	0	
Ecchymosis	斑状出血	0		0		1	(0.6)
Eczema	湿疹	0		1	(0.6)	0	
Erythema ab igne	温熱性紅斑	0		0		1	(0.6)
Miliaria	汗疹	0		0		1	(0.6)
Perioral dermatitis	口囲皮膚炎	0		0		1	(0.6)
Pityriasis rosea	ばら色粃糠疹	0		0		1	(0.6)
Pruritus	そう痒症	1	(1.3)	0		0	
Rash	発疹	0		1	(0.6)	2	(1.3)
Rash macular	斑状皮疹	0		0		1	(0.6)
Rash papular	丘疹性皮疹	0		1	(0.6)	0	
Seborrhoea	脂漏	0		0		2	(1.3)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1	(1.3)	0		0	
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0		1	(0.6)	0	
Urticaria	蕁麻疹	2	(2.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
Vascular Disorders	血管障害	1	(1.3)	1	(0.6)	1	(0.6)
Haematoma	血腫	0		0		1	(0.6)
Hypertension	高血圧	1	(1.3)	1	(0.6)	0	

Table 19-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451013

	Placebo (N=78)		PF-04965842 100mg QD (N=158)		PF-04965842 200mg QD (N=155)	
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**

Source：総括報告書 Table 14.3.1.2.3
Included data up to 28 days after last dose of study.
[1]If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence was counted. Subjects were counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities had been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity was summarized. Missing baseline severities were imputed as mild. Maximum severity at any dictionary level was calculated after the report subset criteria was applied.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2019 (22:27) Source Data: adae Output File: ./nda1_cdisc/B7451013/adae_s041 Date of Generation: 18OCT2019 (00:30)

Table 19-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451013

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=78)		PF-04965842 100mg QD (N=158)		PF-04965842 200mg QD (N=155)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	0		1	(0.6)	5	(3.2)
Granulocytopenia	顆粒球減少症	0		1	(0.6)	0	
Lymphadenopathy	リンパ節症	0		0		1	(0.6)
Microcytic anaemia	小球性貧血	0		0		1	(0.6)
Neutropenia	好中球減少症	0		0		1	(0.6)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0		0		4	(2.6)
Cardiac Disorders	心臓障害	0		1	(0.6)	3	(1.9)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0		1	(0.6)	0	
Palpitations	動悸	0		0		2	(1.3)
Tachycardia	頻脈	0		0		1	(0.6)
Endocrine Disorders	内分泌障害	0		0		1	(0.6)
Cushingoid	クッシング様症状	0		0		1	(0.6)
Eye Disorders	眼障害	0		2	(1.3)	0	
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0		1	(0.6)	0	
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0		1	(0.6)	0	
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	2	(2.6)	13	(8.2)	33	(21.3)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0		0		3	(1.9)
Abdominal distension	腹部膨満	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0		1	(0.6)	6	(3.9)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0		1	(0.6)	0	
Cheilitis	口唇炎	1	(1.3)	0		0	
Defaecation urgency	便意切迫	0		1	(0.6)	0	
Diarrhoea	下痢	1	(1.3)	0		3	(1.9)
Dyspepsia	消化不良	0		1	(0.6)	1	(0.6)
Flatulence	鼓腸	0		1	(0.6)	0	

Table 19-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451013

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=78)		PF-04965842 100mg QD (N=158)		PF-04965842 200mg QD (N=155)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastritis	胃炎	0		0		1	(0.6)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0		0		1	(0.6)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0		0		1	(0.6)
Gingival pain	歯肉痛	0		0		1	(0.6)
Lip swelling	口唇腫脹	1	(1.3)	0		0	
Nausea	悪心	0		7	(4.4)	21	(13.5)
Vomiting	嘔吐	0		1	(0.6)	6	(3.9)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0		1	(0.6)	4	(2.6)
Asthenia	無力症	0		0		1	(0.6)
Chills	悪寒	0		0		1	(0.6)
Fatigue	疲労	0		1	(0.6)	2	(1.3)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	4	(5.1)	12	(7.6)	13	(8.4)
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	0		0		1	(0.6)
Bronchitis	気管支炎	0		1	(0.6)	0	
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	0		0		1	(0.6)
Eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹	1	(1.3)	1	(0.6)	0	
Eczema infected	感染性湿疹	1	(1.3)	0		0	
Folliculitis	毛包炎	1	(1.3)	0		3	(1.9)
Herpangina	ヘルパンギーナ	0		1	(0.6)	0	
Herpes simplex	単純ヘルペス	0		1	(0.6)	0	
Herpes zoster	帯状疱疹	0		0		2	(1.3)
Impetigo	膿痂疹	1	(1.3)	0		0	
Laryngitis	喉頭炎	0		1	(0.6)	0	
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0		0		1	(0.6)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0		1	(0.6)	0	

Table 19-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451013

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=78)		PF-04965842 100mg QD (N=158)		PF-04965842 200mg QD (N=155)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0		0		2	(1.3)
Pneumonia	肺炎	0		1	(0.6)	0	
Pulpitis dental	歯髄炎	0		0		1	(0.6)
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	1	(1.3)	0		0	
Skin infection	皮膚感染	0		1	(0.6)	0	
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	1	(1.3)	0		1	(0.6)
Tonsillitis	扁桃炎	0		1	(0.6)	0	
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0		3	(1.9)	1	(0.6)
Investigations	臨床検査	3	(3.8)	4	(2.5)	11	(7.1)
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0		0		1	(0.6)
Bleeding time prolonged	出血時間延長	0		0		1	(0.6)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	0		0		1	(0.6)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		2	(1.3)	4	(2.6)
Blood pressure increased	血圧上昇	0		1	(0.6)	0	
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	(1.3)	0		0	
Blood urine present	尿中血陽性	0		0		1	(0.6)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0		1	(0.6)	0	
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1	(1.3)	0		0	
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0		0		1	(0.6)
Platelet count decreased	血小板数減少	0		0		2	(1.3)
Protein urine	尿蛋白	0		0		1	(0.6)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	1	(1.3)	0		1	(0.6)
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	0		0		1	(0.6)

Table 19-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451013

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=78)		PF-04965842 100mg QD (N=158)		PF-04965842 200mg QD (N=155)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Weight increased	体重増加	1	(1.3)	0		1	(0.6)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0		0		1	(0.6)
White blood cell count increased	白血球数増加	0		1	(0.6)	0	
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	0		0		2	(1.3)
Decreased appetite	食欲減退	0		0		1	(0.6)
Increased appetite	食欲亢進	0		0		1	(0.6)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	0		0		1	(0.6)
Arthralgia	関節痛	0		0		1	(0.6)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0		0		1	(0.6)
Nervous System Disorders	神経系障害	3	(3.8)	7	(4.4)	12	(7.7)
Dizziness	浮動性めまい	0		2	(1.3)	1	(0.6)
Dysaesthesia	異常感覚	1	(1.3)	0		0	
Dysgeusia	味覚不全	0		1	(0.6)	0	
Headache	頭痛	2	(2.6)	4	(2.5)	9	(5.8)
Lethargy	嗜眠	0		0		1	(0.6)
Somnolence	傾眠	0		0		1	(0.6)
Psychiatric Disorders	精神障害	0		1	(0.6)	0	
Irritability	易刺激性	0		1	(0.6)	0	
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	0		0		3	(1.9)
Menorrhagia	月経過多	0		0		1	(0.6)
Menstrual disorder	月経障害	0		0		1	(0.6)
Polymenorrhoea	頻発月経	0		0		1	(0.6)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	0		2	(1.3)	2	(1.3)

Table 19-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451013

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=78)		PF-04965842 100mg QD (N=158)		PF-04965842 200mg QD (N=155)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cough	咳嗽	0		1	(0.6)	0	
Epistaxis	鼻出血	0		0		1	(0.6)
Nasal congestion	鼻閉	0		1	(0.6)	0	
Pharyngeal ulceration	咽頭潰瘍	0		0		1	(0.6)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	7	(9.0)	5	(3.2)	7	(4.5)
Acne	ざ瘡	0		0		2	(1.3)
Alopecia	脱毛症	0		0		1	(0.6)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0		1	(0.6)	0	
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	5	(6.4)	2	(1.3)	1	(0.6)
Pityriasis rosea	ばら色粃糠疹	0		0		1	(0.6)
Pruritus	そう痒症	1	(1.3)	0		0	
Rash papular	丘疹性皮疹	0		1	(0.6)	0	
Seborrhoea	脂漏	0		0		2	(1.3)
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0		1	(0.6)	0	
Urticaria	蕁麻疹	2	(2.6)	0		0	
Vascular Disorders	血管障害	0		0		1	(0.6)
Haematoma	血腫	0		0		1	(0.6)

Source：総括報告書 Table 14.3.1.3.3
Included data up to 28 days after last dose of study.
[1]If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence was counted. Subjects were counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities had been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity was summarized. Missing baseline severities were imputed as mild. Maximum severity at any dictionary level was calculated after the report subset criteria was applied.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2019 (22:27) Source Data: adae Output File: ./nda1_cdisc/B7451013/adae_s043 Date of Generation: 18OCT2019 (00:36)

20. B7451029 試験（5.3.5.1.4，評価資料）

治験の標題: 中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎患者を対象に, 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

20.1. 試験概要[a]

治験実施施設：米国（46 施設），ポーランド（36 施設），韓国（7 施設），日本（12 施設），オーストラリア（10 施設），ブルガリア（5 施設），カナダ（11 施設），ドイツ（13 施設），英国（11 施設），ラトビア（5 施設），ハンガリー（5 施設），チェコ共和国（7 施設），チリ（4 施設），スペイン（5 施設），イタリア（2 施設），メキシコ（4 施設），スロバキア（5 施設），台湾（6 施設）

治験期間：2018 年 10 月 29 日～2020 年 3 月 6 日（主要評価終了日：2019 年 12 月 27 日）

本資料は第 16 週までの有効性の主要評価項目および副次評価項目に関する解析を含む，有効性および安全性データを示した。

開発段階：第 3 相

20.1.1. 目的

本治験の目的および評価項目を Table 20-1 に示した。

[a] 総括報告書本文 7 項から補足

Table 20-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7451029

種類	目的	評価項目
主要評価項目		
有効性	中等症から重症の成人 AD 患者を対象として，外用剤併用時の PF-04965842 100 mg および 200 mg QD 投与の有効性をプラセボと比較する。	第 12 週時の IGA スコア（5 段階評価）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（第 1 日の投与前）から 2 段階以上の改善達成
		第 12 週時の EASI-75 達成
副次評価項目		
有効性	中等症から重症の成人 AD 患者を対象として，そう痒の重症度の臨床的に有意な改善の達成に関して，外用剤併用時の PF-04965842 の有効性をデュピルマブと比較する。	重要な副次評価項目： 第 2 週時のそう痒 NRS スコア（重症度）がベースライン時から 4 ポイント以上の改善達成
	中等症から重症の成人 AD 患者を対象として，外用剤併用時の 2 用量の PF-04965842 およびデュピルマブの有効性評価項目の差を評価する。	第 16 週時の IGA スコア（5 段階評価）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
		第 16 週時の EASI-75 達成
有効性	中等症から重症の成人 AD 患者を対象として，その他の有効性評価項目および患者報告アウトカムに及ぼす外用剤併用時の PF-04965842 の経時的な影響を評価する。	副次評価項目： 第 12 および 16 週時を除く各時点での IGA スコア（5 段階評価）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
		第 12 および 16 週時を除く各時点での EASI-75 達成
		各時点での EASI-50, EASI-90 および EASI-100 達成
		第 2 週時を除く各時点でのそう痒 NRS スコア（重症度）がベースライン時から 4 ポイント以上の改善達成
		そう痒 NRS スコア（重症度）がベースライン時から 4 ポイント以上の改善を達成するまでの時間
		各時点での「AD に罹患した面積の BSA に対する割合」のベースライン時からの変化量
		各時点での PtGA のベースライン時からの変化量
		各時点での DLQI のベースライン時からの変化量
		各時点での EQ-5D-5L のベースライン時からの変化量
		各時点での HADS のベースライン時からの変化量
		各時点での POEM のベースライン時からの変化量
		各時点での PSAAD スコアのベースライン時からの変化量
		各時点での SCORAD50 および SCORAD75 達成

Table 20-1. 治験の目的および評価項目，Protocol B7451029

種類	目的	評価項目
		各時点での SCORAD（そう痒および不眠）の主観的評価のベースライン時からの変化量
		第 16 週時のステロイド休薬日数
安全性	中等症から重症の成人 AD 患者を対象として，外用剤併用時の PF-04965842 100 mg および 200 mg QD 投与ならびにデュピルマブの安全性および忍容性をプラセボと比較する。 中等症から重症の成人 AD 患者を対象として，外用剤併用時の 2 用量の PF-04965842 の安全性および忍容性をデュピルマブと比較する。	有害事象の発現頻度
		重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度
		臨床検査値異常の発現頻度ならびに臨床検査値，心電図測定値およびバイタルサインのベースライン時からの変化量

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-50 = EASI 50% improvement from baseline; EASI-75 = EASI 75% improvement from baseline; EASI-90 = EASI 90% improvement from baseline; EASI-100 = EASI 100% improvement from baseline; EQ-5D-5L = EuroQol Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; IGA = Investigator's Global Assessment; NRS = Numerical Rating Scale; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; PSAAD = Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis; PtGA = Patient Global Assessment; QD = once daily; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; SCORAD50 = ≥50% improvement in SCORAD; SCORAD75 = ≥75% improvement in SCORAD

20.1.2. 治験デザイン

本治験は，中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）患者を対象として，外用剤併用時の PF-04965842（以降アブロシチニブ）100 mg または 200 mg の 1 日 1 回（once daily：QD）投与およびデュピルマブ（用法・用量は添付文書に従う）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，並行群間比較試験である。投与期間は 20 週間で，世界中の 194 施設から 838 例を組み入れた。有効性の主要評価項目は第 12 週時，重要な副次評価項目は第 2 および 16 週時に評価した。有効性および安全性の評価項目は治験期間を通じて評価した。

20.1.3. 診断および主な組み入れ基準

20.1.3.1. 選択基準[a]

選択基準の抜粋を以下に示した。

- 同意取得時点で 18 歳以上の男性または女性被験者。

[a] 総括報告書本文 9.3.1 項から補足

- 以下の AD に関する基準をすべて満たしている：

  - 第1日の1年以上前に慢性ADと臨床的に診断され，スクリーニングおよびベースライン来院時に Hanifin と Rajka の診断基準に基づき AD に罹患していることを確認した。

  - スクリーニング来院前の 6 ヵ月以内に 4 週間以上の薬用外用剤治療で効果不十分，または疾患コントロールのために全身治療を必要とすることを記録から確認した。
    注：薬用外用剤は，AD 治療に適応のある有効成分を含有する外用剤（市販薬か処方薬かを問わない）と定義した。

  - 中等症から重症の AD［ベースライン来院時に，AD に罹患した面積の体表面積（body surface area：BSA）に対する割合（percentage body surface area：%BSA）が 10%以上，医師による全般重症度評価（Investigator's Global Assessment：IGA）スコアが 3 以上，Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアが 16 以上およびそう痒 Numerical Rating Scale（NRS）スコアが 4 以上］であることを確認した。

- 第 1 日直前の 7 日間は，非薬用外用剤治療［保湿剤（エモリエント）］のみを少なくとも 1 日 2 回使用し，ベースライン時に効果不十分でなければならないとした。この非薬用外用剤治療には AD 治療に適応のある他の有効成分または AD に影響を及ぼす可能性がある他の添加剤（ヒアルロン酸，尿素，セラミドまたはフィラグリン分解産物など）を含まないこととした。また，本治験の残りの期間中は治験実施計画書の指針に従って，標準的な外用剤の使用を遵守する意思があり，遵守できなければならないとした。

- 本治験期間中に長時間の日光曝露を避け，日焼け室，太陽灯またはその他の紫外線光源を使用しないことに同意した。

- AD 以外の理由で併用薬の投与を受けている場合は，安定した投与法で投与を受けていた。安定した投与法とは，本治験の第 1 日より前の 7 日以内または併用薬の 5 半減期以内（いずれか長い方）および治験期間中に，新たな薬剤の投与を開始しないか用量を変更しないことと定義した。

20.1.3.2. 除外基準[a]

除外基準の抜粋を以下に示した。

- AD 以外の急性または慢性の医学的あるいは精神状態（直近 1 年以内あるいは現時点での自殺念慮あるいは自殺行動を含む）や臨床検査値異常があり，治験参加や治験薬投与により危険性が増す可能性や治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある被験者，あるいは治験責任医師が本治験への参加を不適切と判断した被験者。

- 最近または現時点での自殺念慮または自殺行動を含む，以下の基準のいずれかを満たす精神状態を有する被験者：

[a] 総括報告書本文 9.3.2 項から補足

- 過去 1 年間に，実際に自殺する意思や方法または計画を伴う自殺念慮を有した被験者。コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）の項目 4 または 5 に「はい」と回答した被験者。
- 過去 5 年間に自殺行動歴を有する被験者。C-SSRS の自殺行動に関する項目のいずれかに（過去 5 年間に生じた事象について）「はい」と回答した被験者。
- これまでに重篤なまたは再発性の自殺行動歴を有する被験者。
- 臨床的に重大なうつ状態にある被験者。こころとからだの質問票（Patient Health Questionnaire – 8 items：PHQ-8）の総スコアが 15 以上であった被験者。
- 選択/除外基準において本治験への組み入れを明確に許容していない, 重大な精神疾患を現在有する被験者。
- 治験責任医師または治験依頼者（または指名された者）により，本治験から除外する必要があると判断された被験者。

- 血小板減少症，凝血異常または血小板機能異常症と関連する病態が現在認められる者またはその既往歴を有する被験者。
- 抗凝固薬または血小板減少症を引き起こすことが知られている薬剤の投与を受けている被験者（ただし，本治験期間中，投与を中止し休薬することが安全であるとみなされている場合を除く）。
- 現在，AD 以外の活動型の炎症性皮膚疾患に罹患している，または，第 1 日の時点で AD または治療反応性の評価に影響を及ぼす皮膚状態の徴候（乾癬，脂漏性皮膚炎，狼瘡など）を示した被験者。
- 治験薬の初回投与前 6 週間以内に生ワクチンまたは弱毒化ワクチンの接種を受けた被験者またはこれらのワクチンに曝露した被験者。または，治験薬の投与期間中や投与中止後 6 週間に上記ワクチンの接種が予想された被験者，あるいは上記ワクチンの接種を受けた者との家庭内接触による曝露が予想された被験者。
- 過去にヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）阻害薬の全身治療を受けた被験者。外用 JAK 阻害薬の使用歴については除外されない。
- デュピルマブの投与歴がある, またはデュピルマブの添加剤への曝露による過敏症, 不耐症, 有害事象またはアレルギー反応の既往歴がある被験者。

20.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

20.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 20-2 に示した。

Table 20-2. Investigational Product Description, Protocol B7451029

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
Placebo for Dupilumab 300 mg/2.0 ml prefilled 2.25 ml Syringe Barrel	3-FIN-3168	18-002278	0 mg/ml	Prefill syringe
Placebo for PF-04965842 Round White Film Coated Tablet (9 mm)	GR-SDM	18-002727	0 mg	Tablet
PF-04965842 100 mg Round White Film Coated Tablet (DC)	GR-SDM	18-002731	100 mg	Tablet
PF-04965842 100 mg Round White Film Coated Tablet (DC)	GR-SDM	18-001886	100 mg	Tablet
Placebo for PF-04965842 Round White Film Coated Tablet (9 mm)	GR-SDM	17-003139	0 mg	Tablet
Dupilumab 300 mg/2 ml single-dose prefilled syringe with needle shield	8L067A	18-003068	300 mg	Commercial product
Dupilumab 300 mg/2 ml single-dose prefilled syringe with needle shield	8L310A	18-003459	300 mg	Commercial product
PF-04965842 100 mg Round White Film Coated Tablet (DC)	GR-SDM	18-001885	100 mg	Tablet
Dupilumab 300 mg/2 ml single-dose prefilled syringe with needle shield	8L244A	18-002973	300 mg	Commercial product
Dupilumab 300 mg/2 ml single-dose prefilled syringe with needle shield	7L616A	18-001641	300 mg	Commercial product
Dupilumab 300 mg/2 ml single-dose prefilled syringe with needle shield	8L926A	19-001382	300 mg	Commercial product
Placebo for Dupilumab 300 mg/2.0 ml prefilled 2.25 ml Syringe Barrel	3-FIN-3414	19-001544	0 mg/ml	Prefill syringe

Abbreviations: DC = direct compression

20.1.4.2. 用法および用量

盲検化されたアブロシチニブ 100 mg 錠およびプラセボ錠は別々のボトルで供給された。被験者は 2 本のボトルを受領し，各ボトルから 1 錠ずつ取り出して 1 日 1 回服用した。

盲検化されたデュピルマブおよび対応するプラセボは皮下注射用の 300 mg/2 mL プレフィルドシリンジとして提供された。皮下注射は治験実施計画書の治験実施スケジュールに従って，ベースライン時に 2 回行い（負荷用量 600 mg またはプラセボ），その後 2 週間に 1 回（300 mg またはプラセボ）の間隔で行った。

20.1.4.3. 投与期間

20.1.2 項を参照。

20.1.5. 評価項目

20.1.5.1. 薬物動態の評価項目

なし。

20.1.5.2. 有効性の評価項目

2 つの主要評価項目

- 第 12 週時の IGA スコア（5 段階評価）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
- 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）達成

有効性の重要な副次評価項目

- 第 2 週時の Peak Pruritus NRS（PP-NRS）（重症度）のベースライン時から 4 ポイント以上の改善（PP-NRS4）達成
- 第 16 週時の IGA スコア（5 段階評価）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
- 第 16 週時の EASI-75 達成

有効性の副次評価項目

- 第 12 および 16 週時を除く各時点での IGA スコア（5 段階評価）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
- 第 12 および 16 週時を除く各時点での EASI-75 達成
- 各時点での EASI スコアのベースライン時からの 50%以上，90%以上および 100%の改善（それぞれ EASI-50，EASI-90 および EASI-100）達成
- EASI 総スコアのベースライン時からの変化率
- 第 2 週時を除く各時点での PP-NRS4 達成
- ベースラインから PP-NRS4 を達成するまでの時間
- 第 2～15 日，第 4，8，12 および 16 週時の PP-NRS（重症度）のベースライン時からの変化率
- 各時点での%BSA のベースライン時からの変化率および変化量
- 第 16 週時のステロイド休薬日数
- 各時点での Scoring Atopic Dermatitis（SCORAD）のベースライン時からの 50%以上の改善および 75%以上の改善（それぞれ SCORAD50 および SCORAD75）達成

- 各時点での SCORAD 総スコアのベースライン時からの変化率および変化量
- 各時点での SCORAD（不眠）のベースライン時からの変化率および変化量

本治験の患者報告アウトカム（patient-reported outcome：PRO）の副次評価項目

- 各時点での患者による全般的評価（patient global assessment：PtGA）のベースライン時からの変化量
- 各時点での Dermatology Life Quality Index（DLQI）のベースライン時からの変化量
- 各時点での EuroQol Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale（EQ-5D-5L）のベースライン時からの変化量
- 各時点での Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）の各コンポーネント（不安および抑うつ）のベースライン時からの変化量
- 各時点での Patient Oriented Eczema Measure（POEM）のベースライン時からの変化量
- 各時点での Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis（PSAAD）スコアのベースライン時からの変化量

20.1.5.3. 安全性の評価項目

1 回以上治験薬の投与を受けた全被験者を対象に，有害事象の自発報告，身体学的検査，バイタルサインおよび臨床検査結果により，安全性を評価した。安全性評価項目は，有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象および臨床検査値異常の発現頻度ならびに臨床検査値，心電図測定値およびバイタルサインのベースライン時からの変化量であった。

20.1.6. 統計解析方法

20.1.6.1. 解析対象集団[a]

最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）：無作為割り付けされ，1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義した。実際に投与された治験薬にかかわらず，無作為割り付けされた投与群に基づいて被験者を解析した。

治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Analysis Set：PPAS）：FAS のうち，第 12 週までに重大な治験実施計画書違反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および記録した。

安全性解析対象集団：1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義し，実際に投与された治験薬に基づいて被験者を分類した。

[a] 総括報告書本文 9.7.1.1 項から補足

20.1.6.2. 統計解析

2 つの主要評価項目について，アブロシチニブ 200 mg QD 群とプラセボ群の間に差はないとする帰無仮説が 5%の有意水準で棄却された場合に，アブロシチニブ 200 mg QD 群のプラセボ群に対する優越性が示されたと判定した。同様に, 2 つの主要評価項目について, アブロシチニブ 100 mg QD 群とプラセボ群の間に差はないとする帰無仮説が以下に記す有意水準で棄却された場合に，アブロシチニブ 100 mg QD 群のプラセボ群に対する優越性が示されたと判定した。

主要評価項目および重要な副次評価項目に基づく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では，強い意味で familywise Type I error rate を 5%水準に制御するため，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。本手順は閉検定手順の一種である。

検定手順としては，最初に 2 つの主要評価項目の仮説検定（第 12 週時の IGA および EASI-75 のアブロシチニブ 200 mg QD 群とプラセボ群の比較）を有意水準 5%で実施した。この仮説が棄却されなかった場合，それ以降の仮説はすべて統計的な有意差は認められないと判断した。この仮説が棄却された場合, 引き続き 2 つの主要評価項目の仮説検定（第 12 週時の IGA および EASI-75 のアブロシチニブ 100 mg QD 群とプラセボ群の比較）を実施した。この仮説が棄却されなかった場合，それ以降の仮説はすべて統計的な有意差は認められないと判断した。この仮説が棄却された場合，引き続き以下の順序で検定を実施した。

1. 順序 A で規定した以下の順に，第 2 週時のそう痒の重症度（PP-NRS4）の一連の仮説検定を有意水準 2.5%で実施した : アブロシチニブ 200 mg QD 群とプラセボ群の比較，続いてアブロシチニブ 100 mg QD 群とプラセボ群の比較，アブロシチニブ 200 mg QD 群とデュピルマブ群の比較，アブロシチニブ 100 mg QD 群とデュピルマブ群の比較。

2. 順序 A のすべての仮説が棄却された場合, 消費されなかった 2.5%の過誤確率が持ち越され，順序 B で規定した以下の順に，第 16 週時の評価項目の仮説検定を有意水準 5%で実施した : IGA（アブロシチニブ 200 mg QD 群とプラセボ群の比較），EASI-75（アブロシチニブ 200 mg QD 群とプラセボ群の比較），IGA（アブロシチニブ 100 mg QD 群とプラセボ群の比較），EASI-75（アブロシチニブ 100 mg QD 群とプラセボ群の比較）。前の仮説が棄却されなかった場合，それ以降の仮説はすべて統計的な有意差は認められないと判断した。すなわち，順序 B の仮説検定では，前の仮説が有意水準 5%で棄却されなかった場合，それ以降の仮説はすべて統計的な有意差は認められないと判断した。

3. 順序 A では，有意水準 2.5%で前の仮説が棄却されなかった場合，それ以降の仮説は統計的有意差は認められないと判断した。この場合，順序 B の仮説検定を有意水準 2.5%で実施した。順序 B のすべての仮説が棄却された場合，消費されなかった 2.5%の過誤確率が再度持ち越され, 順序 A の仮説検定を有意水準 5%で実施した。順序 B の仮説検定では，前の仮説が有意水準 2.5%で棄却されなかった場合，それ以降の仮説はすべて統計的な有意差は認められないと判断した。

第 2 週時に統計的な有意差が認められた後，そう痒の重症度が緩和される時期についてより厳密に評価するため, 第 2 週時から開始してそれ以前の時点を含めた PP-NRS4 の評価項目に対して，追加の一連の仮説検定をステップダウンアプローチに基づき実施した。

記述的解析では，二値変数では一般に被験者数および割合を示した。連続変数では一般に被験者数，平均値，標準偏差，中央値，第 1 および第 3 四分位数を示した。

対比較では，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，デュピルマブ群，プラセボ群）間で，差とその両側 95%信頼区間（confidence interval：CI）を算出した。

20.2. 試験結果

20.2.1. 被験者の内訳および特性

1234 例をスクリーニングし，838 例が無作為に割り付けられた。第 16 週時点で治験を継続している被験者の割合は，全投与群で同様であった。治験を中止した被験者の割合は低く，中止の主な理由は被験者の同意撤回（個人的な理由，有効性の欠如等）および有害事象のためであった（Table 20-3）。

Table 20-3. 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.

ベースライン時の人口統計学的および疾患特性は，投与群間で同様であった。被験者の年齢の中央値は全投与群で 34 歳であった。全投与群で被験者の大部分は白人（72.4%）および非ヒスパニックまたはラテン系（83.8%）であり，21.3%がアジア系，4.2%が黒人またはアフリカ系アメリカ人であった。無作為割り付けされた被験者のベースライン時の IGA スコアは中等症（64.6%）または重症（35.4%），EASI スコアの中央値は 27.2，%BSA の中央値は 45.6%であり，中等症から重

症の AD 患者集団を代表していた。ベースライン時の PRO の値は疾患の負荷および生活の質（quality of life：QOL）への影響が大きいことを示していた。被験者の報告による DLQI スコアは疾患が QOL に「非常に大きな影響を及ぼす」ことを示し（中央値：15.0），POEM スコアは症状が「重症」であることを示していた（中央値：22.0）。AD 治療のために全身治療薬または外用剤の使用歴がある被験者の割合は，全投与群で同様であった。

20.2.2. 有効性の結果

2 つの主要評価項目

2 つの主要評価項目である第 12 週時の IGA 改善達成および第 12 週時の EASI-75 達成の両方に対する治験の目的が達成され，アブロシチニブ 200 mg QD 群および 100 mg QD 群のプラセボ群に対する優越性が示された。アブロシチニブ 200 mg QD 群では，アブロシチニブ 100 mg QD 群よりも高い治療効果が認められた（Table 20-4 および Table 20-5）。

2 つの主要評価項目について，PPAS および FAS の tipping point analysis（反応データの欠測値はすべて多重補完した）に基づく追加の補助的な感度分析の結果は，FAS を用いた主要解析の結果と合致し，結論は変わらなかった。

Table 20-4. Proportion of Subjects Achieving 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	Dupilumab 300mg Q2W
N	129	235	219	241
n (%)	18 (14.0)	86 (36.6)	106 (48.4)	88 (36.5)
95% CI	(8.0, 19.9)	(30.4, 42.8)	(41.8, 55.0)	(30.4, 42.6)
Active - Placebo [1]				
Estimate (%)		23.1	34.8	22.5
95% CI		(14.7, 31.4)	(26.1, 43.5)	(14.2, 30.9)
Two-sided P-value [2]		<.0001	<.0001	
PF-04965842 - Dupilumab [1]				
Estimate (%)		0.5	12.4	
95% CI		(-8.0, 9.1)	(3.5, 21.3)	
200 mg QD - 100 mg QD [1]				
Estimate (%)			12.1	
95% CI			(3.2, 21.1)	

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.
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; IGA = investigator's global assessment; 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 by disease severity group using the normal approximation of binomial proportions. CI for the response rate was based on normal approximation (or the Clopper-Pearson exact method when there were 0 or 100% responders).
[2] P-value was calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method adjusted by baseline disease severity.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01FEB2020 (21:42) Source Data: adad Output
File: ./nda1 cdisc/B7451029 CSR/adad s102 1 Date of Generation: 06FEB2020 (05:07)
Table 14.2.1.1.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 20-5. Proportion of Subjects Achieving EASI Response >= 75% Improvement from Baseline at Week 12 - CMH (FAS, NRI)

	Placebo	PF-04965842 100mg QD	PF-04965842 200mg QD	Dupilumab 300mg Q2W
N	129	235	219	241
n (%)	35 (27.1)	138 (58.7)	154 (70.3)	140 (58.1)
95% CI	(19.5, 34.8)	(52.4, 65.0)	(64.3, 76.4)	(51.9, 64.3)
Active - Placebo [1]				
Estimate (%)		31.9	43.2	30.9
95% CI		(22.2, 41.6)	(33.7, 52.7)	(21.2, 40.6)
Two-sided P-value [2]		<.0001	<.0001	
PF-04965842 - Dupilumab [1]				
Estimate (%)		0.8	12.0	
95% CI		(-8.1, 9.6)	(3.3, 20.7)	
200 mg QD - 100 mg QD [1]				
Estimate (%)			11.5	
95% CI			(2.8, 20.2)	

Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the 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.
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EASI = eczema area and severity index; 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 by disease severity group using the normal approximation of binomial proportions. CI for the response rate was based on normal approximation (or the Clopper-Pearson exact method when there were 0 or 100% responders).
[2] P-value was calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method adjusted by baseline disease severity.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01FEB2020 (21:43) Source Data: adea Output
File: ./nda1 cdisc/B7451029 CSR/adea s104 Date of Generation: 06FEB2020 (02:53)
Table 14.2.1.1.3.1 is for Pfizer internal use.

重要な副次評価項目

- いずれのアブロシチニブ投与群も 3 つの重要な副次評価項目（第 2 週時の PP-NRS4，第 16 週時の IGA 改善および第 16 週時の EASI-75 の達成）のすべてで，プラセボ群と比較して統計的に有意な改善を示した（p≤0.0002）（Table 20-6，Table 20-7，Table 20-8）。

- アブロシチニブ 200 mg QD 群はデュピルマブ群と比較して，第 2 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合が統計的に有意に高く，作用発現が早いことが示された（p<0.0001，Table 20-6）。

- アブロシチニブ 200 mg QD 群とデュピルマブ群の比較では，割合の差の 95% CI の結果から，第 16 週時の 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 群の方が高かった（Table 20-7）。

- 第 16 週時点での EASI-75 達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群の方がデュピルマブ群よりも数値的に高く，アブロシチニブ 100 mg QD 群の方がデュピルマブ群よりも数値的に低かった。なお，割合の差の 95% CI の結果からは治療効果の有無を判断することはできなかった（Table 20-8）。

Table 20-6. Proportion of Subjects Achieving Pruritus NRS Severity Response >=4 Points Improvement from Baseline at Week 2 - CMH (FAS with Baseline >=4, NRI)

	Placebo	PF-04965842 100mg QD	PF-04965842 200mg QD	Dupilumab 300mg Q2W
N	130	236	226	239
n (%)	18 (13.8)	75 (31.8)	111 (49.1)	63 (26.4)
95% CI	(7.9, 19.8)	(25.8, 37.7)	(42.6, 55.6)	(20.8, 31.9)
Active - Placebo [1]				
Estimate (%)		17.9	34.9	12.5
95% CI		(9.5, 26.3)	(26.0, 43.7)	(4.4, 20.7)
Two-sided P-value [2]		0.0002	<.0001	
PF-04965842 - Dupilumab [1]				
Estimate (%)		5.2	22.1	
95% CI		(-2.9, 13.4)	(13.5, 30.7)	
Two-sided P-value [2]		0.2084	<.0001	
200 mg QD - 100 mg QD [1]				
Estimate (%)			17.2	
95% CI			(8.4, 26.0)	

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.
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; NRS = numeric rating scale.
[1] The estimate and confidence interval (CI) for difference were calculated based on the weighted average of difference by disease severity group using the normal approximation of binomial proportions. CI for the response rate was based on normal approximation (or the Clopper-Pearson exact method when there were 0 or 100% responders).
[2] P-value was calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method adjusted by baseline disease severity.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01FEB2020 (21:43) Source Data: adnr2 Output
File: ./nda1 cdisc/B7451029 CSR/adnr s201 1 Date of Generation: 06FEB2020 (05:09)
Table 14.2.3.2.1 is for Pfizer internal use.

Table 20-7. Proportion of Subjects Achieving IGA Response of 'Clear' or 'Almost Clear' and >=2 Points Improvement from Baseline at Week 16 - CMH (FAS, NRI)

	Placebo	PF-04965842 100mg QD	PF-04965842 200mg QD	Dupilumab 300mg Q2W
N	124	230	221	232
n (%)	16 (12.9)	80 (34.8)	105 (47.5)	90 (38.8)
95% CI	(7.0, 18.8)	(28.6, 40.9)	(40.9, 54.1)	(32.5, 45.1)
Active - Placebo [1]				
Estimate (%)		22.1	35.0	25.6
95% CI		(13.7, 30.5)	(26.3, 43.7)	(17.1, 34.1)
Two-sided P-value [2]		<.0001	<.0001	
PF-04965842 - Dupilumab [1]				
Estimate (%)		-3.5	9.4	
95% CI		(-12.2, 5.2)	(0.4, 18.5)	
200 mg QD - 100 mg QD [1]				
Estimate (%)			13.1	
95% CI			(4.2, 22.1)	

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.
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; IGA = investigator's global assessment; 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 by disease severity group using the normal approximation of binomial proportions. CI for the response rate was based on normal approximation (or the Clopper-Pearson exact method when there were 0 or 100% responders).
[2] P-value was calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method adjusted by baseline disease severity.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01FEB2020 (21:42) Source Data: adad Output
File: ./nda1 cdisc/B7451029 CSR/adad s102 3 Date of Generation: 06FEB2020 (05:05)
Table 14.2.1.2.1 is for Pfizer internal use.

Table 20-8. Proportion of Subjects Achieving EASI Response >= 75% Improvement from Baseline at Week 16 - CMH (FAS, NRI)

	Placebo	PF-04965842 100mg QD	PF-04965842 200mg QD	Dupilumab 300mg Q2W
N	124	229	221	232
n (%)	38 (30.6)	138 (60.3)	157 (71.0)	152 (65.5)
95% CI	(22.5, 38.8)	(53.9, 66.6)	(65.1, 77.0)	(59.4, 71.6)
Active - Placebo [1]				
Estimate (%)		29.7	40.4	34.7
95% CI		(19.5, 39.9)	(30.4, 50.4)	(24.6, 44.8)
Two-sided P-value [2]		<.0001	<.0001	
PF-04965842 - Dupilumab [1]				
Estimate (%)		-5.1	5.5	
95% CI		(-13.9, 3.7)	(-3.1, 14.1)	
200 mg QD - 100 mg QD [1]				
Estimate (%)			10.7	
95% CI			(2.0, 19.4)	

Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the 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.
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EASI = eczema area and severity index; 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 by disease severity group using the normal approximation of binomial proportions. CI for the response rate was based on normal approximation (or the Clopper-Pearson exact method when there were 0 or 100% responders).
[2] P-value was calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method adjusted by baseline disease severity.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01FEB2020 (21:43) Source Data: adea Output
File: ./nda1 cdisc/B7451029 CSR/adea s104 1 Date of Generation: 06FEB2020 (02:55)
Table 14.2.2.1.1 is for Pfizer internal use.

有効性の副次評価項目

その他の有効性の副次評価項目（IGA，EASI，PP-NRS，BSA，ステロイド休薬日数，SCORAD）は，プラセボ群と比較していずれのアブロシチニブ投与群でも有効性の改善を示した。アブロシチニブ 200 mg QD 群の治療効果は一貫してアブロシチニブ 100 mg QD 群よりも高かった。アブロシチニブの効果発現は一貫してデュピルマブよりも早く, アブロシチニブ 200 mg の効果はデュピルマブよりも高い傾向にあった。

IGA：第 2，4，8，12 週（主要評価項目）および第 16 週（重要な副次評価項目）で，いずれのアブロシチニブ投与群もプラセボ群と比較して IGA 改善を達成した被験者の割合は統計的に有意に高かった（$p \leq 0.0093$）。また，第 2 週に IGA 改善を達成した被験者の割合は，いずれのアブロ

シチニブ投与群もデュピルマブ群よりも高く，第 4，8，12，16 週に 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 群の方がデュピルマブ群よりも高かった。なお，これは，95% CI に基づき得られた結果である。

EASI-75：第 2，4，8，12 週（主要評価項目）および第 16 週（重要な副次評価項目）で，いずれのアブロシチニブ投与群もプラセボ群と比較して，EASI-75 を達成した被験者の割合は統計的に有意に高かった（p≤0.0006）。また，第 2 週に EASI-75 を達成した被験者の割合は，いずれのアブロシチニブ投与群もデュピルマブ群よりも高く，第 4，8，12 週の EASI-75 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群がデュピルマブ群よりも高かった。なお，これは，95% CI に基づき得られた結果である。

EASI-50，EASI-90，EASI-100：いずれのアブロシチニブ投与群も，各時点でプラセボ群と比較して EASI-50（p<0.0001）および EASI-90（p≤0.0186）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（p=0.0142）および第 8 週（p=0.0041）という早期に，EASI-100 を達成した被験者の割合に，アブロシチニブ 200 mg QD 群および 100 mg QD 群でプラセボ群と比較して統計的に有意な差が認められた。統計的有意差は第 16 週までの各時点で維持されていた（p≤0.0095）。また，第 2, 4, 8, 12 および 16 週時に EASI-100 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群の方がデュピルマブ群よりも高かった。なお，これは，95% CI に基づき得られた結果である。

EASI 総スコアのベースラインからの変化率： EASI 総スコアのベースラインからの変化率の最小二乗平均（least squares mean：LSM）は，すべての時点でプラセボ群と比較して，いずれのアブロシチニブ投与群も統計的に有意な改善を示した（p<0.0001）。また，いずれのアブロシチニブ投与群も第 2 週時点でデュピルマブ群よりも大きな改善を示し，アブロシチニブ 200 mg QD 群は第 4，8 および 12 週時でデュピルマブ群よりも改善を維持した。なお，これは，95% CI に基づき得られた結果である。

PP-NRS4：それぞれ第 4 および 9 日という早期に，プラセボ群と比較して，アブロシチニブ 200 mg QD 群（p=0.0023）および 100 mg QD 群（p=0.0202）では，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 16 週までのすべての時点で統計的有意性が維持された（p≤0.0106）。デュピルマブ群と比較してアブロシチニブ 200 mg QD 群の PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，最も早くて第 3 日（p<0.0001）から，第 15 日までのすべての時点（p≤0.0049）で統計的に有意に高かった。また，95% CI の結果から，それ以降の第 8 週までの各時点でデュピルマブ群と比較して高かった。

PP-NRS4 達成までの時間：カプラン・マイヤー法で推定した最初の PP-NRS4 達成までの時間はいずれのアブロシチニブ投与群もプラセボ群と比較して統計的に有意に短く，アブロシチニブ 200 mg QD 群が第 13 日および 100 mg QD 群が第 29 日までに 50%の被験者が PP-NRS4 を達成した。また，アブロシチニブ 200 mg QD 群の方がデュピルマブ群よりも PP-NRS4 達成までの時間が短く，最初の PP-NRS4 達成までの時間の中央値は，アブロシチニブ 200 mg QD 群で 13 日，デュピルマブ群で 31 日であった。なお，これは，95% CI に基づく結果である。

PP-NRS スコアのベースラインからの変化率：第 2 日という早期に，PP-NRS スコアのベースラインからの変化率の LSM は，プラセボ群と比較して，いずれのアブロシチニブ投与群も改善が認め

られた（p≤0.0331）。このように，速やかな治療効果の発現が認められ，すべての時点でその治療効果が維持されていた（p≤0.0200）。また，第 2 日に，いずれのアブロシチニブ投与群もデュピルマブ群と比較して, PP-NRS スコアのベースラインからの変化率の LSM により大きな改善が認められ，アブロシチニブ 200 mg QD 群では第 12 週までのすべての時点で，その治療効果が維持された。なお，これは，95% CI に基づく結果である。

SCORAD50 および SCORAD75：いずれのアブロシチニブ投与群も，第 2 週という早期に，プラセボ群と比較して SCORAD50 および SCORAD75 を達成した被験者の割合が統計的に有意に高く（p≤0.034），第 16 週までのすべての時点で維持されていた（p≤0.0026）。また，第 2，4，8 週の時点で SCORAD50 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群の方がデュピルマブ群よりも高かった。SCORAD75 を達成した被験者の割合は，第 2，4，8，12 および 16 週では，アブロシチニブ 200 mg QD 群の方がデュピルマブ群よりも高かった。なお，これは 95% CI に基づく結果である。

SCORAD 総スコアのベースラインからの変化：mixed effect repeated measures（MMRM）による解析の結果, SCORAD 総スコアのベースラインからの変化量および変化率の絶対値はいずれのアブロシチニブ投与群も第 2 週からプラセボ群よりも統計的に有意に大きく，第 16 週まで維持された（p<0.0001）。また，95% CI に基づき，第 2，4，8，12 週時点でのアブロシチニブ 200 mg QD 群の変化量はデュピルマブ群よりも大きかった。

SCORAD 視覚的アナログ尺度（VAS）のベースラインからの変化量：第 2，4，8，12，16 週の SCORAD（不眠）VAS のベースラインからの変化量の LSM の絶対値は，プラセボ群と比較していずれのアブロシチニブ投与群でも統計的に有意に大きかった（改善）を示した（変化量 p≤0.0002, 変化率 p≤0.0008）。第 2，4，8 および 16 週に，SCORAD（不眠）VAS のベースラインからの変化量の LSM の絶対値は, デュピルマブ群よりもアブロシチニブ 200 mg QD 群で大きく増加した。これらは 95% CI に基づく結果である。

%BSA のベースラインからの変化：MMRM による解析に基づき，いずれのアブロシチニブ投与群もプラセボ群と比較して，%BSA は減少し，ベースラインからの変化量および変化率の絶対値は統計的に有意な増加を第 2 週という早期に示し, 第 4, 8, 12 および 16 週に維持された（p<0.0001）。第 2 週では，アブロシチニブ 200 mg QD 群の方がデュピルマブ群よりも%BSA は減少し，変化量および変化率の絶対値はベースラインから大きく増加した。変化量の絶対値の増加は第 4，8，12 および 16 週時で維持され，変化率の絶対値の増加は第 4 および 8 週時で維持された。なお，これは 95% CI に基づく結果である。

ステロイド休薬日数：ステロイドを使用しなかった第 16 週までの日数の LSM は，プラセボ群と比較してアブロシチニブ 200 mg QD 群で統計的に有意に大きかった（p=0.0082）。

患者報告アウトカム

PtGA：PtGA スコアのベースラインからの変化量の LSM の絶対値は，いずれのアブロシチニブ投与群でもプラセボ群と比較して，第 2 週から統計的に有意に改善し，第 16 週まで持続した（p≤0.0002）。また，第 2，4，8 および 12 週時の PtGA スコアのベースラインからの変化量の LSM の絶対値は, アブロシチニブ 200 mg QD 群の方がデュピルマブ群よりも大きかった。なお，これは 95% CI に基づく結果である。

DLQI：いずれのアブロシチニブ投与群でも DLQI スコアのベースラインからの変化量の LSM の絶対値は，第 2，12 および 16 週において，プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した（p≤0.0003）。また，第 2，12，16 週時で，DLQI スコアのベースラインからの変化量の LSM の絶対値は，アブロシチニブ 200 mg QD 群の方がデュピルマブ群よりも改善した。なお，これは 95% CI に基づく結果である。また，いずれのアブロシチニブ投与群でもプラセボ群と比較して，DLQI 改善を達成（ベースラインから 4 ポイント以上の改善）した被験者の割合は統計的に有意に高かった。

EQ-5D-5L：いずれのアブロシチニブ投与群でも EQ-5D-5L インデックス値のベースラインからの変化量の LSM の絶対値は，アブロシチニブ 200 mg QD 群で第 12 週（p<0.0001）およびアブロシチニブ 100 mg QD 群で第 16 週（p≤0.0342）時でプラセボ群と比較して統計的に有意な改善がみられた。また，ベースラインからの変化量の LSM の絶対値は，12 週時に，アブロシチニブ 200 mg QD 群がデュピルマブ群よりも大きく改善した。なお，これは 95% CI に基づく結果である。EQ VAS スコアの解析は，アブロシチニブ 200 mg QD 群がプラセボ群より第 12 週（p<0.0001）および第 16 週（p<0.0001）で大きな改善を示した。

HADS：いずれのアブロシチニブ投与群でも第 12 および 16 週時に HADS 不安および抑うつのサブスケールのベースラインからの変化量の LSM の絶対値は，プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した（p≤0.0222）。

POEM：いずれのアブロシチニブ投与群でも第 12 および 16 週時に POEM スコアのベースラインからの変化量の LSM の絶対値は，プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した（p<0.0001）。また，第 12 および 16 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量の LSM は，デュピルマブ群と比較してアブロシチニブ 200 mg QD 群でより大きく改善した。なお，これは 95% CI に基づく結果である。

PSAAD：いずれのアブロシチニブ投与群でも第 1 週という早期に，PSAAD スコアのベースラインからの変化量の LSM の絶対値がプラセボ群と比較して統計的に有意な改善を示した。この改善は，第 16 週まで維持された（p≤0.0001）。また，PSAAD スコアのベースラインからの変化量の LSM の絶対値は第 1 週から第 10 週まで毎週の時点でデュピルマブ群よりもアブロシチニブ 200 mg QD 群でより大きく改善した。なお，これは 95% CI に基づく結果である。

20.2.3. 安全性の結果

20.2.3.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 20-9 に示した。

Table 20-9. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number (%) of Subjects	Placebo n (%)	PF-04965842 100mg QD n (%)	PF-04965842 200mg QD n (%)	Dupilumab 300mg Q2W n (%)
Subjects evaluable for adverse events	131	238	226	242
Number of adverse events	150	269	308	223
Subjects with adverse events	70 (53.4)	121 (50.8)	140 (61.9)	121 (50.0)
Subjects with serious adverse events	5 (3.8)	6 (2.5)	2 (0.9)	2 (0.8)
Subjects with severe adverse events	3 (2.3)	5 (2.1)	4 (1.8)	2 (0.8)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	5 (3.8)	6 (2.5)	10 (4.4)	8 (3.3)
Subjects discontinued study drug due to AE and continued Study [2]	2 (1.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	9 (6.9)	15 (6.3)	12 (5.3)	9 (3.7)

Included data up to 28 days after last dose of study.
Except for the number of adverse events subjects were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment
[1] Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study. Three subjects (13089008, 13469002, 12479010) had an AE that started before Week 16 and discontinued due to that AE after Week 16. Those AEs were also included in this table.
[2] Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01FEB2020 (21:40) Source Data: adae Output
File: ./nda1 cdisc/B7451029 CSR/adae s010 Date of Generation: 07FEB2020 (07:53)
Table 14.3.1.2.1 is for Pfizer internal use.

有害事象の発現頻度はアブロシチニブ 100 mg QD 群，デュピルマブ群，プラセボ群と比較して，アブロシチニブ 200 mg QD 群で高かった。

- 有害事象の大部分は軽度または中等度であった。
- 重度の有害事象の発現頻度は低く，すべての投与群間で同様であった。
- 治験薬と関連ありの有害事象の発現頻度はアブロシチニブ 200 mg QD 群で最も高く（約 30%），アブロシチニブ 100 mg QD 群，デュピルマブ群およびプラセボ群は同様（約 20%）であった。
- 有害事象のうち，デュピルマブ群またはプラセボ群よりもアブロシチニブ投与群に多く認められた主な事象は，悪心，頭痛，上咽頭炎，上気道感染，単純ヘルペス，血中クレアチンホスホキナーゼ増加およびざ瘡であった。結膜炎の発現頻度は，デュピルマブ群の方がアブロシチニブ投与群およびプラセボ群よりも高かった。
- AD に関連する有害事象の発現頻度は，プラセボ群がアブロシチニブ投与群およびデュピルマブ群よりも高かった。

- 帯状疱疹の発現頻度は低く，アブロシチニブ 100 mg QD 群で 238 例中 1 例（0.4%）で重度の帯状疱疹を発現したが，アブロシチニブ 200 mg QD 群，デュピルマブ群，プラセボ群で重度の帯状疱疹を発現した被験者はいなかった。

- 悪性腫瘍と判定された事象が 2 件（アブロシチニブ 200 mg QD 群およびデュピルマブ群）発現した。病理組織学的検査では，1 例（アブロシチニブ 200 mg QD 群）に光線角化症が認められた。心血管事象および日和見感染の安全性判定員会で所見が認められた被験者はいなかった。

20.2.3.2. 死亡

本治験では死亡は報告されなかった。

20.2.3.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度は低く，すべての投与群間で同様であった（Table 20-10）。重篤な有害事象の一覧に関する情報は，M2.7.4.2.1.3.1 に示した。

Table 20-10. Incidence of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for Adverse Events		Placebo (N=131)	PF-04965842 100mg QD (N=238)	PF-04965842 200mg QD (N=226)	Dupilumab 300mg Q2W (N=242)
Number (%) of Subjects with Serious Adverse Events [1]: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (0.4)	0	0
Pancytopenia	汎血球減少症	0	1 (0.4)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.8)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (0.8)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	0	0	0
Chills	悪寒	1 (0.8)	0	0	0
Pyrexia	発熱	1 (0.8)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (0.4)	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	1 (0.4)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.8)	0	0	0
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (0.8)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	2 (0.8)	0	0
Diarrhoea infectious	感染性下痢	0	1 (0.4)	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (0.4)	0	0
Pneumonia	肺炎	0	1 (0.4)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	0	2 (0.8)	0	1 (0.4)
Ankle fracture	足関節部骨折	0	1 (0.4)	0	0
Meniscus injury	半月板損傷	0	0	0	1 (0.4)
Muscle injury	筋損傷	0	1 (0.4)	0	0

Table 20-10. Incidence of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for Adverse Events		Placebo (N=131)	PF-04965842 100mg QD (N=238)	PF-04965842 200mg QD (N=226)	Dupilumab 300mg Q2W (N=242)
Number (%) of Subjects with Serious Adverse Events [1]: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Tendon injury	腱損傷	0	1 (0.4)	0	0
Investigations	臨床検査	1 (0.8)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.4)	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	1 (0.4)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (0.4)
Invasive ductal breast carcinoma	浸潤性乳管癌	0	0	0	1 (0.4)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0
Breast mass	乳房腫瘤	1 (0.8)	0	0	0
Uterine haemorrhage	子宮出血	0	0	1 (0.4)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	1 (0.4)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.8)	0	0	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	1 (0.4)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (1.5)	0	0	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0
Night sweats	寝汗	1 (0.8)	0	0	0
Total preferred term events [2]		9	9	2	2

Table 20-10. Incidence of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for Adverse Events	Placebo (N=131)	PF-04965842 100mg QD (N=238)	PF-04965842 200mg QD (N=226)	Dupilumab 300mg Q2W (N=242)
Number (%) of Subjects with Serious Adverse Events [1]: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Total Number of Cases [3]	5	6	2	2
Total Number of Subjects with Serious Adverse Events [4]	5	6	2	2
Total Number of Subjects with Serious Adverse Events [5] 15				

Source：総括報告書本文 Table 24
A case was a single event or a series of related events not separated in time occurring in a single subject.
Included data up to 28 days after last dose of study. MedDRA v.22.1J coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
Reporting period: cumulative through Week 16 datacut
Source of actual treatment group was INFORM; Source of SAE was SDW (safety data warehouse).
[1] SAEs were counted at MedDRA preferred term/treatment group with each individual SAE counted only once per subject per treatment group
[2] Total number of events per subject per treatment group
[3] Number of cases that started in the treatment group
[4] Total number of subjects having an event that started in the treatment group
[5] Overall count of subjects that had a serious adverse event in any treatment group
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17MAR2020 (05:12) Source Data: adsaec Output File: ./nda1 cdisc/B7451029 SAE/adsae s001 Date of Generation: 17MAR2020 (05:17) Table 14.3.2.3 is for Pfizer internal use.

20.2.3.4. 有害事象による投与中止

有害事象による治験中止の発現頻度は低く，すべての投与群間で同様であった。

20.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

いずれのアブロシチニブ投与群も，血小板数が用量依存的に減少して第 4 週で最小値となり，大部分の被験者でアブロシチニブ投与を継続していたにもかかわらず，第 16 週までにベースライン値付近に回復した。デュピルマブ群にはベースラインからの変化は認められなかった。事前に規定したモニタリング基準および中止基準に合致した被験者はいなかった。リンパ球数，好中球数およびヘモグロビン値の中央値は，臨床的に意味のある変化は認められなかった。

いずれのアブロシチニブ投与群も，総コレステロール，低比重リポタンパク（low-density lipoprotein：LDL）コレステロールおよび高比重リポタンパク（high-density lipoprotein：HDL）コレステロールの増加が認められ，総コレステロール，HDL コレステロールおよびトリグリセリドは用量依存的に増加した。LDL/HDL 比の経時変化は認められなかった。デュピルマブ群に意味のある変化は認められなかった。

いずれのアブロシチニブ投与群もプラセボ群と比較してクレアチンキナーゼが用量依存的に増加したが，臨床的に意味のある変化ではなかった。デュピルマブ群では，クレアチンキナーゼ値の中央値にベースラインからの変化は認められなかった。横紋筋融解症の有害事象は報告されなかった。

心電図の変化またはバイタルサインの変化で，懸念となるものは報告されなかった。予測できない臨床検査値異常は認められなかった。

20.3. 結論

有効性

主要評価項目

- いずれのアブロシチニブ投与群（200 mg QD および 100 mg QD）も，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が達成され，プラセボ群に対する優越性が示された。
    - いずれのアブロシチニブ投与群も，IGA 改善を達成および EASI-75 を達成した被験者の割合はプラセボ群よりも高かった。
    - IGA 改善達成および EASI-75 達成に関する感度分析の結果は，主要解析の結果と合致した。
    - IGA 改善達成および EASI-75 達成とも，治療効果は部分集団間で同様であった。

重要な副次評価項目

- いずれのアブロシチニブ投与群も重要な 3 つの副次評価項目（第 2 週時の PP-NRS4，第 16 週の IGA 改善達成，および第 16 週の EASI-75 達成）のすべてでプラセボ群より統計的に有意な改善を示した（$p \leq 0.0002$）。

- 第 2 週時で，アブロシチニブ 200 mg QD 群はデュピルマブ群と比較して，PP-NRS4 を達成した被験者の割合が統計的に有意に高く，作用発現が早いことが示された（$p < 0.0001$）。

- 第 16 週時に IGA 改善達成した被験者の割合は，割合の差の 95% CI の結果から，アブロシチニブ 200 mg QD 群の方がデュピルマブ群よりも高かった。

- 第 16 週時に EASI-75 達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群の方がデュピルマブ群よりも数値的に高く，アブロシチニブ 100 mg QD 群の方がデュピルマブ群よりも数値的に低かった。割合の差の 95% CI の結果からは治療効果の有無を判断することはできなかった。

その他の有効性の副次評価項目

その他の有効性の副次評価項目（IGA，EASI，PP-NRS，BSA，SCORAD およびステロイド休薬日数）では，いずれのアブロシチニブ投与群もプラセボ群よりも高い有効性が認められた。アブロシチニブ 200 mg QD 群の治療効果は一貫してアブロシチニブ 100 mg QD 群よりも高かった。

いずれのアブロシチニブ投与群も，一貫してデュピルマブ群より早期に効果が認められた。アブロシチニブ 200 mg QD 群は時間の経過とともにデュピルマブ群より大きな効果が認められたのに対して，アブロシチニブ 100 mg QD 群はデュピルマブ群と同様の傾向であった。

IGA

- いずれのアブロシチニブ投与群も，すべての時点でプラセボ群と比較して IGA 改善を達成した被験者の割合が統計的に有意に高かった。

- いずれのアブロシチニブ投与群も，第 2 週時でデュピルマブ群と比較して IGA 改善を達成した被験者の割合が高かった。アブロシチニブ 200 mg QD 群は，第 4，8，12，16 週でデュピルマブ群よりも IGA 改善を達成した被験者の割合が高かった。なお，これは 95% CI に基づく結果である。

EASI

- いずれのアブロシチニブ投与群も，EASI-50，EASI-75 および EASI-90 を達成した被験者の割合はプラセボ群よりも高かった。プラセボ群と比較して，アブロシチニブ 200 mg QD 群および 100 mg QD 群で，それぞれ第 2 および 8 週という早期に EASI-100 を達成した被験者の割合が統計的に有意に高かった。統計的有意差は第 16 週までの各時点で維持されていた。

- いずれのアブロシチニブ投与群も，プラセボ群と比較して，第 16 週までのすべての時点で EASI 総スコアのベースラインからの改善に統計的に有意な差を示した。

- いずれのアブロシチニブ投与群も，治療効果はデュピルマブ群より早期に発現することがベースラインからの EASI 総スコアおよび EASI-50，EASI-75，EASI-90，EASI-100 を達成した被験者から示された。デュピルマブ群と比較して，アブロシチニブ 200 mg QD 群では大きな治療効果が長期間にわたって持続した。

PP-NRS（重症度）

- いずれのアブロシチニブ投与群も，プラセボ群と比較して，第 2 日という早期に PP-NRS スコアのベースラインからの変化率の LSM は改善が認められた。治療効果は早期に発現し，第 16 週まで持続することが示された。

- いずれのアブロシチニブ投与群でも，最初の PP-NRS4 達成までの時間の中央値はプラセボ群よりも短かった。

- いずれのアブロシチニブ投与群でも治療効果の発現はデュピルマブ群よりも早かった。最初の PP-NRS4 までの時間の中央値はデュピルマブ群で 31 日であった。PP-NRS における治療効果の大きな差は，アブロシチニブ 200 mg QD 群でより長期間にわたって維持された。

SCORAD

- いずれのアブロシチニブ投与群も，プラセボ群と比較して，第 2 週という早期に SCORAD 総スコアおよび SCORAD VAS の統計的に有意な改善を示し，第 16 週までの各時点で改善が維持された。

- いずれのアブロシチニブ投与群も，プラセボ群と比較して，第 2 週から統計的に有意に大きな SCORAD75 達成および SCORAD50 達成を示し，第 16 週までの各時点で持続した。

- 第 2 週時で，いずれのアブロシチニブ投与群も，SCORAD 総スコアの改善がデュピルマブ群よりも大きく，SCORAD50 および SCORAD75 を達成した被験者の割合が高く，また SCORAD VAS（不眠）のベースラインからの改善が大きかった。これらの効果は，アブロシチニブ 200 mg QD 群でより長期間にわたって持続した。

BSA

- いずれのアブロシチニブ投与群も，第 2 週という早期から%BSA は改善し，%BSA のベースライン時からの変化量の絶対値は，プラセボ群よりも大きく統計的に有意であり，第 16 週までの各時点で持続した。

- 第 2 週時で，アブロシチニブ 200 mg QD 群はデュピルマブ群よりも%BSA の大きな改善を示した。

ステロイド休薬日数

- 第 16 週までのステロイドを使用しなかった日数は，プラセボ群と比較してアブロシチニブ 200 mg QD 群で統計的に有意に長かった。

患者報告アウトカム

いずれのアブロシチニブ投与群も，すべての PRO 評価項目でプラセボ群よりも改善し，プラセボ群に対して良好な差が認められた。治療効果は第 2 週という早期に認められ，その後第 16 週までの各時点で持続した。アブロシチニブ 200 mg QD 群は 100 mg QD 群に比べて治療効果が高い傾向が認められた。アブロシチニブ投与群の効果発現時期はデュピルマブ群よりも概して早期であった。

- PtGA の評価では，第 2 から 16 週までのスコアは，いずれのアブロシチニブ投与群でもプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。また，アブロシチニブ 200 mg QD 群は，第 2 から 12 週にかけてデュピルマブ群よりも大きな改善を示した。

- DLQI の評価では，いずれのアブロシチニブ投与群も第 2，12 および 16 週に，プラセボ群と比較してスコアが統計的に有意な改善を示し，アブロシチニブ 200 mg QD 群では，第 2，12 および 16 週にデュピルマブ群よりも大きな改善が認められた。また，いずれのアブロシチニブ投与群も達成（ベースラインから 4 ポイント以上の改善）した被験者の割合はプラセボ群よりも統計的に有意に高かった。

- EQ-5D-5L インデックス値の評価では, 第 12 および 16 週時にいずれのアブロシチニブ投与群でも統計的に有意に改善し，12 週時においてデュピルマブ群よりもアブロシチニブ 200 mg QD 群でより大きな改善が認められた。第 12 および 16 週時に，プラセボ群と比較してアブロシチニブ 200 mg QD 群で VAS スコアが改善した。

- HADS サブスケールスコアの評価では，いずれのアブロシチニブ投与群でも第 12 および 16 週時に抑うつおよび不安に関連する症状がプラセボ群よりも統計的に有意に改善した。

- POEM の評価では，いずれのアブロシチニブ投与群も第 12 および 16 週時でプラセボ群よりも統計的に有意な改善がみられた。いずれの時点でもデュピルマブ群よりもアブロシチニブ 200 mg QD 群でより大きな改善が認められた。

- PSAAD : 第 1 週という早期に，いずれのアブロシチニブ投与群もプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。改善は第 16 週まで毎週の時点で維持された。アブロシチニブ 200 mg QD 群は，第 1 週にデュピルマブ群よりも大きな改善を示し，第 10 週までの各時点で維持した。

安全性

- アブロシチニブは良好な忍容性を示し，観察された安全性事象は，他のアブロシチニブ試験で認められたものと一致していた。

  - 有害事象を発現した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群の方がアブロシチニブ 100 mg QD 群，デュピルマブ群，プラセボ群よりも高かった。有害事象のうち，デュピルマブ群またはプラセボ群よりもアブロシチニブ投与群に多く認められた主な事象は，悪心，頭痛，上咽頭炎，上気道感染，単純ヘルペス，血中クレアチンホスホキナーゼ増加およびざ瘡であった。結膜炎の発現頻度は，デュピルマブ群の方がアブロシチニブ投与群およびプラセボ群よりも高かった。

- AD に関連する有害事象の発現頻度は，プラセボ群がアブロシチニブ投与群およびデュピルマブ群よりも高かった。
- 有害事象の大部分は軽度または中等度であった。
- 重度の有害事象の発現頻度は低く，すべての投与群間で同様であった。

- 本治験では死亡は報告されなかった。
- 重篤な有害事象の発現頻度は低く，すべての投与群間で同様であった。
- 有害事象による治験中止の発現頻度は低く，すべての投与群間で同様であった。
- 帯状疱疹の発現頻度は低く，アブロシチニブ 100 mg QD 群で 238 例中 1 例（0.4%）で重度の帯状疱疹を発現したが，アブロシチニブ 200 mg QD 群，デュピルマブ群，プラセボ群で重度の帯状疱疹を発現した被験者はいなかった。
- いずれのアブロシチニブ投与群も，血小板数が用量依存的に減少して第 4 週で最小値となり，大部分の被験者でアブロシチニブ投与を継続していたにもかかわらず，第 16 週までにベースライン値付近に回復した。デュピルマブ群にはベースラインからの変化は認められなかった。事前に規定したモニタリング基準および事前に規定した中止基準に合致した被験者はいなかった。リンパ球数，好中球数およびヘモグロビン値の中央値は，臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- いずれのアブロシチニブ投与群も，総コレステロール，LDL コレステロールおよび HDL コレステロールの増加が認められ，総コレステロール，HDL コレステロールおよびトリグリセリドは用量依存的に増加した。LDL/HDL 比の経時変化は認められなかった。デュピルマブ群に意味のある変化は認められなかった。
- いずれのアブロシチニブ投与群もプラセボ群と比較してクレアチンキナーゼが用量依存的に増加したが，臨床的に意味のある変化ではなかった。デュピルマブ群では，クレアチンキナーゼ値の中央値にベースラインからの変化は認められなかった。横紋筋融解症の有害事象は報告されなかった。
- 悪性腫瘍と判定された事象が 2 件（アブロシチニブ 200 mg QD 群およびデュピルマブ群）発現した。病理組織学的検査では，1 例（アブロシチニブ 200 mg QD 群）に光線角化症が認められた。心血管事象および日和見感染の安全性判定委員会で所見が認められた被験者はいなかった。
- 心電図の変化またはバイタルサインの変化で，懸念となるものは報告されなかった。予測できない臨床検査値異常は認められなかった。

20.4. 付録

Table 20-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	0		5	(2.1)	6	(2.7)	1	(0.4)
Anaemia	貧血	0		1	(0.4)	0		0	
Leukopenia	白血球減少症	0		1	(0.4)	3	(1.3)	0	
Lymphadenitis	リンパ節炎	0		0		1	(0.4)	0	
Lymphadenopathy	リンパ節症	0		1	(0.4)	1	(0.4)	0	
Lymphopenia	リンパ球減少症	0		1	(0.4)	1	(0.4)	0	
Microcytic anaemia	小球性貧血	0		0		1	(0.4)	1	(0.4)
Pancytopenia	汎血球減少症	0		1	(0.4)	0		0	
Thrombocytopenia	血小板減少症	0		0		2	(0.9)	0	
Thrombocytosis	血小板増加症	0		2	(0.8)	0		0	
Cardiac Disorders	心臓障害	3	(2.3)	2	(0.8)	2	(0.9)	5	(2.1)
Arrhythmia	不整脈	0		1	(0.4)	0		0	
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0		0		1	(0.4)	1	(0.4)
Bradycardia	徐脈	1	(0.8)	0		0		0	
Defect conduction intraventricular	心室内伝導障害	2	(1.5)	1	(0.4)	0		0	
Palpitations	動悸	0		0		1	(0.4)	0	
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1	(0.8)	0		0		3	(1.2)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0		0		0		1	(0.4)
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性，家族性および遺伝性障害	0		0		1	(0.4)	0	
Dermoid cyst	皮様嚢腫	0		0		1	(0.4)	0	
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	2	(1.5)	0		0		0	
External ear inflammation	外耳の炎症	1	(0.8)	0		0		0	

Table 20-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1	(0.8)	0		0		0	
Eye Disorders	眼障害	2	(1.5)	7	(2.9)	4	(1.8)	10	(4.1)
Asthenopia	眼精疲労	0		0		0		1	(0.4)
Blepharitis	眼瞼炎	0		0		1	(0.4)	0	
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0		0		1	(0.4)	0	
Conjunctival irritation	結膜刺激	0		1	(0.4)	0		0	
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0		1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
Dry eye	ドライアイ	0		1	(0.4)	0		1	(0.4)
Eye irritation	眼刺激	0		0		0		2	(0.8)
Eye pain	眼痛	0		1	(0.4)	1	(0.4)	0	
Eye pruritus	眼そう痒症	1	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1	(0.8)	3	(1.3)	1	(0.4)	0	
Eyelid pain	眼瞼痛	0		0		1	(0.4)	0	
Eyelids pruritus	眼瞼そう痒症	0		0		1	(0.4)	0	
Lacrimation increased	流涙増加	1	(0.8)	0		0		1	(0.4)
Noninfective conjunctivitis	非感染性結膜炎	0		0		0		1	(0.4)
Ocular discomfort	眼部不快感	0		0		0		1	(0.4)
Ocular hyperaemia	眼充血	1	(0.8)	0		0		0	
Presbyopia	老視	0		0		0		1	(0.4)
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	0		1	(0.4)	0		0	
Vision blurred	霧視	0		0		0		1	(0.4)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	12	(9.2)	19	(8.0)	40	(17.7)	18	(7.4)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0		0		3	(1.3)	0	
Abdominal distension	腹部膨満	1	(0.8)	0		1	(0.4)	1	(0.4)
Abdominal pain	腹痛	2	(1.5)	0		3	(1.3)	3	(1.2)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0		1	(0.4)	2	(0.9)	0	

Table 20-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Anal pruritus	肛門そう痒症	0		1	(0.4)	0		0	
Constipation	便秘	0		0		1	(0.4)	0	
Dental caries	齲歯	1	(0.8)	0		2	(0.9)	0	
Diarrhoea	下痢	4	(3.1)	4	(1.7)	4	(1.8)	3	(1.2)
Dyspepsia	消化不良	0		2	(0.8)	1	(0.4)	0	
Faeces soft	軟便	0		0		1	(0.4)	0	
Flatulence	鼓腸	0		0		0		1	(0.4)
Food poisoning	食中毒	0		1	(0.4)	0		0	
Frequent bowel movements	排便回数増加	0		0		1	(0.4)	0	
Gastritis	胃炎	0		0		1	(0.4)	0	
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1	(0.8)	2	(0.8)	0		0	
Gingival pain	歯肉痛	0		0		0		1	(0.4)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0		0		1	(0.4)	0	
Nausea	悪心	2	(1.5)	10	(4.2)	25	(11.1)	7	(2.9)
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	0		0		0		1	(0.4)
Tooth impacted	埋伏歯	1	(0.8)	0		0		0	
Toothache	歯痛	1	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
Vomiting	嘔吐	1	(0.8)	1	(0.4)	3	(1.3)	4	(1.7)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5	(3.8)	14	(5.9)	11	(4.9)	10	(4.1)
Asthenia	無力症	0		2	(0.8)	2	(0.9)	0	
Chest pain	胸痛	1	(0.8)	2	(0.8)	0		0	
Chills	悪寒	1	(0.8)	0		0		1	(0.4)
Cyst	嚢胞	0		0		0		1	(0.4)
Fatigue	疲労	1	(0.8)	2	(0.8)	3	(1.3)	2	(0.8)
Feeling abnormal	異常感	0		0		1	(0.4)	0	

Table 20-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Feeling cold	冷感	0		1	(0.4)	0		0	
Feeling hot	熱感	0		0		0		1	(0.4)
Inflammation	炎症	0		1	(0.4)	0		0	
Injection site erythema	注射部位紅斑	0		0		0		1	(0.4)
Injection site oedema	注射部位浮腫	0		0		0		1	(0.4)
Injection site pain	注射部位疼痛	0		1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)
Injection site swelling	注射部位腫脹	0		1	(0.4)	0		0	
Mass	腫瘤	0		0		1	(0.4)	0	
Medical device site rash	医療機器使用部位発疹	0		1	(0.4)	0		0	
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0		1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)
Pain	疼痛	1	(0.8)	0		0		0	
Peripheral swelling	末梢腫脹	0		1	(0.4)	0		0	
Pyrexia	発熱	2	(1.5)	0		0		2	(0.8)
Swelling	腫脹	0		2	(0.8)	0		0	
Swelling face	顔面腫脹	0		2	(0.8)	0		0	
Therapeutic response unexpected	予想外の治療反応	0		0		2	(0.9)	0	
Xerosis	乾燥症	0		2	(0.8)	0		0	
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	1	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0		1	(0.4)	0		0	
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	1	(0.8)	0		0		0	
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0		0		0		1	(0.4)
Hepatic lesion	肝病変	1	(0.8)	0		0		0	
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0		0		0		1	(0.4)
Liver disorder	肝障害	0		0		1	(0.4)	0	
Immune System Disorders	免疫系障害	1	(0.8)	0		3	(1.3)	1	(0.4)
Allergy to chemicals	化学物質アレルギー	0		0		0		1	(0.4)

Table 20-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1	(0.8)	0		0		0	
Hypersensitivity	過敏症	0		0		2	(0.9)	0	
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0		0		1	(0.4)	0	
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	35	(26.7)	67	(28.2)	69	(30.5)	69	(28.5)
Abscess limb	四肢膿瘍	0		0		2	(0.9)	0	
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	0		1	(0.4)	1	(0.4)	0	
Body tinea	体部白癬	1	(0.8)	1	(0.4)	0		1	(0.4)
Bronchitis	気管支炎	1	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	
Cellulitis	蜂巣炎	1	(0.8)	0		2	(0.9)	0	
Conjunctivitis	結膜炎	3	(2.3)	2	(0.8)	3	(1.3)	15	(6.2)
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	0		1	(0.4)	0		0	
Cystitis	膀胱炎	0		0		1	(0.4)	0	
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	0		0		0		1	(0.4)
Diarrhoea infectious	感染性下痢	0		1	(0.4)	0		0	
Ear infection	耳感染	0		0		0		1	(0.4)
Eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹	1	(0.8)	0		0		0	
Eczema infected	感染性湿疹	1	(0.8)	0		0		0	
Epstein-Barr virus infection	エプスタイン・バーウイルス感染	0		0		0		1	(0.4)
Erysipelas	丹毒	0		0		1	(0.4)	0	
Folliculitis	毛包炎	4	(3.1)	4	(1.7)	4	(1.8)	2	(0.8)
Fungal infection	真菌感染	0		0		1	(0.4)	0	
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0		0		0		1	(0.4)
Furuncle	せつ	2	(1.5)	1	(0.4)	0		0	
Gastroenteritis	胃腸炎	1	(0.8)	0		2	(0.9)	3	(1.2)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0		0		0		1	(0.4)

Table 20-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal infection	消化管感染	1	(0.8)	0		0		0	
Gingivitis	歯肉炎	1	(0.8)	0		0		0	
Hand-foot-and-mouth disease	手足口病	0		1	(0.4)	0		0	
Herpes dermatitis	ヘルペス性皮膚炎	0		0		0		1	(0.4)
Herpes simplex	単純ヘルペス	1	(0.8)	5	(2.1)	8	(3.5)	2	(0.8)
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	0		0		1	(0.4)	0	
Herpes zoster	帯状疱疹	0		1	(0.4)	4	(1.8)	0	
Hordeolum	麦粒腫	1	(0.8)	2	(0.8)	1	(0.4)	0	
Impetigo	膿痂疹	0		5	(2.1)	0		0	
Influenza	インフルエンザ	0		0		1	(0.4)	1	(0.4)
Kaposi's varicelliform eruption	カポジ水痘様発疹	0		1	(0.4)	0		0	
Laryngitis	喉頭炎	0		0		0		1	(0.4)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0		0		1	(0.4)	1	(0.4)
Malassezia infection	マラセチア感染	0		0		0		1	(0.4)
Molluscum contagiosum	伝染性軟属腫	0		1	(0.4)	0		0	
Nasopharyngitis	上咽頭炎	9	(6.9)	22	(9.2)	15	(6.6)	23	(9.5)
Ophthalmic herpes simplex	眼部単純ヘルペス	1	(0.8)	0		2	(0.9)	0	
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	0		1	(0.4)	0		0	
Oral herpes	口腔ヘルペス	1	(0.8)	4	(1.7)	2	(0.9)	5	(2.1)
Otitis media	中耳炎	0		1	(0.4)	0		0	
Paronychia	爪囲炎	1	(0.8)	0		1	(0.4)	1	(0.4)
Perichondritis	軟骨膜炎	0		0		1	(0.4)	0	
Pharyngitis	咽頭炎	1	(0.8)	2	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.8)
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	0		0		1	(0.4)	0	
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	0		0		0		1	(0.4)
Pneumonia	肺炎	0		1	(0.4)	0		0	

Table 20-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pulpitis dental	歯髄炎	0		0		1	(0.4)	0	
Pustule	膿疱	0		0		1	(0.4)	0	
Rash pustular	膿疱性皮疹	0		0		0		1	(0.4)
Respiratory tract infection	気道感染	1	(0.8)	2	(0.8)	0		1	(0.4)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0		0		1	(0.4)	0	
Rhinitis	鼻炎	0		0		2	(0.9)	3	(1.2)
Sinusitis	副鼻腔炎	1	(0.8)	1	(0.4)	0		1	(0.4)
Sinusitis bacterial	細菌性副鼻腔炎	0		0		1	(0.4)	0	
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	1	(0.8)	0		1	(0.4)	0	
Skin candida	皮膚カンジダ	0		1	(0.4)	0		0	
Skin infection	皮膚感染	1	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	1	(0.8)	0		0		0	
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0		0		0		1	(0.4)
Tinea pedis	足部白癬	1	(0.8)	0		0		0	
Tinea versicolour	癜風	0		1	(0.4)	0		0	
Tonsillitis	扁桃炎	0		1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
Tooth abscess	歯膿瘍	0		0		0		2	(0.8)
Tooth infection	歯感染	0		1	(0.4)	0		1	(0.4)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6	(4.6)	12	(5.0)	9	(4.0)	9	(3.7)
Ureaplasma infection	ウレアプラズマ感染	0		0		1	(0.4)	0	
Urinary tract infection	尿路感染	2	(1.5)	4	(1.7)	7	(3.1)	4	(1.7)
Urinary tract infection bacterial	細菌性尿路感染	0		0		0		2	(0.8)
Viral infection	ウイルス感染	0		1	(0.4)	0		0	
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0		2	(0.8)	2	(0.9)	0	
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	0		0		1	(0.4)	0	

Table 20-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Wound infection	創傷感染	0		0		0		1	(0.4)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害，中毒および処置合併症	8	(6.1)	10	(4.2)	5	(2.2)	4	(1.7)
Animal bite	動物咬傷	1	(0.8)	0		0		0	
Ankle fracture	足関節部骨折	0		1	(0.4)	0		0	
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0		0		0		1	(0.4)
Contusion	挫傷	0		1	(0.4)	1	(0.4)	0	
Eye injury	眼外傷	0		1	(0.4)	0		1	(0.4)
Fall	転倒	0		1	(0.4)	0		0	
Foot fracture	足骨折	0		1	(0.4)	0		0	
Head injury	頭部損傷	0		1	(0.4)	0		0	
Joint injury	関節損傷	0		0		1	(0.4)	0	
Ligament sprain	靱帯捻挫	2	(1.5)	0		0		0	
Limb injury	四肢損傷	0		1	(0.4)	0		0	
Medication error	投薬過誤	0		1	(0.4)	0		0	
Meniscus injury	半月板損傷	0		0		0		1	(0.4)
Muscle injury	筋損傷	0		1	(0.4)	0		0	
Muscle strain	肉離れ	1	(0.8)	0		0		1	(0.4)
Procedural pain	処置による疼痛	0		0		1	(0.4)	0	
Road traffic accident	交通事故	2	(1.5)	0		0		0	
Scapula fracture	肩甲骨骨折	0		1	(0.4)	0		0	
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0		1	(0.4)	3	(1.3)	0	
Skin laceration	皮膚裂傷	1	(0.8)	1	(0.4)	0		0	
Soft tissue injury	軟部組織損傷	0		1	(0.4)	0		0	
Tendon injury	腱損傷	0		1	(0.4)	0		0	
Tooth fracture	歯牙破折	0		1	(0.4)	0		0	

Table 20-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Traumatic haematoma	外傷性血腫	1	(0.8)	0		0		0	
Wound haemorrhage	創傷出血	0		0		1	(0.4)	0	
Investigations	臨床検査	7	(5.3)	12	(5.0)	18	(8.0)	9	(3.7)
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0		0		0		1	(0.4)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.8)	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.5)	2	(0.8)	1	(0.4)	0	
Biopsy endometrium	子宮内膜生検	0		0		0		1	(0.4)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0		0		1	(0.4)	0	
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	0		0		0		1	(0.4)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(2.3)	7	(2.9)	6	(2.7)	2	(0.8)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1	(0.8)	0		0		1	(0.4)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.8)	0		0		0	
Body temperature increased	体温上昇	0		0		1	(0.4)	0	
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	0		0		1	(0.4)	0	
Cardiac murmur	心雑音	1	(0.8)	0		0		0	
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1	(0.8)	0		0		0	
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	0		0		0		1	(0.4)
Electrocardiogram T wave amplitude increased	心電図 T 波振幅増加	0		1	(0.4)	0		0	

Table 20-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eosinophil percentage increased	好酸球百分率増加	0		1	(0.4)	0		0	
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.8)	0		0		0	
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	0		0		1	(0.4)	0	
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0		0		3	(1.3)	1	(0.4)
Lipids increased	脂質増加	0		0		1	(0.4)	0	
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1	(0.8)	0		0		0	
Natural killer cell count decreased	ナチュラルキラー細胞数減少	0		2	(0.8)	4	(1.8)	0	
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	0		0		2	(0.9)	0	
T-lymphocyte count decreased	T リンパ球数減少	0		0		1	(0.4)	0	
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0		1	(0.4)	0		0	
Weight increased	体重増加	0		0		1	(0.4)	0	
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	0		5	(2.1)	3	(1.3)	2	(0.8)
Decreased appetite	食欲減退	0		0		1	(0.4)	1	(0.4)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0		1	(0.4)	0		0	
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0		0		1	(0.4)	0	
Hyperglycaemia	高血糖	0		1	(0.4)	0		0	
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0		0		0		1	(0.4)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0		1	(0.4)	0		0	
Increased appetite	食欲亢進	0		1	(0.4)	0		0	
Obesity	肥満	0		0		1	(0.4)	0	
Type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病	0		1	(0.4)	0		0	
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	9	(6.9)	7	(2.9)	8	(3.5)	13	(5.4)

Table 20-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Arthralgia	関節痛	1	(0.8)	0		2	(0.9)	2	(0.8)
Arthritis	関節炎	0		1	(0.4)	0		0	
Arthropathy	関節障害	0		1	(0.4)	0		0	
Back pain	背部痛	5	(3.8)	0		1	(0.4)	7	(2.9)
Bursitis	滑液包炎	1	(0.8)	0		1	(0.4)	0	
Foot deformity	足変形	0		0		0		1	(0.4)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0		0		1	(0.4)	0	
Mandibular mass	下顎腫瘤	1	(0.8)	0		0		0	
Muscle spasms	筋痙縮	0		1	(0.4)	0		0	
Muscle tightness	筋緊張	0		0		1	(0.4)	0	
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2	(1.5)	0		0		1	(0.4)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0		1	(0.4)	0		0	
Osteoarthritis	変形性関節症	0		0		1	(0.4)	1	(0.4)
Pain in extremity	四肢痛	0		1	(0.4)	0		1	(0.4)
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0		0		0		1	(0.4)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0		1	(0.4)	0		0	
Spinal pain	脊椎痛	0		0		0		1	(0.4)
Synovitis	滑膜炎	0		1	(0.4)	0		0	
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0		0		1	(0.4)	1	(0.4)
Tendonitis	腱炎	0		0		0		1	(0.4)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
Anogenital warts	肛門性器疣贅	0		0		1	(0.4)	0	
Invasive ductal breast carcinoma	浸潤性乳管癌	0		0		0		1	(0.4)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0		1	(0.4)	0		1	(0.4)

Table 20-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous System Disorders	神経系障害	10	(7.6)	22	(9.2)	23	(10.2)	17	(7.0)
Dizziness	浮動性めまい	2	(1.5)	4	(1.7)	7	(3.1)	0	
Dysaesthesia	異常感覚	0		1	(0.4)	0		0	
External compression headache	外部圧迫性頭痛	0		1	(0.4)	0		0	
Headache	頭痛	6	(4.6)	10	(4.2)	15	(6.6)	13	(5.4)
Hypertonia	筋緊張亢進	0		0		1	(0.4)	0	
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0		1	(0.4)	0		0	
Migraine	片頭痛	1	(0.8)	1	(0.4)	0		0	
Nerve compression	神経圧迫	0		1	(0.4)	0		0	
Neuralgia	神経痛	1	(0.8)	0		0		0	
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0		1	(0.4)	0		0	
Paraesthesia	錯感覚	0		0		0		1	(0.4)
Parosmia	嗅覚錯誤	0		0		1	(0.4)	0	
Presyncope	失神寸前の状態	0		1	(0.4)	0		0	
Somnolence	傾眠	0		3	(1.3)	2	(0.9)	2	(0.8)
Tension headache	緊張性頭痛	0		1	(0.4)	0		1	(0.4)
Pregnancy, Puerperium And Perinatal Conditions	妊娠，産褥および周産期の状態	0		0		1	(0.4)	1	(0.4)
Pregnancy	妊娠	0		0		1	(0.4)	1	(0.4)
Psychiatric Disorders	精神障害	2	(1.5)	4	(1.7)	6	(2.7)	2	(0.8)
Anxiety	不安	0		2	(0.8)	0		1	(0.4)
Apathy	無感情	0		0		1	(0.4)	0	
Depression	うつ病	0		1	(0.4)	1	(0.4)	0	
Depression suicidal	希死念慮を有するうつ病	0		0		1	(0.4)	0	
Insomnia	不眠症	2	(1.5)	0		1	(0.4)	0	

Table 20-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Irritability	易刺激性	0		1	(0.4)	0		0	
Libido decreased	リビドー減退	0		0		1	(0.4)	0	
Mood swings	気分動揺	0		0		0		1	(0.4)
Schizophrenia	統合失調症	0		0		1	(0.4)	0	
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	1	(0.8)	1	(0.4)	3	(1.3)	0	
Acute kidney injury	急性腎障害	0		1	(0.4)	0		0	
Dysuria	排尿困難	1	(0.8)	0		1	(0.4)	0	
Pollakiuria	頻尿	0		0		1	(0.4)	0	
Polyuria	多尿	0		0		1	(0.4)	0	
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	2	(1.5)	2	(0.8)	4	(1.8)	1	(0.4)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0		0		1	(0.4)	0	
Breast mass	乳房腫瘤	1	(0.8)	0		0		0	
Dysmenorrhoea	月経困難症	0		1	(0.4)	0		0	
Erectile dysfunction	勃起不全	0		0		1	(0.4)	0	
Hypomenorrhoea	過少月経	0		1	(0.4)	0		0	
Menorrhagia	月経過多	1	(0.8)	0		0		0	
Metrorrhagia	不正子宮出血	0		0		1	(0.4)	1	(0.4)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	0		0		2	(0.9)	0	
Ovarian disorder	卵巣障害	0		0		1	(0.4)	0	
Prostatitis	前立腺炎	0		0		1	(0.4)	0	
Uterine haemorrhage	子宮出血	0		0		1	(0.4)	0	
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	10	(7.6)	7	(2.9)	9	(4.0)	7	(2.9)
Asthma	喘息	1	(0.8)	2	(0.8)	0		1	(0.4)
Cough	咳嗽	2	(1.5)	3	(1.3)	4	(1.8)	3	(1.2)

Table 20-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dyspnoea	呼吸困難	1	(0.8)	0		1	(0.4)	1	(0.4)
Epistaxis	鼻出血	1	(0.8)	0		0		0	
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0		1	(0.4)	0		0	
Nasal crusting	鼻痂皮	0		0		1	(0.4)	0	
Nasal dryness	鼻乾燥	0		0		1	(0.4)	0	
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2	(1.5)	1	(0.4)	0		1	(0.4)
Pulmonary mass	肺腫瘤	1	(0.8)	0		0		0	
Rhinorrhoea	鼻漏	1	(0.8)	0		2	(0.9)	0	
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	0		0		0		1	(0.4)
Snoring	いびき	1	(0.8)	0		0		0	
Throat irritation	咽喉刺激感	0		0		0		1	(0.4)
Wheezing	喘鳴	0		0		1	(0.4)	0	
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	15	(11.5)	28	(11.8)	31	(13.7)	13	(5.4)
Acne	ざ瘡	0		7	(2.9)	15	(6.6)	3	(1.2)
Actinic keratosis	光線角化症	0		0		1	(0.4)	0	
Alopecia	脱毛症	0		0		0		1	(0.4)
Alopecia areata	円形脱毛症	1	(0.8)	0		0		0	
Angioedema	血管浮腫	1	(0.8)	0		0		0	
Blister	水疱	0		0		1	(0.4)	0	
Dermatitis	皮膚炎	0		2	(0.8)	1	(0.4)	0	
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0		0		1	(0.4)	0	
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	5	(3.8)	7	(2.9)	3	(1.3)	2	(0.8)
Drug eruption	薬疹	0		1	(0.4)	0		0	
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	0		1	(0.4)	0		0	
Eczema	湿疹	1	(0.8)	0		1	(0.4)	0	

Table 20-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Erythema	紅斑	0		1	(0.4)	0		0	
Hyperhidrosis	多汗症	0		0		0		1	(0.4)
Hyperkeratosis	過角化	0		1	(0.4)	0		1	(0.4)
Ingrowing nail	嵌入爪	1	(0.8)	0		0		0	
Intertrigo	間擦疹	1	(0.8)	0		0		0	
Keratosis pilaris	毛孔性角化症	0		1	(0.4)	0		0	
Nail bed disorder	爪床障害	0		0		1	(0.4)	0	
Nail fold inflammation	爪郭の炎症	0		0		1	(0.4)	0	
Neurodermatitis	神経皮膚炎	0		0		0		1	(0.4)
Neutrophilic dermatosis	好中球性皮膚症	0		0		1	(0.4)	0	
Night sweats	寝汗	1	(0.8)	0		0		0	
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	1	(0.8)	0		0		0	
Pruritus	そう痒症	1	(0.8)	3	(1.3)	0		1	(0.4)
Pruritus allergic	アレルギー性そう痒症	0		0		0		1	(0.4)
Rash	発疹	1	(0.8)	2	(0.8)	2	(0.9)	0	
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0		0		1	(0.4)	0	
Rash papular	丘疹性皮疹	0		0		0		1	(0.4)
Seborrhoea	脂漏	0		1	(0.4)	1	(0.4)	0	
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0		0		1	(0.4)	0	
Skin discolouration	皮膚変色	0		0		0		1	(0.4)
Skin disorder	皮膚障害	2	(1.5)	0		0		0	
Skin fissures	皮膚亀裂	0		1	(0.4)	1	(0.4)	0	
Skin lesion	皮膚病変	0		1	(0.4)	1	(0.4)	0	
Urticaria	蕁麻疹	0		3	(1.3)	1	(0.4)	1	(0.4)
Social Circumstances	社会環境	0		1	(0.4)	0		0	
Victim of crime	犯罪被害者	0		1	(0.4)	0		0	

Table 20-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Surgical And Medical Procedures	外科および内科処置	0		2	(0.8)	0		0	
Rotator cuff repair	肩回旋筋腱板修復	0		1	(0.4)	0		0	
Tooth extraction	抜歯	0		1	(0.4)	0		0	
Vascular Disorders	血管障害	0		3	(1.3)	4	(1.8)	0	
Aortic stenosis	大動脈狭窄	0		1	(0.4)	0		0	
Essential hypertension	本態性高血圧症	0		1	(0.4)	0		0	
Hot flush	ほてり	0		0		1	(0.4)	0	
Hypertension	高血圧	0		2	(0.8)	3	(1.3)	0	

Source：総括報告書 Table 14.3.1.2.3
Included data up to 28 days after last dose of study.
[1]If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence was counted.
Subjects were counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities had been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity was summarized.
Missing baseline severities were imputed as mild. Maximum severity at any dictionary level was calculated after the report subset criteria was applied. MedDRA v22.1 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01FEB2020 (21:40) Source Data: adae Output File: ./nda1_cdisc/B7451029_CSR/adae_s041 Date of Generation: 09FEB2020 (05:37)

Table 20-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	0		3	(1.3)	4	(1.8)	0	
Anaemia	貧血	0		1	(0.4)	0		0	
Leukopenia	白血球減少症	0		1	(0.4)	2	(0.9)	0	
Lymphadenopathy	リンパ節症	0		0		1	(0.4)	0	
Lymphopenia	リンパ球減少症	0		1	(0.4)	0		0	
Microcytic anaemia	小球性貧血	0		0		1	(0.4)	0	
Pancytopenia	汎血球減少症	0		1	(0.4)	0		0	
Thrombocytopenia	血小板減少症	0		0		2	(0.9)	0	
Thrombocytosis	血小板増加症	0		1	(0.4)	0		0	
Cardiac Disorders	心臓障害	2	(1.5)	0		2	(0.9)	0	
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0		0		1	(0.4)	0	
Bradycardia	徐脈	1	(0.8)	0		0		0	
Defect conduction intraventricular	心室内伝導障害	1	(0.8)	0		0		0	
Palpitations	動悸	0		0		1	(0.4)	0	
Eye Disorders	眼障害	2	(1.5)	3	(1.3)	1	(0.4)	4	(1.7)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0		0		1	(0.4)	1	(0.4)
Dry eye	ドライアイ	0		0		0		1	(0.4)
Eye irritation	眼刺激	0		0		0		1	(0.4)
Eye pain	眼痛	0		1	(0.4)	0		0	
Eye pruritus	眼そう痒症	1	(0.8)	1	(0.4)	0		1	(0.4)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1	(0.8)	0		0		0	
Lacrimation increased	流涙増加	1	(0.8)	0		0		0	
Ocular hyperaemia	眼充血	1	(0.8)	0		0		0	

Table 20-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	0		1	(0.4)	0		0	
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	5	(3.8)	8	(3.4)	28	(12.4)	9	(3.7)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0		0		3	(1.3)	0	
Abdominal distension	腹部膨満	0		0		0		1	(0.4)
Abdominal pain	腹痛	1	(0.8)	0		1	(0.4)	0	
Abdominal pain upper	上腹部痛	0		0		1	(0.4)	0	
Diarrhoea	下痢	2	(1.5)	1	(0.4)	2	(0.9)	2	(0.8)
Dyspepsia	消化不良	0		1	(0.4)	0		0	
Frequent bowel movements	排便回数増加	0		0		1	(0.4)	0	
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0		1	(0.4)	0		0	
Gingival pain	歯肉痛	0		0		0		1	(0.4)
Nausea	悪心	2	(1.5)	5	(2.1)	23	(10.2)	5	(2.1)
Vomiting	嘔吐	1	(0.8)	0		2	(0.9)	1	(0.4)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.8)	8	(3.4)	8	(3.5)	6	(2.5)
Asthenia	無力症	0		2	(0.8)	2	(0.9)	0	
Chills	悪寒	0		0		0		1	(0.4)
Fatigue	疲労	1	(0.8)	2	(0.8)	2	(0.9)	1	(0.4)
Feeling abnormal	異常感	0		0		1	(0.4)	0	
Inflammation	炎症	0		1	(0.4)	0		0	
Injection site erythema	注射部位紅斑	0		0		0		1	(0.4)
Injection site oedema	注射部位浮腫	0		0		0		1	(0.4)
Injection site pain	注射部位疼痛	0		1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)
Injection site swelling	注射部位腫脹	0		1	(0.4)	0		0	
Mass	腫瘤	0		0		1	(0.4)	0	
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0		0		0		1	(0.4)

Table 20-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pyrexia	発熱	0		0		0		1	(0.4)
Swelling	腫脹	0		1	(0.4)	0		0	
Swelling face	顔面腫脹	0		1	(0.4)	0		0	
Therapeutic response unexpected	予想外の治療反応	0		0		2	(0.9)	0	
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	0		1	(0.4)	0		1	(0.4)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0		1	(0.4)	0		0	
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0		0		0		1	(0.4)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	12	(9.2)	24	(10.1)	20	(8.8)	19	(7.9)
Body tinea	体部白癬	1	(0.8)	1	(0.4)	0		1	(0.4)
Conjunctivitis	結膜炎	1	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)	6	(2.5)
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	0		1	(0.4)	0		0	
Cystitis	膀胱炎	0		0		1	(0.4)	0	
Epstein-Barr virus infection	エプスタイン・バーウイルス感染	0		0		0		1	(0.4)
Erysipelas	丹毒	0		0		1	(0.4)	0	
Folliculitis	毛包炎	3	(2.3)	0		1	(0.4)	1	(0.4)
Fungal infection	真菌感染	0		0		1	(0.4)	0	
Furuncle	せつ	0		1	(0.4)	0		0	
Gastroenteritis	胃腸炎	1	(0.8)	0		0		0	
Herpes dermatitis	ヘルペス性皮膚炎	0		0		0		1	(0.4)
Herpes simplex	単純ヘルペス	0		2	(0.8)	5	(2.2)	0	
Herpes zoster	帯状疱疹	0		1	(0.4)	2	(0.9)	0	
Hordeolum	麦粒腫	1	(0.8)	1	(0.4)	0		0	
Impetigo	膿痂疹	0		2	(0.8)	0		0	
Kaposi's varicelliform eruption	カポジ水痘様発疹	0		1	(0.4)	0		0	
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0		0		0		1	(0.4)

Table 20-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Malassezia infection	マラセチア感染	0		0		0		1	(0.4)
Molluscum contagiosum	伝染性軟属腫	0		1	(0.4)	0		0	
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3	(2.3)	9	(3.8)	4	(1.8)	5	(2.1)
Ophthalmic herpes simplex	眼部単純ヘルペス	1	(0.8)	0		1	(0.4)	0	
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	0		1	(0.4)	0		0	
Oral herpes	口腔ヘルペス	1	(0.8)	3	(1.3)	1	(0.4)	2	(0.8)
Paronychia	爪囲炎	0		0		1	(0.4)	0	
Perichondritis	軟骨膜炎	0		0		1	(0.4)	0	
Pharyngitis	咽頭炎	1	(0.8)	0		1	(0.4)	0	
Pneumonia	肺炎	0		1	(0.4)	0		0	
Rash pustular	膿疱性皮疹	0		0		0		1	(0.4)
Skin infection	皮膚感染	1	(0.8)	0		0		0	
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1	(0.8)	3	(1.3)	2	(0.9)	2	(0.8)
Urinary tract infection	尿路感染	0		2	(0.8)	4	(1.8)	0	
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害，中毒および処置合併症	1	(0.8)	0		1	(0.4)	0	
Ligament sprain	靱帯捻挫	1	(0.8)	0		0		0	
Wound haemorrhage	創傷出血	0		0		1	(0.4)	0	
Investigations	臨床検査	4	(3.1)	5	(2.1)	10	(4.4)	4	(1.7)
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0		0		0		1	(0.4)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.8)	1	(0.4)	0		0	
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.5)	0		0		0	

Table 20-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.5)	2	(0.8)	4	(1.8)	1	(0.4)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1	(0.8)	0		0		0	
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.8)	0		0		0	
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	0		0		1	(0.4)	0	
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	0		0		0		1	(0.4)
Electrocardiogram T wave amplitude increased	心電図 T 波振幅増加	0		1	(0.4)	0		0	
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0		0		1	(0.4)	1	(0.4)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1	(0.8)	0		0		0	
Natural killer cell count decreased	ナチュラルキラー細胞数減少	0		2	(0.8)	4	(1.8)	0	
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	0		0		1	(0.4)	0	
T-lymphocyte count decreased	T リンパ球数減少	0		0		1	(0.4)	0	
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	0		1	(0.4)	3	(1.3)	1	(0.4)
Decreased appetite	食欲減退	0		0		1	(0.4)	1	(0.4)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0		0		1	(0.4)	0	
Increased appetite	食欲亢進	0		1	(0.4)	0		0	
Obesity	肥満	0		0		1	(0.4)	0	
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	0		0		1	(0.4)	0	
Muscle tightness	筋緊張	0		0		1	(0.4)	0	
Nervous System Disorders	神経系障害	0		4	(1.7)	14	(6.2)	4	(1.7)
Dizziness	浮動性めまい	0		1	(0.4)	5	(2.2)	0	
Headache	頭痛	0		2	(0.8)	8	(3.5)	4	(1.7)

Table 20-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hypertonia	筋緊張亢進	0		0		1	(0.4)	0	
Parosmia	嗅覚錯誤	0		0		1	(0.4)	0	
Somnolence	傾眠	0		1	(0.4)	1	(0.4)	0	
Psychiatric Disorders	精神障害	0		1	(0.4)	5	(2.2)	1	(0.4)
Anxiety	不安	0		0		0		1	(0.4)
Apathy	無感情	0		0		1	(0.4)	0	
Depression	うつ病	0		0		1	(0.4)	0	
Depression suicidal	希死念慮を有するうつ病	0		0		1	(0.4)	0	
Insomnia	不眠症	0		0		1	(0.4)	0	
Irritability	易刺激性	0		1	(0.4)	0		0	
Libido decreased	リビドー減退	0		0		1	(0.4)	0	
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	0		0		1	(0.4)	0	
Polyuria	多尿	0		0		1	(0.4)	0	
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	0		0		1	(0.4)	0	
Metrorrhagia	不正子宮出血	0		0		1	(0.4)	0	
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	0		0		1	(0.4)	0	
Ovarian disorder	卵巣障害	0		0		1	(0.4)	0	
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	4	(3.1)	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)
Asthma	喘息	1	(0.8)	0		0		0	
Cough	咳嗽	0		0		1	(0.4)	1	(0.4)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0		1	(0.4)	0		0	
Nasal dryness	鼻乾燥	0		0		1	(0.4)	0	
Pulmonary mass	肺腫瘤	1	(0.8)	0		0		0	

Table 20-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7451029

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=131)		PF-04965842 100mg QD (N=238)		PF-04965842 200mg QD (N=226)		Dupilumab 300mg Q2W (N=242)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Rhinorrhoea	鼻漏	1	(0.8)	0		1	(0.4)	0	
Snoring	いびき	1	(0.8)	0		0		0	
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	3	(2.3)	9	(3.8)	9	(4.0)	7	(2.9)
Acne	ざ瘡	0		4	(1.7)	8	(3.5)	2	(0.8)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	2	(1.5)	2	(0.8)	0		1	(0.4)
Drug eruption	薬疹	0		1	(0.4)	0		0	
Erythema	紅斑	0		1	(0.4)	0		0	
Hyperhidrosis	多汗症	0		0		0		1	(0.4)
Neurodermatitis	神経皮膚炎	0		0		0		1	(0.4)
Pruritus	そう痒症	0		0		0		1	(0.4)
Rash	発疹	0		1	(0.4)	0		0	
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0		0		1	(0.4)	0	
Rash papular	丘疹性皮疹	0		0		0		1	(0.4)
Seborrhoea	脂漏	0		0		1	(0.4)	0	
Skin disorder	皮膚障害	1	(0.8)	0		0		0	
Skin lesion	皮膚病変	0		1	(0.4)	0		0	

Source：総括報告書 Table 14.3.1.3.3
Included data up to 28 days after last dose of study.
[1]If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence was counted. Subjects were counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities had been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded.
In this case, the reported severity was summarized. Missing baseline severities were imputed as mild. Maximum severity at any dictionary level was calculated after the report subset criteria was applied. MedDRA v22.1 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01FEB2020 (21:40) Source Data: adae Output File: ./nda1_cdisc/B7451029_CSR/adae_s043 Date of Generation: 09FEB2020 (06:35)

21. B7451036 試験（5.3.5.1.5，評価資料）

治験の標題：中等症から重症の 12 歳以上 18 歳未満の青少年アトピー性皮膚炎患者を対象に，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

21.1. 試験概要[a]

治験実施施設：米国（32 施設），ポーランド（13 施設），中国（10 施設），メキシコ（8 施設），日本（7 施設），ハンガリー（6 施設），スペイン（6 施設），オーストラリア（4 施設），ドイツ（4 施設），チェコ共和国（3 施設），台湾（3 施設），ラトビア（2 施設）およびイタリア（1 施設）

治験期間：2019 年 2 月 18 日～2020 年 4 月 8 日

開発段階：第 3 相

21.1.1. 目的

本治験の目的および評価項目を Table 21-1 に示した。

Table 21-1. 治験の目的および評価項目，Protocol B7451036

種類	目的	評価項目
主要評価項目		
有効性	中等症から重症の 12 歳以上 18 歳未満の青少年 AD 患者を対象として，外用剤併用時の PF-04965842 のプラセボに対する有効性を評価する。	主要評価項目（Co-primary） 第 12 週時の IGA スコア（5 段階評価）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
		第 12 週時の EASI-75 達成
副次評価項目		
有効性	中等症から重症の 12 歳以上 18 歳未満の青少年 AD 患者を対象として，その他の有効性評価項目および患者報告アウトカムに対する外用剤併用時の PF-04965842 の経時的な効果を評価する。	有効性の重要な副次評価項目： 第 2，4 および 12 週時の PP-NRS スコアがベースライン時から 4 ポイント以上の改善達成
		第 12 週時の PSAAD スコアのベースライン時からの変化量
		有効性の副次評価項目： 第 2，4 および 12 週時を除く各時点での PP-NRS スコアがベースライン時から 4 ポイント以上の改善達成
		PP-NRS スコアがベースライン時から 4 ポイント以上の改善を達成するまでの時間
		第 12 週時を除く各時点での EASI-75 達成

[a] 総括報告書付録 16.1.4.1 から補足

Table 21-1. 治験の目的および評価項目，Protocol B7451036

種類	目的	評価項目
		第 12 週時を除く各時点での 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
		有効性のその他の評価項目： 各時点での EASI-50，EASI-90 および EASI-100 達成
		各時点での「AD に罹患した面積の BSA に対する割合」のベースライン時からの変化量および変化率
		第 12 週時の「AD に罹患した面積の BSA に対する割合」が 5%未満へ低下
		各時点での SCORAD50 および SCORAD75 達成
		各時点での EASI スコアのベースライン時からの変化率
		各時点での SCORAD 総スコアおよび SCORAD（不眠）の主観評価結果のベースライン時からの変化量および変化率
		各時点での PP-NRS スコアのベースライン時からの変化率
		第 12 週時までのステロイド休薬日数
患者報告アウトカム		第 12 週時およびその他の各時点での，CDLQI のベースライン時からの変化量
		第 12 週時およびその他の各時点での，HADS のベースライン時からの変化量
		第 12 週時およびその他の各時点での，POEM のベースライン時からの変化量
		第 12 週時の DFI 質問票のベースライン時からの変化量
		第 12 週時およびその他の各時点での，PtGA のベースライン時からの変化量
		第 12 週時およびその他の各時点での，EQ-5D-Y のベースライン時からの変化量
		第 12 週時およびその他の各時点での，Peds-FACIT-F のベースライン時からの変化量
		各時点での CDLQI のベースライン時から 2.5 ポイント以上の改善達成
		各時点での PtGA（5 段階評価）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

Table 21-1. 治験の目的および評価項目，Protocol B7451036

種類	目的	評価項目
安全性の目的および評価項目		
安全性	中等症から重症の 12 歳以上 18 歳未満の青少年 AD 患者を対象として，外用剤併用時の PF-04965842 の安全性および忍容性を評価する。	有害事象の発現頻度
		重篤な有害事象の発現頻度
		治験薬の中止に至った有害事象の発現頻度
		臨床検査値異常の発現頻度ならびに臨床検査値，心電図測定値およびバイタルサインのベースライン時からの変化量
免疫原性サブスタディの目的および評価項目		
免疫原性	中等症から重症の 12 歳以上 18 歳未満の青少年 AD 患者を対象として，Tdap ワクチンに対する免疫原性に及ぼす PF-04965842 の影響を評価する。	ワクチン接種から 4 週間後の以下に対する IgG 濃度のベースライン時からの上昇倍数： • 破傷風トキソイド • ジフテリアトキソイド • 百日咳トキソイド • PRN • FHA • FIM
薬物動態の目的および評価項目		
PK	中等症から重症の 12 歳以上 18 歳未満の青少年 AD 患者を対象として，PF-04965842 の PK を評価する。	中等症から重症の 12 歳以上 18 歳未満の青少年 AD 患者での PF-04965842 の血漿中濃度
探索的な目的および評価項目[a]		
有効性	中等症から重症の 12 歳以上 18 歳未満の青少年 AD 患者を対象として，夜間に認められるかゆみの重症度および頻度に対する PF-04965842 の効果を評価する。	第 2，4，8 および 12 週時での，夜間のかゆみの評価尺度(重症度)のベースライン時から 4 ポイント以上の改善達成
		夜間のかゆみの評価尺度（重症度）がベースライン時から 4 ポイント以上の改善を達成するまでの時間

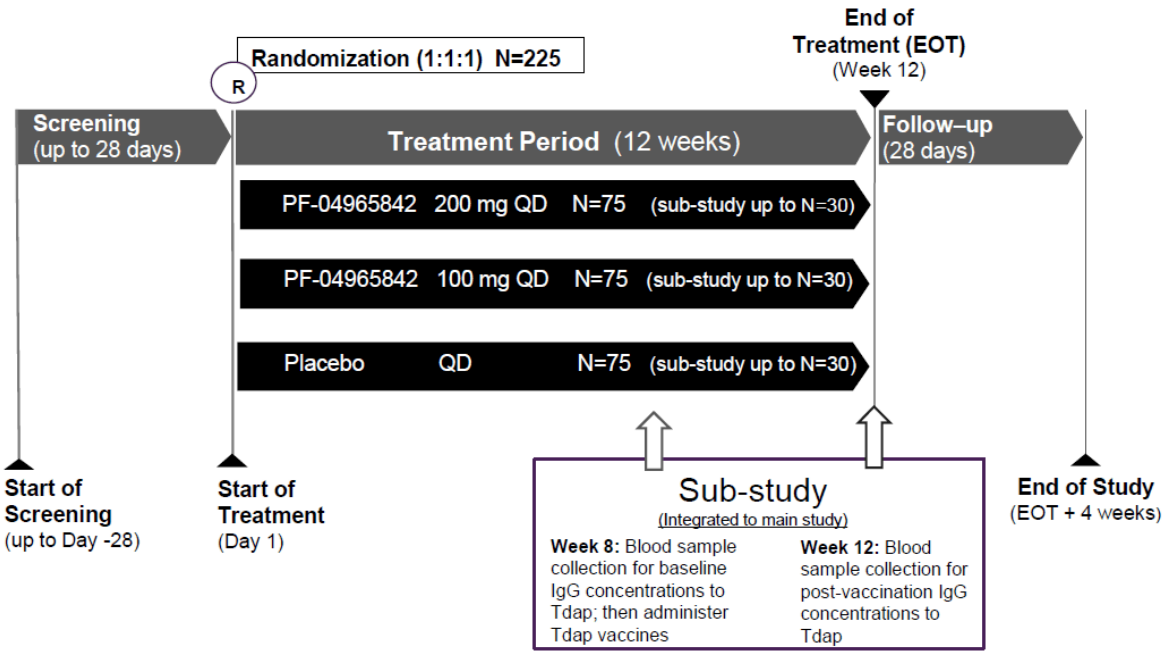
Abbreviations: AD = atopic dermatitis; %BSA = percentage of body surface area affected by AD; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; DFI = Dermatitis Family Impact; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-50 = ≥50% improvement in the EASI total score from baseline; EASI-75 = ≥75% improvement in the EASI total score from baseline; EASI-90 = ≥90% improvement in the EASI total score from baseline; EASI-100 = 100% improvement in the EASI total score from baseline; EQ-5D-Y = EuroQol Quality of Life 5-Dimension Youth Scale; FHA = filamentous hemagglutinin; FIM = fimbriae types 2 and 3; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; IGA= Investigator's Global Assessment; IgG = immunoglobulin G; NRS = Numerical Rating Scale; Peds-FACIT-F = Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale; PK = pharmacokinetics; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; PP-NRS = Peak Pruritus Numerical Rating Scale; PRN = pertactin; PSAAD = Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis; PtGA = Patient Global Assessment; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; SCORAD50 = ≥50% improvement in SCORAD; SCORAD75 = ≥75% improvement in SCORAD; Tdap = tetanus, diphtheria and acellular pertussis combination vaccine

[a] 総括報告書本文Table 1から補足

21.1.2. 治験デザイン[a]

本治験は，中等症から重症の 12 歳以上 18 歳未満の青少年アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）患者を対象に，外用剤併用時の PF-04965842（以降アブロシチニブ）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，第 3 相試験であった。被験者が本治験への組み入れに適格であることを確認するため，治験薬初回投与前の 28 日以内にスクリーニングを実施した。全体として 99 施設から 287 例を本治験に組み入れ，参加者をアブロシチニブ 200 mg 1 日 1 回（once daily : QD）群，アブロシチニブ 100 mg QD 群またはプラセボ群に 1:1:1 の比で無作為に割り付け，12 週間投与した。治験デザインの概要を Figure 21-1 に示す。

Figure 21-1. 治験デザインの概要，Protocol B7451036



Source：総括報告書本文 Figure 1

21.1.3. 診断および主な組み入れ基準

21.1.3.1. 選択基準[b]

選択基準の抜粋を以下に示した。

1. 以下の AD に関する基準を満たしている：

[a] 治験実施計画書 4.1 項および総括報告書本文 9.1 項から補足

[b] 総括報告書本文 9.3.1 項から補足

- スクリーニングおよびベースライン来院時に，Hanifin と Rajka の診断基準に基づき AD の確定診断を受けた。
- 以下のいずれかの記録が確認された：
  - スクリーニング来院前の 6 ヵ月以内に，連続 4 週間以上の外用剤治療で効果不十分であった。
  - スクリーニング来院前の 6 ヵ月以内に，AD に対する全身治療薬の投与を受けた。
  - AD に対する全身治療の候補患者であった。

  注：外用剤は，AD 治療を適応とする有効成分を含有する外用剤（市販薬か処方薬かは問わない）と定義した。
- 中等症から重症の AD［ベースライン来院時に，AD に罹患した面積の体表面積に対する割合（percentage of body surface area affected by AD：%BSA）が 10%以上，医師による全般重症度評価（Investigator's Global Assessment：IGA）スコアが 3 以上，Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアが 16 以上および Peak Pruritis Numerical Rating Scale（PP-NRS）スコアが 4 以上のすべてを満たす］であることを確認した。

2. 第 1 日直前の 7 日間は，AD の治療として非薬用外用剤治療［保湿剤（エモリエント）］のみを 1 日 2 回以上使用し，ベースライン時に効果不十分でなければならないとした。この非薬用外用剤治療には，AD 治療を適応とする他の有効成分または AD に影響を及ぼす可能性がある他の添加剤（ヒアルロン酸，尿素，セラミドまたはフィラグリン分解産物など）を含まないこととした。また，本治験の残りの期間中は治験実施計画書の指針に従って，標準的な外用剤の使用を遵守する意思と能力があることとした。

3. AD 以外の理由で併用薬の投与を受けている場合は，安定した投与法で投与を受けていた。安定した投与法とは，本治験の第 1 日より前の 7 日以内または併用薬の 5 半減期以内（いずれか長い方）および治験期間中に，新たな薬剤の投与を開始しない，または用量を変更しないことと定義した。

4. 体重が 25 kg 以上であった（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った。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 Cmax 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）[a]。

[a] 治験総括報告書 Amendment 4 Protocol Amendment Summary of Changes Table から引用

21.1.3.2. 除外基準[a]

除外基準の抜粋を以下に示した。

1. AD 以外の急性もしくは慢性の医学的状態または臨床検査値異常があり，治験参加や治験薬投与により危険性が増す可能性や治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある被験者，あるいは治験責任医師が本治験への参加を不適切と判断した被験者。

2. 最近または現時点での自殺念慮または自殺行動を含む，以下の基準のいずれかに合致する精神状態を有する被験者：

    - 過去 1 年間に，実際に自殺する意思や方法または計画を伴う自殺念慮を有した被験者。コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）の項目 4 または 5 に「はい」と回答した被験者。

    - 過去 5 年間に自殺行動歴を有する被験者。C-SSRS の自殺行動に関する項目のいずれかに（過去 5 年間に生じた事象について）「はい」と回答した被験者。

    - これまでに再発性の自殺行動歴を有する被験者。

    - Suicide Behaviors Questionnaire-Revised（SBQ-R）の総スコアが 8 以上であった被験者。

    - 臨床的に重大なうつ状態にある被験者。こころとからだの質問票（Patient Health Questionnaire‑8 items：PHQ-8）の総スコアが 15 以上であった被験者。

    - 精神疾患に起因する重大な障害または選択/除外基準で明示的に許容されていない障害を有する被験者

    - 治験責任医師または治験依頼者（または指名された者）により，本治験から除外する必要があると判断された被験者。

3. 血小板減少症，凝血異常または血小板機能異常症と関連する病態が現在認められる被験者またはその既往歴を有する被験者。

4. AD 以外の活動性の炎症性皮膚疾患に現在罹患しているか, 第 1 日の時点で AD または治療反応性の評価に影響を及ぼす皮膚状態の徴候（乾癬，脂漏性皮膚炎，狼瘡など）を示した被験者。

5. 治験薬の初回投与前 6 週間以内に生ワクチンまたは弱毒化ワクチンの接種を受けた被験者またはこれらのワクチンに曝露した被験者。あるいは，治験薬の投与期間中もしくは投与中止後 6 週間以内に上記ワクチンの接種が予想された被験者，または上記ワクチンの接種を受けた者との家庭内接触による曝露が予想された被験者。

[a] 総括報告書本文 9.3.2 項から補足

6. 過去にヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）阻害薬の全身治療を受けた被験者。

7. 他の治験に参加し，その参加期間が本治験参加前の 8 週間以内または治験薬の 5 半減期（判明している場合）以内（いずれか長い方）であった被験者，または本治験期間中に他の治験に参加予定の被験者。

   注：過去 1 年間に AD，乾癬，乾癬性関節炎または関節リウマチに対して，被験者がなんらかの治験薬もしくは実験的治療薬の投与または処置を受けた場合は，治験依頼者の臨床担当者（または指名された者）と協議することとした。本治験への参加中のいかなる時点でも，被験者が他の治験薬もしくは実験的治療薬の投与または処置を受ける治験には参加できないこととした。

21.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

21.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 21-2 に示した。

Table 21-2. Study Drug Information, Protocol B7451036

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
Placebo for PF-04965842 Round White Film Coated Tablet (9 mm)	N/A	17-004645	0 mg	Tablet
PF-04965842 100 mg Round White Film Coated Tablet (DC)	N/A	18-001885	100 mg	Tablet
Placebo for PF-04965842 Round White Film Coated Tablet (9 mm)	N/A	17-003139	0 mg	Tablet
PF-04965842 100 mg Round White Film Coated Tablet (DC)	N/A	18-002731	100 mg	Tablet
PF-04965842 100 mg Round White Film Coated Tablet (DC)	N/A	18-001886	100 mg	Tablet
Placebo for PF-04965842 Round White Film Coated Tablet (9 mm)	19-DP-00021	19-001255	0 mg	Tablet

Abbreviations: DC = direct compression

21.1.4.2. 用法および用量

治験薬の割り付け情報に従い，アブロシチニブを 100 mg または 200 mg の用量で 1 日 1 回 12 週間経口投与した。さらに，1 つの投与群ではアブロシチニブに対応するプラセボを投与した。

21.1.4.3. 投与期間

12 週間

21.1.5. 評価項目

21.1.5.1. 薬物動態またはその他の評価項目[a]

薬物動態：第 57 日の投与前および第 85 日の投与後に，エチレンジアミン四酢酸二カリウム塩（K_2EDTA）を含む，適切にラベルを貼付した採血管に各 3 mL 採血し，1 mL 以上の PK 分析用血漿を得た。採取した PK 分析用血漿に対し，バリデートされた分析法を用いて，血漿中アブロシチニブ濃度を測定した。

免疫原性サブスタディ：本サブスタディの目的は，青少年被験者を対象に破傷風・ジフテリア・百日咳の混合ワクチン（tetanus, diphtheria and acellular pertussis combination vaccine：Tdap ワクチン）に対する免疫原性に及ぼすアブロシチニブの影響を評価することであった。

21.1.5.2. 有効性の評価項目

本治験の 2 つの主要評価項目を以下に記した。

- 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
- 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）達成

有効性の重要な副次評価項目を以下に記した。

- 第 2，4 および 12 週時の PP-NRS スコアのベースライン時から 4 ポイント以上の改善（PP-NRS4）達成
- 第 12 週時の Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis（PSAAD）スコアのベースライン時からの変化量

有効性の副次評価項目を以下に記した。

- 第 2，4 および 12 週時を除く各時点での PP-NRS 4 達成
- PP-NRS4 を達成するまでの時間
- 第 12 週時を除く各時点での EASI-75 達成
- 第 12 週時を除く各時点での 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
- 各時点での EASI スコアのベースライン時からの 50%以上，90%以上および 100%の改善（それぞれ EASI-50，EASI-90 および EASI-100）達成
- 各時点での%BSA のベースライン時からの変化量および変化率

[a] 治験実施計画書本文 10.11 項から補足

- 第 12 週時の%BSA が 5%未満へ低下
- 各時点での Scoring Atopic Dermatitis（SCORAD）のベースライン時からの 50%以上の改善および 75%以上の改善（それぞれ SCORAD50 および SCORAD75）達成
- 各時点での EASI スコアのベースライン時からの変化率
- 各時点での SCORAD 総スコアおよび SCORAD（不眠）の主観評価結果のベースライン時からの変化量および変化率
- 各時点での PP NRS スコアのベースライン時からの変化率
- 第 12 週時までのステロイド休薬日数

本治験の患者報告アウトカム（patient-reported outcome：PRO）の副次評価項目を以下に記した。

- 第 12 週時およびその他の各時点での，Children's DLQI（CDLQI）のベースライン時からの変化量
- 第 12 週時およびその他の各時点での，Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）のベースライン時からの変化量
- 第 12 週時およびその他の各時点での，Patient Oriented Eczema Measure（POEM）のベースライン時からの変化量
- 第 12 週時の Dermatitis Family Impact（DFI）質問票のベースライン時からの変化量
- 第 12 週時およびその他の各時点での, 患者による全般的評価（patient global assessment：PtGA）のベースライン時からの変化量
- 第 12 週時およびその他の各時点での，EuroQol Quality of Life 5-Dimension Youth Scale（EQ-5D-Y）のベースライン時からの変化量
- 第 12 週時およびその他の各時点での, Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale（Peds-FACIT-F）のベースライン時からの変化量
- 各時点での CDLQI のベースライン時から 2.5 ポイント以上の改善達成
- 各時点での PtGA（5 段階評価）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

探索的評価項目を以下に記した。

- 第 2，4，8 および 12 週時での，夜間のかゆみの評価尺度（重症度）のベースライン時から 4 ポイント以上の改善達成
- 夜間のかゆみの評価尺度（重症度）がベースライン時から 4 ポイント以上の改善を達成するまでの時間

21.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性の評価では，有害事象，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象および臨床検査値異常の発現頻度ならびに心電図測定値およびバイタルサインを評価した。

21.1.6. 統計解析方法

21.1.6.1. 解析対象集団[a]

最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）：無作為割り付けされ，1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義した。実際に投与された治験薬にかかわらず，無作為割り付けされた投与群に基づいて被験者を解析した。

治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Analysis Set：PPAS）：FAS のうち，重大な治験実施計画書違反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および記録した。

安全性解析対象集団：1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義し，実際に投与された治験薬に基づいて被験者を分類した。

免疫原性サブスタディ解析対象集団：サブスタディに参加したすべての適格な被験者と定義した。主試験で無作為割り付けされた投与群に基づいて被験者を解析した。

21.1.6.2. 統計解析

有効性：2 つの主要評価項目について，アブロシチニブ 200 mg QD 群とプラセボ群の間に差はないとする帰無仮説が 5%の有意水準で棄却された場合に，アブロシチニブ 200 mg QD 群のプラセボ群に対する優越性が示されたと判定した。同様に，2 つの主要評価項目について，アブロシチニブ 100 mg QD 群とプラセボ群の間に差はないとする帰無仮説が以下に記す有意水準で棄却された場合に，アブロシチニブ 100 mg QD 群のプラセボ群に対する優越性が示されたと判定した。

2 つの主要評価項目および重要な副次評価項目の仮説検定では，強い意味で familywise Type-I error rate を 5%水準（両側）に制御するため，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。

検定手順としては，最初に 2 つの主要評価項目の仮説検定（第 12 週時の IGA および EASI-75 のアブロシチニブ 200 mg QD 群とプラセボ群の比較）を有意水準 5%で実施した。この仮説が棄却されなかった場合，その後の仮説はすべて統計的に有意とはみなさなかった。この仮説が棄却された場合，引き続き以下の 2 とおりの手順で検定を実施した。

- そう痒の重症度（PP-NRS4）の仮説検定（第 2 週時のアブロシチニブ 200 mg QD 群とプラセボ群の比較）を有意水準 2.5%で実施した。この仮説が棄却された場合，消費されなかった 2.5%の過誤確率が持ち越され，順序 A で規定した順に，その後の重要な副次評価項目の仮説検定および 2 つの主要評価項目の仮説検定（アブロシチニブ 100 mg QD 群と

[a] 総括報告書本文 9.7.1.1 項から補足

プラセボ群の比較）を有意水準 5%で実施した。仮説が棄却されなかった時点以降の仮説はすべて統計的に有意とはみなさなかった。

- そう痒の重症度（PP-NRS4）の仮説検定（第 2 週時のアブロシチニブ 200 mg QD 群とプラセボ群の比較）を有意水準 2.5%で実施し，この仮説が棄却されなかった場合，順序 A で規定した順に，その後の重要な副次評価項目の仮説検定および 2 つの主要評価項目の仮説検定（アブロシチニブ 100 mg QD 群とプラセボ群の比較）を有意水準 2.5%で実施した。順序 A で規定した順にすべての仮説が棄却された場合，消費されなかった 2.5%の過誤確率が持ち越され，そう痒の重症度の仮説検定（第 2 週時のアブロシチニブ 200 mg QD 群とプラセボ群の比較）を有意水準 5%で実施した。仮説が棄却されなかった時点以降の仮説はすべて統計的に有意とはみなさなかった。

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の間で対比較したときの差の推定値および両側 95%信頼区間（confidence interval：CI）を算出した。

薬物動態：適切な表，グラフおよび記述統計量を用いて，血漿中アブロシチニブ濃度のデータを要約した。

免疫原性サブスタディ：ワクチン接種から 4 週間後の各ワクチン抗原に対する IgG 濃度の上昇倍数を評価するため，接種前に対する接種後の IgG 濃度の比を算出した。比の値を解析用に対数変換した。各群について，これらの上昇倍数の幾何平均値（geometric mean fold rise：GMFR）を算出した。

安全性：安全性データはすべて，適切な表およびグラフならびに記述統計量を用いて要約した。

21.2. 試験結果

21.2.1. 被験者の内訳および特性

408 例をスクリーニングし，287 例が無作為に割り付けられた。アブロシチニブ 200 mg QD 群に割り付けられた被験者のうち，2 例には治験薬が投与されなかった。

治験中止の理由を含む被験者の内訳の要約を Table 21-3 に示した。大部分の被験者は本治験の第 12 週を完了した。治験を中止した被験者の割合は各投与群で 3.2%～6.3%と低く，プラセボ群で最も高かった。

追跡不能となった被験者のうち 1 例は新型コロナウイルス感染症（Corona Virus Disease 2019：COVID-19）によるものだった。

Table 21-3. Disposition Events Summary - Safety Analysis Set, Protocol B7451036

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.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2020 (11:13) Source Data: adds Output File: ./nda1_cdisc/B7451036/adds_s001 Date of Generation: 18MAY2020 (23:38)
Table 14.1.1.2.1 is for Pfizer internal use.

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。年齢の中央値は 15.0 歳であり, 50.9%は男性であった。被験者の大半は白人（56.1%）またはアジア人（33.0%）であった。

ベースライン時の疾患特性は，投与群間で同様であった。無作為割り付けされた被験者は，ベースライン時の IGA スコアに基づき中等症（61.4%）または重症（38.6%）の AD 患者集団を代表していた。また，EASI スコアの中央値は 25.6，%BSA の中央値は 45.5%であった。

ベースライン時の PRO の評価結果は, 被験者の疾患の負荷が高く, 生活の質（quality of life：QOL）への影響が大きいことを示していた。CDLQI の中央値は投与群間で同様であり, 13.0～14.0 であった。POEM の中央値も投与群間で同様であり，20.0～21.0 であった。

21.2.2. 薬物動態の結果

投与前 2 時間（第 8 週）および投与後 2 時間（第 12 週）に観察された血漿中アブロシチニブ濃度の中央値は，アブロシチニブ 200 mg QD 群と 100 mg QD 群の用量比（2 倍）とほぼ同様の比率で増加した。

21.2.3. 有効性の結果

2 つの主要評価項目

2 つの主要評価項目である第 12 週時の IGA 改善達成および EASI-75 達成の両方に対する治験の目的が達成され，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群のプラセボ群に対する優越性が示された。

- 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 群および 200 mg QD 群でプラセボ群よりも統計的に有意に高かった（それぞれ p = 0.0147 および p = 0.0030）（Table 21-4）。

- EASI-75 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群でプラセボ群よりも統計的に有意に高かった（それぞれ p = 0.0002 および p <0.0001）（Table 21-5）。

Table 21-4. 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), Protocol B7451036

	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.

Table 21-5. Proportion of Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response >= 75% Improvement from Baseline at Week 12 - CMH (FAS, NRI), Protocol B7451036

	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.

IGA 改善達成および EASI-75 達成に関する感度分析の結果は，主要解析の結果と合致した。また，IGA 改善達成および EASI-75 達成とも，治療効果は部分集団間で同様であった。

有効性の重要な副次評価項目

多重性調整を実施した結果，アブロシチニブ 100 mg QD 群とプラセボ群の間での第 4 週時の PP-NRS4 の比較において，統計的な有意差が認められなかったため，それ以降の仮説検定には進むことができず，統計的な有意差が認められたと判断することはできなかった。したがって，(a) アブロシチニブ 100 mg QD 群とプラセボ群の間での第 12 週時の PP-NRS4 の比較の仮説検定および (b) アブロシチニブ両用量群とプラセボ群の間での第 12 週時の PSAAD スコアのベースライン時からの変化量の比較の仮説検定では，統計的な有意差は認められないと判断した。

アブロシチニブ 200 mg QD 群では，第 2，4 および 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も統計的に有意に高かった（Table 21-6）。アブロシチニブ 100 mg QD 群では，第 2 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合はプラセボ群よりも統計的に有意に高かったが，第 4 週時には統計的な有意差は認められなかった（Table 21-6）。

Table 21-6. 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), Protocol B7451036

		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)
	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

Table 21-6. 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), Protocol B7451036

	Placebo	PF-04965842 100mg QD	PF-04965842 200mg QD
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.

有効性のその他の副次評価項目

（多重性調整を実施していない）有効性のその他の副次評価項目の結果からは，主要評価項目および重要な副次評価項目と同様の傾向が認められた。すべての副次評価項目で，多重性調整は実施していないものの，アブロシチニブ両用量群の有効性はプラセボ群よりも統計的に有意に高かった。

PP-NRS：

第 2～15 日および第 8 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群および 100 mg QD 群でいずれもプラセボ群よりも数値的に高かったが，幾つかの時点では統計的な有意差が認められなかった。

カプラン・マイヤー法により最初の PP-NRS4 達成までの時間を推定した結果，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群でプラセボ群よりも統計的に有意に短かった（それぞれ $p = 0.0159$ および $p = 0.0003$）。

PP-NRS スコアのベースライン時からの変化率の最小二乗平均（least square mean：LSM）の絶対値は，第 2 日（アブロシチニブ 200 mg QD 群とプラセボ群の比較），第 5 日および第 7 日（アブロシチニブ両用量群とプラセボ群の比較）以外のすべての時点で，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の両群でプラセボ群よりも統計的に有意に改善（増加）した。

IGA：

第 4 週時および第 8 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統計的に有意に高かった。第 2 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 200 mg QD 群でのみ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 8 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 200 mg QD 群でアブロシチニブ 100 mg QD 群よりも高かった。

EASI：

第 2，4 および 8 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統計的に有意に高かった。

EASI スコアのベースライン時からの変化率の LSM の絶対値は，すべての時点（第 2，4，8 および 12 週時）で，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大きかった。

すべての時点（第 2，4，8 および 12 週時）で，EASI-50 および EASI-90 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 2 週時に EASI-100 を達成した被験者は，アブロシチニブ 100 mg QD 群の 1 例のみであり，プラセボ群またはアブロシチニブ 200 mg QD 群では認められなかった。第 4 週時および第 8 週時に EASI-100 を達成した被験者の割合は, アブロシチニブ 200 mg QD 群でプラセボ群よりも統計的に有意に高かった。

%BSA：

第 2 週という早期から%BSA 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減少し，第 4，8 および 12 週時でもプラセボ群との有意差が持続した［mixed effect model for repeated measures（MMRM）による解析で，変化量の比較で $p \leq 0.0001$，変化率の比較で $p \leq 0.0002$］。

第 12 週時のアブロシチニブ 200 mg QD 群以外では, %BSA が 5%未満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（$p < 0.05$）。

SCORAD：

SCORAD50 を達成した被験者の割合は, 第 2 週という早期から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く（$p \leq 0.0089$），第 12 週時までのすべての時点でプラセボ群との有意差が持続した。

SCORAD75 を達成した被験者の割合は, 第 2 週という早期から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く（$p \leq 0.0242$）, 第 8 週時のアブロシチニブ 100 mg QD 群以外では, 第 12 週時までのすべての時点でプラセボ群との有意差が持続した。

MMRM による解析に基づき，第 2 週時から SCORAD 総スコア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減少し（アブロシチニブ両用量群で $p < 0.0001$），SCORAD 総スコアのベースライン時からの変化率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統計

的に有意に大きく（$p \leq 0.0003$），プラセボ群との有意差は第 12 週時までのすべての時点で持続した。

SCORAD（不眠）視覚的アナログ尺度（visual analogue scale：VAS）のベースライン時からの変化量は，第 2 週時から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減少し，プラセボ群との有意差は第 12 週時までのすべての時点で持続した。

ステロイド休薬日数：

ステロイドを使用しなかった第 12 週時までの日数の LSM は，アブロシチニブ 200 mg QD 群でプラセボ群よりも統計的に有意に長かった（$p = 0.0176$）。

患者報告アウトカムの評価項目

CDLQI：

第 2，4，8 および 12 週時の CDLQI 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統計的に有意に改善（減少）した。

アブロシチニブ 100 mg QD 群とプラセボ群の間では，第 8 週時および第 12 週時に CDLQI スコアがベースライン時から 2.5 ポイント以上改善した被験者の割合に統計的な有意差が認められた。

HADS：

第 2, 4, 8 および 12 週時の HADS 不安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 には，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な改善（スコアの減少）は認められなかった。

第 2，4，8 および 12 週時の HADS 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 には，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な改善（スコアの減少）は認められなかった。

POEM：

第 2，4，8 および 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統計的に有意に改善（減少）した（$p < 0.0001$）。

DFI 質問票：

第 12 週時の DFI 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 200 mg QD 群でプラセボ群よりも統計的に有意に改善（減少）した。

PtGA：

PtGA スコアのベースライン時からの変化量の LSM は，第 2 週時から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改善（減少）し，プラセボ群との有意差は第 12 週時まで持続した。

PtGA が「消失」または「ほぼ消失」と判定され，かつベースライン時から 2 段階以上の改善を達成した被験者の割合は，第 4 週時から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く，プラセボ群との有意差は第 12 週時まで持続した。

EQ-5D-Y：

EQ-5D-Y 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 200 mg QD 群では第 2，4，8 および 12 週時に，アブロシチニブ 100 mg QD 群では第 8 週時に，プラセボ群よりも統計的に有意に改善（増加）した。

Peds-FACIT-F：

第 12 週時の Peds-FACIT-F のベースライン時からの変化量の LSM には，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な改善は認められなかった。

探索的評価項目[a]

ベースライン時に夜間のかゆみの評価尺度（重症度）が 4 ポイント以上であり，第 2，4，8 および 12 週時に夜間のかゆみの評価尺度（重症度）のベースライン時から 4 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 200 mg QD 群でプラセボ群よりも統計的に有意に高かった。

夜間のかゆみの評価尺度（重症度）のベースライン時から 4 ポイント以上の改善を最初に達成するまでの時間は，アブロシチニブ 200 mg QD 群でプラセボ群よりも統計的に有意に短かった。

21.2.4. 安全性の結果

21.2.4.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 21-7 に示した。

Table 21-7. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities, Safety Analysis Set), Protocol B7451036

Number (%) of Subjects	Placebo n (%)	PF-04965842 100mg QD n (%)	PF-04965842 200mg QD n (%)
Subjects evaluable for adverse events	96	95	94
Number of adverse events	100	135	132
Subjects with adverse events	50 (52.1)	54 (56.8)	59 (62.8)
Subjects with serious adverse events	2 (2.1)	0	1 (1.1)
Subjects with severe adverse events	2 (2.1)	0	2 (2.1)

[a] 治験総括報告書本文 13.2 項から補足

Table 21-7. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities, Safety Analysis Set), Protocol B7451036

Number (%) of Subjects	Placebo n (%)	PF-04965842 100mg QD n (%)	PF-04965842 200mg QD n (%)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	2 (2.1)	1 (1.1)	2 (2.1)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study [2]	0	0	0
Subjects with temporary discontinuation from study drug due to adverse events	4 (4.2)	4 (4.2)	4 (4.3)

Included data up to 28 days after last dose of study.
Except for the number of adverse events subjects were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
[1] Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study
[2] Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from Study
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13MAY2020 (01:35) Source Data: adae Output
File: ./nda1_cdisc/B7451036/adae_s010 Date of Generation: 20MAY2020 (01:33)
Table 14.3.1.2.1.1 is for Pfizer internal use and added information from Errata

有害事象の発現頻度は，アブロシチニブ 200 mg QD 群（62.8%）でアブロシチニブ 100 mg QD 群（56.8%）およびプラセボ群（52.1%）よりも高かった。

重度の有害事象の発現頻度は低く，すべての投与群間で同様であった。

本治験では，重篤な感染症，肺塞栓症，悪性腫瘍，主要な心血管系有害事象（major adverse cardiovascular event：MACE）または静脈血栓塞栓イベントは報告されなかった。

最も多く報告された器官別大分類は感染症および寄生虫症であり，その発現頻度はアブロシチニブ 200 mg QD 群（36.2%）および 100 mg QD 群（35.8%）でプラセボ群（31.3%）よりもわずかに高かった。

悪心および単純ヘルペス感染の発現頻度はアブロシチニブ群でプラセボ群よりも高かった。
Tier-1 事象である帯状疱疹はアブロシチニブ 100 mg QD 群の 1 例でのみ報告され，重症度は軽度であった。

21.2.4.2. 死亡

本治験では死亡は報告されなかった。

21.2.4.3. 重篤な有害事象[a]

3 例が重篤な有害事象を報告し，その内訳はプラセボ群の 2 例およびアブロシチニブ 200 mg QD 群の 1 例であった（Table 21-8）。

重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。重篤な有害事象の一覧に関する情報は，M2.7.4.2.1.3.1 に示した。

Table 21-8. Incidence of Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities, Safety Analysis Set) Reporting period: Cumulative Through - Cut off date 28May2020, Protocol B7451036

Number of Subjects Evaluable for Adverse Events		Placebo (N=96)	PF-04965842 100mg QD (N=95)	PF-04965842 200mg QD (N=94)
Number (%) of Subjects with Serious Adverse Events [1]: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	1 (1.1)
Anxiety	不安	0	0	1 (1.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (2.1)	0	0
Angioedema	血管浮腫	1 (1.0)	0	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (1.0)	0	0
Total preferred term events [2]		2	0	1
Total Number of Cases [3]		2	0	1
Total Number of Subjects with Serious Adverse Events [4]		2	0	1
Total Number of Subjects with Serious Adverse Events [5]		3		

Source：総括報告書本文 Table 25
Included data up to 28 days after last dose of study.
A case was a single event or a series of related events not separated in time occurring in a single subject.
[1] SAEs were counted at MedDRA preferred term/Treatment group with each individual SAE counted only once per subject per treatment group
[2] Total number of events per subject per Treatment group
[3] Number of cases that started in the Treatment group
[4] Total number of subjects having an event that started in the Treatment group
[5] Overall count of subjects that had a Serious adverse Event in any Treatment group
Source of Actual treatment Group was INFORM. Source of SAE was SDW (Safety Data Warehouse). MedDRA v.23.0J coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28MAY2020 (22:09) Source Data: adsaec Output File: ./nda1_cdisc/B7451036/adsae_s001 Date of Generation: 28MAY2020 (23:28)
Table 14.3.2.3 is for Pfizer internal use.

[a] 総括報告書本文 12.3.1.2 項から補足

21.2.4.4. 有害事象による投与中止

治験中止または治験薬投与の一時中止に至った有害事象の発現頻度は低く，すべての投与群間で同様であった。

21.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

アブロシチニブ群で血小板数が用量依存的に減少して第 4 週で最小値となった以外，臨床的に意味のある血液学的パラメータの変化は認められず，大部分の被験者の血液学的検査値は基準値の範囲内であった。

ヘモグロビン値，リンパ球数および好中球数に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

治験実施計画書に規定した中止基準に基づき，血小板減少またはリンパ球減少のために治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

本治験では，総コレステロールおよび低比重リポタンパク（low-density lipoprotein：LDL）コレステロール（第 4 週以降に定常状態に達した）の臨床的に意味のある増加は認められなかった。いずれの投与群でも，第 4 週時または第 12 週時の LDL/高比重リポタンパク（high-density lipoprotein：HDL）比に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

アブロシチニブ群では，プラセボ群と比較してクレアチンキナーゼが用量依存的に増加した。横紋筋融解症は報告されなかった。

アブロシチニブ群では，バイタルサインおよび心電図データに臨床的に意味のある変化または傾向は認められなかった。予測できない臨床検査値異常は報告されなかった。

免疫原性サブスタディに参加した被験者は，治験薬 8 週間の投与後に Tdap ワクチンの接種を受け，その後さらに治験薬 4 週間の投与を受けた。免疫原性サブスタディに参加したすべての被験者（アブロシチニブ 100 mg QD 群，200 mg QD 群およびプラセボ群でそれぞれ 10 例，9 例および 6 例）が 12 週間の投与を完了した。アブロシチニブ群では，百日咳トキソイドおよび破傷風トキソイドに対する IgG 抗体濃度の上昇倍数が 4 倍を上回った。アブロシチニブ群とプラセボ群の間では，Tdap ワクチンに対する免疫原性に明らかな差は認められなかった。

21.3. 結論

有効性

主要評価項目

- 2 つの主要評価項目である第 12 週時の IGA 改善達成および EASI-75 達成の両方に対する治験の目的が達成され，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群のプラセボ群に対する優越性が示された。
    - IGA 改善および 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統計的に有意に高かった。
    - IGA 改善達成および EASI-75 達成に関する感度分析の結果は，主要解析の結果と合致した。

- IGA 改善達成および EASI-75 達成とも，治療効果は部分集団間で同様であった。

重要な副次評価項目

- アブロシチニブ 200 mg QD 群では，第 2，4 および 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も統計的に有意に高かった。
- アブロシチニブ 100 mg QD 群では，第 2 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合はプラセボ群よりも統計的に有意に高かったが，第 4 週時には統計的な有意差は認められなかった。
- 多重性調整を実施した結果，アブロシチニブ 100 mg QD 群とプラセボ群の間での第 12 週時の PP-NRS4 の比較の仮説検定，また，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群の間での第 12 週時の PSAAD スコアのベースライン時からの変化量の比較の仮説検定に進むことが出来なかったことから，統計的な有意差は認められないと判断した。

その他の副次評価項目

有効性のその他の副次評価項目（IGA，EASI，PP-NRS，BSA，SCORAD およびステロイド休薬日数）では，アブロシチニブ群でプラセボ群よりも高い有効性が認められ，特にアブロシチニブ 200 mg QD 群でそれが顕著であった。

PP-NRS

- 第 2～15 日および第 8 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群および 100 mg QD 群でいずれもプラセボ群よりも数値的に高かった。
- 最初の PP-NRS4 達成までの時間を推定した結果，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群でプラセボ群よりも統計的に有意に短かった（それぞれ $p = 0.0159$ および $p = 0.0003$）。
- PP-NRS スコアのベースライン時からの変化率の LSM の絶対値は，第 2 日（アブロシチニブ 200 mg QD 群とプラセボ群の比較），第 5 日および第 7 日（アブロシチニブ両用量群とプラセボ群の比較）以外のすべての時点で，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の両群でプラセボ群よりも統計的に有意に改善（増加）した。

IGA

- 第 4 週時および第 8 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統計的に有意に高かった。第 2 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 200 mg QD 群でのみ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 8 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 200 mg QD 群でアブロシチニブ 100 mg QD 群よりも高かった。

EASI

- すべての時点（第 2，4，8 および 12 週時）で，EASI-50，EASI-75 および EASI-90 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。

- EASI スコアのベースライン時からの変化率の LSM の絶対値は，すべての時点（第 2，4，8 および 12 週時）で，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大きかった。

- 第 4 週時および第 8 週時に EASI-100 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群でプラセボ群よりも統計的に有意に高かった。

%BSA

- 第 2 週という早期から%BSA 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減少し，第 4，8 および 12 週時でもプラセボ群との有意差が持続した。

- 第 12 週時のアブロシチニブ 200 mg QD 群以外では，%BSA が 5%未満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。

SCORAD

- SCORAD50 を達成した被験者の割合は，第 2 週という早期から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く，第 12 週時までのすべての時点でプラセボ群との有意差が持続した。

- SCORAD75 を達成した被験者の割合は，第 2 週という早期から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く，第 8 週時のアブロシチニブ 100 mg QD 群以外では，第 12 週時までのすべての時点でプラセボ群との有意差が持続した。

- 第 2 週時から SCORAD 総スコア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大きく減少し，SCORAD 総スコアのベースライン時からの変化率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統計的に有意に大きく，プラセボ群との有意差は第 12 週時までのすべての時点で持続した。

- SCORAD（不眠）VAS のベースライン時からの変化量は，第 2 週時から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減少し，プラセボ群との有意差は第 12 週時までのすべての時点で持続した。

ステロイド休薬日数

- ステロイドを使用しなかった第 12 週時までの日数は，アブロシチニブ 200 mg QD 群でプラセボ群よりも統計的に有意に長かった。

患者報告アウトカム

いずれのアブロシチニブ投与群も，HADS および Peds-FACIT-F 以外の大部分の PRO 評価項目（CDLQI，POEM，DFI，PtGA および EQ-5D-Y）でプラセボ群よりも改善し，プラセボ群に対して良好な有効性が認められた。

- CDLQI：第 2，4，8 および 12 週時の CDLQI スコアのベースライン時からの変化量は，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改善（減少）した。アブロシチニブ

100 mg QD 群とプラセボ群の間では，第 8 週時および第 12 週時に CDLQI スコアがベースライン時から 2.5 ポイント以上改善した被験者の割合に統計的な有意差が認められた。

- HADS：第 2，4，8 および 12 週時の 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には，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも改善（スコアの減少）は認められなかった。

- POEM：第 2，4，8 および 12 週時の POEM スコアのベースライン時からの変化量は，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（減少）に改善した。

- DFI 質問票：第 12 週時の DFI スコア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 群でプラセボ群よりも統計的に有意に改善した（DFI スコアはベースライン時よりも減少した）。

- PtGA：PtGA スコアのベースライン時からの変化量は，第 2 週時から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改善（減少）し，プラセボ群との有意差は第 12 週時まで持続した。

- 第 2，4，8 および 12 週時の EQ-5D-Y スコア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 群でプラセボ群よりも改善（増加）した。

- Peds-FACIT-F：第 12 週時の Peds-FACIT-F のベースライン時からの変化量には，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な改善は認められなかった。

探索的評価項目[a]

- ベースライン時に夜間のかゆみの評価尺度（重症度）が 4 ポイント以上であり，第 2，4，8 および 12 週時に夜間のかゆみの評価尺度（重症度）のベースライン時から 4 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 200 mg QD 群でプラセボ群よりも統計的に有意に高かった。

- 夜間のかゆみの評価尺度（重症度）のベースライン時から 4 ポイント以上の改善を最初に達成するまでの時間は，アブロシチニブ 200 mg QD 群でプラセボ群よりも統計的に有意に短かった。

薬物動態

- 投与前 2 時間（第 8 週）および投与後 2 時間（第 12 週）に観察された血漿中アブロシチニブ濃度の中央値は，アブロシチニブ 200 mg QD 群と 100 mg QD 群の用量比（2 倍）とほぼ同様の比率で増加した。

[a] 総括報告書本文 13.2 項から補足

安全性

- アブロシチニブは良好な忍容性を示し，観察された事象は，他のアブロシチニブ試験で認められたものと一致していた。
- 有害事象の発現頻度はアブロシチニブ群でプラセボ群よりも高かったが，重篤な有害事象，重度の有害事象および治験中止に至った有害事象の発現頻度は低く，すべての投与群間で同様であった。
- 本治験では重篤な感染症は報告されなかった。
- すべての投与群で最も多く報告された器官別大分類は感染症および寄生虫症であった。
- 悪心および単純ヘルペス感染の発現頻度はアブロシチニブ群でプラセボ群よりも高かった。帯状疱疹はアブロシチニブ 100 mg QD 群で 1 件のみ報告された。
- 本治験では MACE は認められなかった。
- 本治験では死亡または静脈血栓塞栓イベントは報告されなかった。
- 治験実施計画書に規定した中止基準に基づき，血小板減少症またはリンパ球減少症のために治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。
- アブロシチニブ群で血小板数が用量依存的に減少して第 4 週で最小値となった。大部分の被験者の血液学的検査値は基準値の範囲内であった。
- ヘモグロビン値，リンパ球数および好中球数に臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 総コレステロールおよび LDL コレステロール（第 4 週以降に定常状態に達した）の臨床的に意味のある増加は認められなかった。アブロシチニブ両用量群では第 12 週まで LDL/HDL 比の変化は認められなかった。
- クレアチンキナーゼの用量依存的な増加が認められた。横紋筋融解症は報告されなかった。
- 心電図またはバイタルサインの変化で懸念となるものは報告されなかった。予測できない臨床検査値異常は認められなかった。
- 本治験では特異的な安全性シグナルは検出されなかった。

免疫原性サブスタディ

- アブロシチニブ群とプラセボ群の間では，Tdap ワクチンに対する免疫原性に明らかな差は認められなかった。アブロシチニブ群では，百日咳トキソイドおよび破傷風トキソイドに対する IgG 抗体濃度の上昇倍数が 4 倍を上回った。被験者数が少ないため，臨床的に意味のある結論を下すことはできない。

21.4. 付録

Table 21-9. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451036

		Placebo (N=96)		PF-04965842 100mg QD (N=95)		PF-04965842 200mg QD (N=94)	
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	3	(3.1)	2	(2.1)	1	(1.1)
Anaemia	貧血	0		1	(1.1)	0	
Eosinophilia	好酸球増加症	2	(2.1)	0		0	
Erythropenia	赤血球減少症	1	(1.0)	0		0	
Lymphadenopathy	リンパ節症	0		1	(1.1)	0	
Thrombocytopenia	血小板減少症	0		0		1	(1.1)
Cardiac Disorders	心臓障害	1	(1.0)	0		1	(1.1)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	1	(1.0)	0		0	
Palpitations	動悸	0		0		1	(1.1)
Endocrine Disorders	内分泌障害	1	(1.0)	0		0	
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	1	(1.0)	0		0	
Eye Disorders	眼障害	1	(1.0)	1	(1.1)	0	
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1	(1.0)	0		0	
Eye pain	眼痛	0		1	(1.1)	0	
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	0		1	(1.1)	0	
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	8	(8.3)	17	(17.9)	22	(23.4)
Abdominal distension	腹部膨満	0		1	(1.1)	0	
Abdominal pain	腹痛	1	(1.0)	1	(1.1)	3	(3.2)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0		0		4	(4.3)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0		1	(1.1)	0	
Cheilosis	口唇症	0		1	(1.1)	0	
Chronic gastritis	慢性胃炎	1	(1.0)	0		0	
Diarrhoea	下痢	0		2	(2.1)	1	(1.1)
Enteritis	小腸炎	0		1	(1.1)	0	

Table 21-9. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451036

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=96)		PF-04965842 100mg QD (N=95)		PF-04965842 200mg QD (N=94)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Flatulence	鼓腸	1	(1.0)	0		0	
Gastritis	胃炎	0		1	(1.1)	0	
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0		0		1	(1.1)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0		1	(1.1)	0	
Lip swelling	口唇腫脹	2	(2.1)	0		0	
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0		0		1	(1.1)
Nausea	悪心	1	(1.0)	7	(7.4)	17	(18.1)
Tongue ulceration	舌潰瘍	1	(1.0)	0		0	
Toothache	歯痛	1	(1.0)	0		0	
Vomiting	嘔吐	0		4	(4.2)	5	(5.3)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6	(6.3)	6	(6.3)	2	(2.1)
Asthenia	無力症	1	(1.0)	0		1	(1.1)
Cyst	嚢胞	0		1	(1.1)	0	
Fatigue	疲労	1	(1.0)	2	(2.1)	0	
Pyrexia	発熱	4	(4.2)	3	(3.2)	1	(1.1)
Immune System Disorders	免疫系障害	0		1	(1.1)	1	(1.1)
Cockroach allergy	ゴキブリアレルギー	0		0		1	(1.1)
Food allergy	食物アレルギー	0		1	(1.1)	0	
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	30	(31.3)	34	(35.8)	34	(36.2)
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	1	(1.0)	0		1	(1.1)
Acne pustular	膿疱性ざ瘡	1	(1.0)	0		0	
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	0		0		1	(1.1)
Bronchitis	気管支炎	1	(1.0)	0		1	(1.1)
Conjunctivitis	結膜炎	1	(1.0)	0		0	
Eczema infected	感染性湿疹	0		1	(1.1)	0	

Table 21-9. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451036

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=96)		PF-04965842 100mg QD (N=95)		PF-04965842 200mg QD (N=94)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye infection staphylococcal	ブドウ球菌性眼感染	1	(1.0)	0		0	
Folliculitis	毛包炎	1	(1.0)	7	(7.4)	2	(2.1)
Gastroenteritis	胃腸炎	1	(1.0)	2	(2.1)	2	(2.1)
Gastrointestinal infection	消化管感染	0		1	(1.1)	0	
Herpes simplex	単純ヘルペス	0		0		1	(1.1)
Herpes zoster	帯状疱疹	0		1	(1.1)	0	
Hordeolum	麦粒腫	0		2	(2.1)	0	
Impetigo	膿痂疹	1	(1.0)	0		0	
Influenza	インフルエンザ	1	(1.0)	4	(4.2)	2	(2.1)
Kaposi's varicelliform eruption	カポジ水痘様発疹	0		1	(1.1)	0	
Laryngitis	喉頭炎	0		1	(1.1)	0	
Nasopharyngitis	上咽頭炎	9	(9.4)	8	(8.4)	8	(8.5)
Ophthalmic herpes simplex	眼部単純ヘルペス	0		0		1	(1.1)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0		1	(1.1)	2	(2.1)
Otitis externa	外耳炎	0		0		1	(1.1)
Otitis media	中耳炎	1	(1.0)	1	(1.1)	0	
Pharyngitis	咽頭炎	3	(3.1)	5	(5.3)	3	(3.2)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	2	(2.1)	0		0	
Pustules	膿疱	1	(1.0)	0		0	
Respiratory tract infection	気道感染	0		0		1	(1.1)
Rhinitis	鼻炎	0		1	(1.1)	1	(1.1)
Sinusitis	副鼻腔炎	0		0		3	(3.2)
Skin infection	皮膚感染	1	(1.0)	1	(1.1)	1	(1.1)
Tonsillitis	扁桃炎	0		1	(1.1)	1	(1.1)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	10	(10.4)	9	(9.5)	10	(10.6)
Urinary tract infection	尿路感染	1	(1.0)	0		0	

Table 21-9. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451036

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=96)		PF-04965842 100mg QD (N=95)		PF-04965842 200mg QD (N=94)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vaginal infection	腟感染	1	(1.0)	0		0	
Viral infection	ウイルス感染	0		1	(1.1)	1	(1.1)
Wound abscess	創部膿瘍	1	(1.0)	0		0	
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害，中毒および処置合併症	2	(2.1)	3	(3.2)	2	(2.1)
Contusion	挫傷	0		2	(2.1)	0	
Hand fracture	手骨折	0		1	(1.1)	0	
Ligament sprain	靭帯捻挫	1	(1.0)	0		1	(1.1)
Limb injury	四肢損傷	1	(1.0)	0		1	(1.1)
Investigations	臨床検査	4	(4.2)	8	(8.4)	9	(9.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(1.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		1	(1.1)	1	(1.1)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(1.1)	0	
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		4	(4.2)	4	(4.3)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0		1	(1.1)	0	
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0		1	(1.1)	2	(2.1)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	2	(2.1)	1	(1.1)	0	
Blood urine present	尿中血陽性	0		1	(1.1)	0	
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	0		0		1	(1.1)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0		0		2	(2.1)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0		1	(1.1)	0	
Monocyte count decreased	単球数減少	0		1	(1.1)	1	(1.1)
Platelet count increased	血小板数増加	0		1	(1.1)	0	

Table 21-9. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451036

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=96)		PF-04965842 100mg QD (N=95)		PF-04965842 200mg QD (N=94)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Protein total increased	総蛋白増加	0		0		1	(1.1)
Protein urine	尿蛋白	2	(2.1)	1	(1.1)	0	
Protein urine present	尿中蛋白陽性	0		1	(1.1)	0	
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	0		0		1	(1.1)
Urine leukocyte esterase positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	0		1	(1.1)	0	
Weight increased	体重増加	1	(1.0)	1	(1.1)	0	
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	0		1	(1.1)	0	
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	0		3	(3.2)	3	(3.2)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0		1	(1.1)	1	(1.1)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0		1	(1.1)	0	
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0		1	(1.1)	1	(1.1)
Metabolic syndrome	代謝症候群	0		0		1	(1.1)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	2	(2.1)	1	(1.1)	0	
Arthralgia	関節痛	1	(1.0)	1	(1.1)	0	
Costochondritis	肋軟骨炎	1	(1.0)	0		0	
Nervous System Disorders	神経系障害	9	(9.4)	5	(5.3)	14	(14.9)
Dizziness	浮動性めまい	1	(1.0)	0		6	(6.4)
Headache	頭痛	7	(7.3)	5	(5.3)	8	(8.5)
Orthostatic intolerance	起立不耐性	0		0		1	(1.1)
Somnolence	傾眠	2	(2.1)	0		2	(2.1)
Product Issues	製品の問題	0		1	(1.1)	0	
Device breakage	医療機器破損	0		1	(1.1)	0	
Psychiatric Disorders	精神障害	2	(2.1)	1	(1.1)	2	(2.1)
Anxiety	不安	1	(1.0)	0		1	(1.1)
Insomnia	不眠症	1	(1.0)	0		0	

Table 21-9. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451036

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=96)		PF-04965842 100mg QD (N=95)		PF-04965842 200mg QD (N=94)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Obsessive-compulsive disorder	強迫性障害	0		1	(1.1)	0	
Sleep disorder	睡眠障害	0		0		1	(1.1)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	3	(3.1)	0		0	
Breast hyperplasia	乳房過形成	1	(1.0)	0		0	
Dysmenorrhoea	月経困難症	1	(1.0)	0		0	
Premenstrual syndrome	月経前症候群	1	(1.0)	0		0	
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	7	(7.3)	5	(5.3)	4	(4.3)
Asthma	喘息	2	(2.1)	1	(1.1)	1	(1.1)
Cough	咳嗽	2	(2.1)	4	(4.2)	1	(1.1)
Dyspnoea	呼吸困難	1	(1.0)	0		0	
Epistaxis	鼻出血	1	(1.0)	0		0	
Nasal congestion	鼻閉	0		1	(1.1)	1	(1.1)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0		1	(1.1)	0	
Respiratory tract congestion	気道うっ血	0		0		1	(1.1)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0		1	(1.1)	0	
Rhinorrhoea	鼻漏	3	(3.1)	1	(1.1)	0	
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	0		1	(1.1)	0	
Wheezing	喘鳴	1	(1.0)	0		0	
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	7	(7.3)	12	(12.6)	9	(9.6)
Acne	ざ瘡	1	(1.0)	3	(3.2)	5	(5.3)
Alopecia	脱毛症	0		1	(1.1)	1	(1.1)
Alopecia areata	円形脱毛症	1	(1.0)	0		0	
Angioedema	血管浮腫	1	1.0)	0		0	
Blister	水疱	0		1	(1.1)	0	
Dermatitis	皮膚炎	0		1	(1.1)	0	

Table 21-9. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set, Protocol B7451036

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=96)		PF-04965842 100mg QD (N=95)		PF-04965842 200mg QD (N=94)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0		0		1	(1.1)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	3	(3.1)	2	(2.1)	1	(1.1)
Erythema	紅斑	0		0		1	(1.1)
Hyperhidrosis	多汗症	0		1	(1.1)	0	
Milia	稗粒腫	0		1	(1.1)	0	
Onycholysis	爪甲剥離症	0		1	(1.1)	0	
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0		1	(1.1)	0	
Solar dermatitis	日光皮膚炎	0		1	(1.1)	0	
Urticaria	蕁麻疹	1	(1.0)	1	(1.1)	1	(1.1)

Source：総括報告書 Table 14.3.1.2.3.1，Errata
Included data up to 28 days after last dose of study.
[1] If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence was counted. Subjects were counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities had been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity was summarized. Missing baseline severities were imputed as mild. Maximum severity at any dictionary level was calculated after the report subset criteria was applied.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13MAY2020 (01:35) Source Data: adae Output File: ./nda1_cdisc/B7451036/adae_s041 Date of Generation: 20MAY2020 (01:36)

Table 21-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7451036

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=96)		PF-04965842 100mg QD (N=95)		PF-04965842 200mg QD (N=94)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	1	(1.0)	1	(1.1)	1	(1.1)
Anaemia	貧血	0		1	(1.1)	0	
Eosinophilia	好酸球増加症	1	(1.0)	0		0	
Thrombocytopenia	血小板減少症	0		0		1	(1.1)
Cardiac Disorders	心臓障害	0		0		1	(1.1)
Palpitations	動悸	0		0		1	(1.1)
Endocrine Disorders	内分泌障害	1	(1.0)	0		0	
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	1	(1.0)	0		0	
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	1	(1.0)	7	(7.4)	18	(19.1)
Abdominal distension	腹部膨満	0		1	(1.1)	0	
Abdominal pain	腹痛	0		0		1	(1.1)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0		0		3	(3.2)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0		0		1	(1.1)
Nausea	悪心	1	(1.0)	5	(5.3)	15	(16.0)
Vomiting	嘔吐	0		1	(1.1)	5	(5.3)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2	(2.1)	0		1	(1.1)
Asthenia	無力症	0		0		1	(1.1)
Fatigue	疲労	1	(1.0)	0		0	
Pyrexia	発熱	1	(1.0)	0		0	
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	5	(5.2)	10	(10.5)	11	(11.7)
Folliculitis	毛包炎	1	(1.0)	3	(3.2)	1	(1.1)
Gastroenteritis	胃腸炎	0		0		1	(1.1)
Herpes simplex	単純ヘルペス	0		0		1	(1.1)
Herpes zoster	帯状疱疹	0		1	(1.1)	0	
Impetigo	膿痂疹	1	(1.0)	0		0	

Table 21-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7451036

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=96)		PF-04965842 100mg QD (N=95)		PF-04965842 200mg QD (N=94)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Influenza	インフルエンザ	0		2	(2.1)	0	
Kaposi's varicelliform eruption	カポジ水痘様発疹	0		1	(1.1)	0	
Nasopharyngitis	上咽頭炎	2	(2.1)	0		2	(2.1)
Ophthalmic herpes simplex	眼部単純ヘルペス	0		0		1	(1.1)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0		1	(1.1)	1	(1.1)
Pharyngitis	咽頭炎	0		1	(1.1)	0	
Respiratory tract infection	気道感染	0		0		1	(1.1)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0		2	(2.1)	4	(4.3)
Urinary tract infection	尿路感染	1	(1.0)	0		0	
Investigations	臨床検査	2	(2.1)	3	(3.2)	6	(6.4)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		2	(2.1)	2	(2.1)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		2	(2.1)
Blood urine present	尿中血陽性	0		1	(1.1)	0	
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	0		0		1	(1.1)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0		0		2	(2.1)
Monocyte count decreased	単球数減少	0		0		1	(1.1)
Platelet count increased	血小板数増加	0		1	(1.1)	0	
Protein urine	尿蛋白	1	(1.0)	0		0	
Protein urine present	尿中蛋白陽性	0		1	(1.1)	0	
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	0		0		1	(1.1)
Urine leukocyte esterase positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	0		1	(1.1)	0	
Weight increased	体重増加	1	(1.0)	1	(1.1)	0	
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	0		1	(1.1)	0	
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	0		1	(1.1)	0	
Hyperlipidaemia	高脂血症	0		1	(1.1)	0	

Table 21-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7451036

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Placebo (N=96)		PF-04965842 100mg QD (N=95)		PF-04965842 200mg QD (N=94)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous System Disorders	神経系障害	5	(5.2)	2	(2.1)	11	(11.7)
Dizziness	浮動性めまい	1	(1.0)	0		6	(6.4)
Headache	頭痛	3	(3.1)	2	(2.1)	6	(6.4)
Somnolence	傾眠	2	(2.1)	0		2	(2.1)
Psychiatric Disorders	精神障害	0		0		1	(1.1)
Sleep disorder	睡眠障害	0		0		1	(1.1)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	0		1	(1.1)	1	(1.1)
Asthma	喘息	0		0		1	(1.1)
Cough	咳嗽	0		1	(1.1)	0	
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0		1	(1.1)	0	
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	1	(1.0)	5	(5.3)	6	(6.4)
Acne	ざ瘡	0		2	(2.1)	3	(3.2)
Alopecia	脱毛症	0		1	(1.1)	1	(1.1)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0		0		1	(1.1)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1	(1.0)	0		0	
Erythema	紅斑	0		0		1	(1.1)
Hyperhidrosis	多汗症	0		1	(1.1)	0	
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0		1	(1.1)	0	
Urticaria	蕁麻疹	0		1	(1.1)	0	

Table 21-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7451036

	Placebo (N=96)		PF-04965842 100mg QD (N=95)		PF-04965842 200mg QD (N=94)	
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**

Source： Table 14.3.1.3.4
Included data up to 28 days after last dose of study.
[1] If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence was counted.
Subjects were counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities had been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity was summarized. Missing baseline severities were imputed as mild. Maximum Severity at any dictionary level was calculated after the report subset criteria was applied.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13MAY2020 (01:35) Source Data: adae Output File: ./nda1_cdisc/B7451036/adae_s043 Date of Generation: 20MAY2020 (23:09)

22. B7451015 試験（5.3.5.2.1，評価資料）

治験の標題：中等症から重症の 12 歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象に，単剤療法時または外用剤併用時のアブロシチニブ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

22.1. 試験概要

治験期間：2018 年 3 月 8 日～継続中（カットオフ日 2020 年 4 月 22 日）

開発段階：第 3 相

22.1.1. 目的

本治験の目的および評価項目を Table 22-1 に示した。

Table 22-1. 治験の目的および評価項目，Protocol B7451015

種類	目的	評価項目
主要評価項目（中間報告書には，2020 年 4 月 22 日までの安全性データを示した。なお，主要な統計解析は試験終了時に実施する）		
安全性	先行するアブロシチニブの第 3 相 AD 試験に参加した成人および青少年患者を対象に単剤療法時または外用剤併用時のアブロシチニブ 100 mg および 200 mg QD の長期安全性を評価する。	有害事象の発現頻度
		重篤な有害事象および中止に至った有害事象の発現頻度
		臨床検査値異常の発現頻度ならびに臨床検査値，心電図測定値およびバイタルサインのベースライン時からの変化量
副次評価項目（中間報告書には，2020 年 4 月 22 日までの安全性データを示した。なお，完全な統計解析は試験終了時に実施する） なお，有効性の評価項目のベースラインは先行試験の第 1 日（投与前）とした。		
有効性	アブロシチニブの長期的な有効性を評価する。	各時点での IGA スコア（5 段階評価）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
		各時点での EASI-50，EASI-75，EASI-90 および EASI-100 達成
		各時点でのそう痒 NRS スコア（重症度）のベースライン時から 4 ポイント以上の改善達成
		AD によるかゆみの頻度のベースライン時からの変化量
		各時点での PtGA のベースライン時からの変化量
		各時点での%BSA のベースライン時からの変化量
		各時点での DLQI または CDLQI のベースライン時からの変化量

Table 22-1. 治験の目的および評価項目，Protocol B7451015

種類	目的	評価項目
		各時点での POEM のベースライン時からの変化量
		各時点での HADS のベースライン時からの変化量
		各時点での EQ-5D-5L または EQ-5D-Y のベースライン時からの変化量
		各時点までのステロイド休薬日数
		各時点での血清中 hsCRP 値

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; %BSA = percentage of body surface area affected by AD; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-50 = ≥50% improvement in the EASI total score from baseline; EASI-75 = ≥75% improvement in the EASI total score from baseline; EASI-90 = ≥90% improvement in the EASI total score from baseline; EASI-100 = 100% improvement in the EASI total score from baseline; EQ-5D-5L = European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale; EQ-5D-Y = European Quality of Life 5-Dimension Youth Scale; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; IGA= Investigator's Global Assessment; NRS = numerical rating scale; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; QD = once daily; PtGA = Patient Global Assessment

22.1.2. 治験デザイン[a]

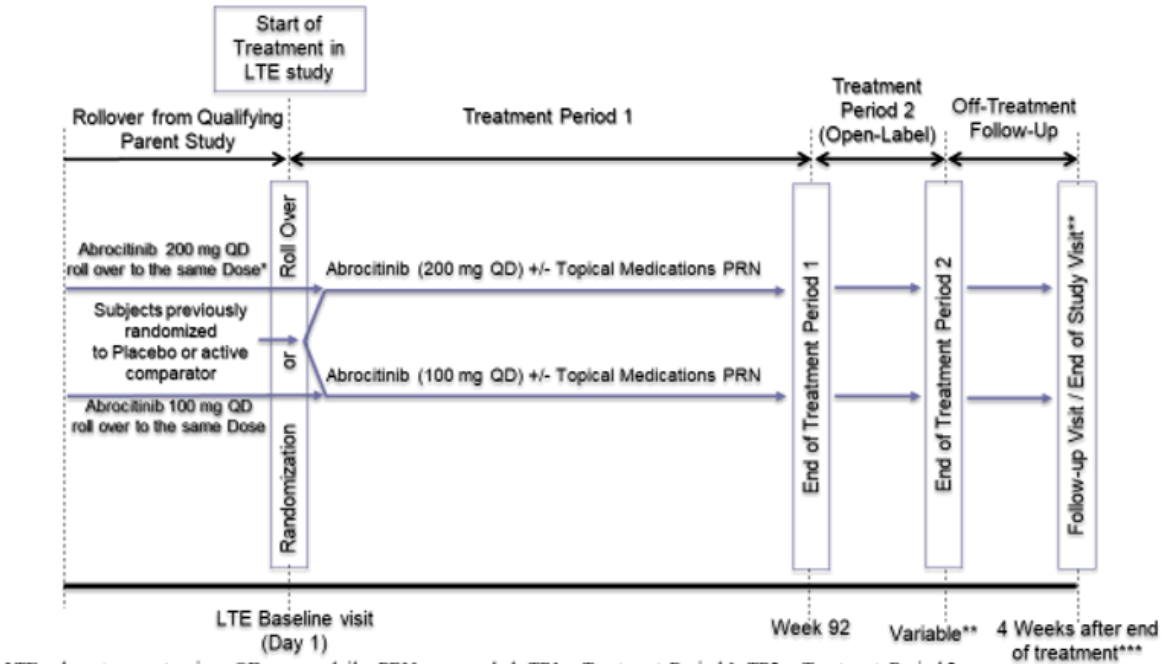
本治験は，中等症から重症の 12 歳以上のアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）患者を対象に，アブロシチニブを投与したときの長期安全性および有効性を評価する多施設共同，長期投与試験である。本治験では，割り付け情報に基づき，200 mg または 100 mg 1 日 1 回（once daily：QD）の用量でアブロシチニブを経口投与した。

先行する第 3 相試験で被験薬であるアブロシチニブ群（アブロシチニブ 200 mg QD 群または 100 mg QD 群）に無作為に割り付けられていた被験者は，盲検を維持したまま本長期投与試験でも同じ用量で投与を継続した。先行する第 3 相試験で実薬対照群またはプラセボ群に無作為に割り付けられていた被験者は，本長期投与試験では二重盲検下で，アブロシチニブ 200 mg QD 群または 100 mg QD 群に無作為に割り付けられた。B7451014 試験の非盲検導入期から直接移行し，アブロシチニブ 200 mg QD 群に割り付けられていた被験者は，本長期継続投与試験でも引き続きアブロシチニブ 200 mg QD を受けた。

本治験のデザインを Figure 22-1 に示す。

[a] 中間報告書 7 項より補足

Figure 22-1. Study Design Schematic, Protocol B7451015



LTE = long-term extension; QD = once daily; PRN = as needed; TP1 = Treatment Period 1; TP2 = Treatment Period 2

* All subjects enrolling from B7451050 will be allocated Abrocitinib 200 mg QD regardless of previous treatment allocation

** Subjects may remain in Open-Label Treatment Period 2 for variable amounts of time, dependent upon the availability of commercial product in their country

*** Following completion or early withdrawal from either Treatment Period 1 or Treatment Period 2, subjects will enter a 4-week off treatment follow-up period concluding with a Follow-up Visit or End of Study Visit as appropriate (see Schedule of Activities for further details)

Source：中間報告書 Figure 1

本中間報告書は，統計解析計画書に規定したとおり，データカットオフ時点（2020 年 4 月 22 日）に基づく長期安全性および有効性解析を示した。治験責任医師および治験チームに対して投与群情報が盲検解除された被験者のデータのみを本報告書に含めた（先行試験である B7451012 試験，B7451013 試験および B7451029 試験から B7451015 試験に移行したすべての被験者，ならびに B7451014 試験の非盲検導入期から B7451015 試験に直接移行した被験者）。進行中の先行試験から B7451015 試験に登録され，投与群の盲検性が維持されていた被験者（B7451036 試験から B7451015 試験に組み入れられた被験者および B7451014 試験の他の投与期間から組み入れられた被験者）のデータは，本報告書には含まれていない。

22.1.3. 診断および主な組み入れ基準[a]

22.1.3.1. 選択基準

選択基準の抜粋を以下に示した。

- 同意取得時点で 12 歳以上かつ先行する第 3 相試験の最低体重の選択基準を満たす（該当する場合）男性または女性被験者。18 歳（または実施国の成人年齢）未満の青少年被験者については，治験依頼者により指示され，かつ実施国の規制当局/保健医療当局により承認されている場合にのみ，本治験に組み入れた。これらの承認が得られていない場合には，18 歳（または実施国の成人年齢）以上の被験者のみを組み入れた。

- 先行する第 3 相試験で全投与期間または B7451014 試験のレスキュー投与期間（該当する場合）を完了した者，または B7451014 試験の非盲検導入期の全期間を完了し，治験実施計画書で規定された第 12 週時の改善基準に合致しなかった者

22.1.3.2. 除外基準

除外基準の抜粋を以下に示した。

- その他の急性または慢性の医学的あるいは精神的状態（直近 1 年以内あるいは現時点での自殺念慮あるいは自殺行動を含む）や臨床検査値異常があり，治験参加や治験薬投与により危険性が増す可能性や治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある被験者，あるいは治験責任医師が本治験への参加を不適切と判断した被験者

- 第-1 日時点で，AD や治療反応性の評価を妨げると考えられる AD 以外の活動炎症性皮膚疾患（乾癬，脂漏性皮膚炎，狼瘡など）を有する者

- 先行する第 3 相試験にて治験薬の投与（または該当する場合はレスキュー投与期間/非盲検導入期間）を早期に中止した，または先行する第 3 相試験中のいずれかの時点で中止基準に抵触した，あるいは先行する第 3 相試験の除外基準に合致する者

- 治験責任医師または治験依頼者の意見により，先行する第 3 相試験で継続している有害事象が安全性上の問題となると判断された者

22.1.4. 用法および用量，投与期間

22.1.4.1. 用法および用量

22.1.2 項参照。

22.1.4.2. 投与期間

22.1.2 項参照。

[a] 中間報告書 9.2 項より補足

22.1.5. 評価項目

22.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

なし。

22.1.5.2. 有効性の評価項目

有効性の評価項目のベースラインは先行試験の第 1 日（投与前）とした。

- 各時点での医師による全般重症度評価（Investigator's Global Assessment：IGA）スコア（5 段階評価）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
- 各時点での Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアのベースライン時からの 50%以上, 75%以上, 90%以上および 100%の改善（それぞれ EASI-50, EASI-75, EASI-90 および EASI-100）達成
- 各時点の Peak Pruritus NRS（PP-NRS）スコアのベースライン時から 4 ポイント以上の改善（PP-NRS4）達成
- 各時点での AD によるかゆみの頻度のベースライン時からの変化量
- 各時点での患者による全般的評価（Patient Global Assessment：PtGA）のベースライン時からの変化量
- 各時点での AD に罹患した面積の体表面積に対する割合（percentage Body Surface Area：%BSA）のベースライン時からの変化量
- 各時点での Dermatology Life Quality Index（DLQI）または Children's DLQI（CDLQI）のベースライン時からの変化量
- 各時点での Patient Oriented Eczema Measure（POEM）のベースライン時からの変化量
- 各時点での Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）のベースライン時からの変化量
- 各時点での，EuroQol Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale（EQ-5D-5L）または EuroQol Quality of Life 5 Dimension Youth Scale（EQ-5D-Y）のベースライン時からの変化量
- 各時点でのステロイド休薬日数
- 各時点での血清中の高感度 C-反応性タンパク（high-sensitivity C-reactive protein：hsCRP）値

22.1.5.3. 安全性の評価項目

- 有害事象の発現頻度
- 重篤な有害事象および中止に至った有害事象の発現頻度

- 臨床検査値異常の発現頻度ならびに臨床検査値，心電図測定値およびバイタルサインのベースライン時からの変化量

22.1.6. 統計解析方法

22.1.6.1. 解析対象集団

最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）：B7451015 試験で 1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義した。

安全性解析対象集団：B7451015 試験で 1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義した。本集団は FAS と一致していた。

22.1.6.2. 統計解析[a]

有効性評価項目のベースラインは，先行する第 3 相試験の第 1 日の投与前または第 1 日以前の利用可能な最終時点のデータと定義した。安全性評価項目の解析のためのベースライン値は先行する第 3 相試験のベースライン値と定義した。

一般に，記述的解析では，二値変数の評価項目について被験者数および割合（%）を示した。連続変数の有効性評価項目の記述的解析について，被験者数，中央値，第 1 四分位数および第 3 四分位数を示した。

報告する 2 つの投与群とは，アブロシチニブ 200 mg QD 群および 100 mg QD 群であった。ステップダウン基準を満たす被験者については，ステップダウン時点で治験薬への曝露期間を打ち切った。したがって，ステップダウン後に収集したデータは要約表に含めなかった。

有効性解析は記述的に行い，正式な仮説検定は行わず，両側 95%信頼区間を報告することとした。

安全性データは，仮説検定を行わず，適切なデータ表，記述統計量およびグラフにより記述的に要約した。

22.2. 試験結果

22.2.1. 被験者の内訳および特性

1592例をスクリーニングし，1591例が治験薬に割り付けられた。なお，そのうち1例は割り付けられたが，治験薬を投与されなかった。治験中止の理由を含む被験者の内訳の要約をTable 22-2に示した。なお，本報告書には治療期2に移行した被験者のデータは含まれていない。

[a] 統計解析計画書3.4項，5.1項および5.2項

Table 22-2. Disposition Events Summary

Number (%) of Subjects	Abrocitinib 100mg QD (N=725) n (%)	Abrocitinib 200mg QD (N=865) n (%)	Total (N=1590) n (%)
Discontinued	147 (20.3)	187 (21.6)	334 (21.0)
Reason for discontinuation			
Adverse Event	38 (5.2)	69 (8.0)	107 (6.7)
Death	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Lack of Efficacy	36 (5.0)	29 (3.4)	65 (4.1)
Lost to Follow-Up	17 (2.3)	11 (1.3)	28 (1.8)
Pregnancy	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
Protocol Deviation	1 (0.1)	10 (1.2)	11 (0.7)
Study Terminated By Sponsor	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
Withdrawal By Subject	49 (6.8)	53 (6.1)	102 (6.4)
Withdrawal By Parent/Guardian	4 (0.6)	8 (0.9)	12 (0.8)
Other	0	5 (0.6)	5 (0.3)
Completed	1 (0.1)	0	1 (<0.1)

Note: Date of cut-off was 22Apr2020. For patients who entered treatment period 2 at the time of cut-off, data after treatment period 1 End of Treatment (EOT) visit date was excluded.
Completed means completed treatment period 1 and not continued in treatment period 2.
One subject was recorded as completed but this was a data entry error present at the time of the datacut; the subject (SSID: 12265006) discontinued the study due to an adverse event.
2 subjects were recorded as 'Study Terminated by Sponsor' but these were data entry errors present at the time of the data cut; these subjects (SSID: 13185005, 13185009) were discontinued from the study due to Protocol Deviation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18MAY2020 (02:45) Source Data: adds Output
File: ./nda1_cdisc/B7451015_iCSR/adds_s001 Date of Generation: 27AUG2020 (05:42)
Table 14.1.1.2 is for Pfizer internal use.

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（Table 22-3）。被験者の年齢の中央値は 31 歳であった。被験者のうち，約 10%が青少年で，約 5%が 65 歳以上であった。被験者の大部分が白人（70.2%）および非ヒスパニックまたはラテン系（88.7%）であり，アジア系は 22.1%，黒人またはアフリカ系アメリカ人は 5.5%であった。

Table 22-3. Demographic Characteristics

	Abrocitinib 100mg QD (N=725)	Abrocitinib 200mg QD (N=865)	Total (N=1590)
Age (Years)<18, n (%)	46 (6.3)	104 (12.0)	150 (9.4)
18≤Age (Years)<65, n (%)	640 (88.3)	723 (83.6)	1363 (85.7)
Age (Years)≥65, n (%)	39 (5.4)	38 (4.4)	77 (4.8)
Age (Years), Median (Q1, Q3)	33.0 (24.0, 46.0)	30.0 (22.0, 44.0)	31.0 (23.0, 45.0)
Male, n (%)	401 (55.3)	476 (55.0)	877 (55.2)
Female, n (%)	324 (44.7)	389 (45.0)	713 (44.8)
White, n (%)	526 (72.6)	590 (68.2)	1116 (70.2)
Black or African American, n (%)	34 (4.7)	53 (6.1)	87 (5.5)
Asian, n (%)	157 (21.7)	194 (22.4)	351 (22.1)
American Indian or Alaska Native, n (%)	1 (0.1)	5 (0.6)	6 (0.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander, n (%)	0	4 (0.5)	4 (0.3)
Multiracial, n (%)	4 (0.6)	13 (1.5)	17 (1.1)
Hispanic or Latino, n (%)	66 (9.1)	98 (11.3)	164 (10.3)
Not Hispanic or Latino, n (%)	648 (89.4)	763 (88.2)	1411 (88.7)
Height (cm), Median (Q1, Q3)	170.0 (163.0, 177.9)	169.0 (162.0, 176.0)	169.4 (162.6, 177.0)
Weight (kg), Median (Q1, Q3)	74.0 (63.7, 88.0)	74.0 (62.6, 86.0)	74.0 (63.0, 87.0)
BMI (kg/m^2), Median (Q1, Q3)	25.6 (22.7, 29.4)	25.5 (22.5, 29.3)	25.6 (22.6, 29.3)

Note: Date of cut-off was 22Apr2020. For patients who entered treatment period 2 at the time of cut-off, data after treatment period 1 End of Treatment (EOT) visit date was excluded.
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: 18MAY2020 (02:45) Source Data: adsl Output File: ./nda1_cdisc/B7451015_iCSR/adsl_s001_imm Date of Generation: 19AUG2020 (03:28)
Table 14.1.2I is for Pfizer internal use.

ベースライン時の疾患特性は以下のとおりであった。

AD の罹患期間の中央値は約 21 年であった。

AD 重症度はベースライン時でほとんどの被験者が中等度から重症であった。IGA により約 60%が中等症，約 40%が重症とされた。EASI スコアの中央値は 27.0 で重症であった。

かゆみ（重症度）はベースライン時で患者にとって臨床的に顕著であり，PP-NRS スコアの中央値は 7.0 であった。

患者報告アウトカム（patient-reported outcome : PRO）の数値は疾患の負荷および生活の質（quality of life : QoL）への影響が大きいことを示していた。DLQI スコア（中央値 : 15）は疾患が QoL に「大きな影響を与える」と示した。POEM スコア（中央値 : 21）は症状が「重度」であることを示した。

22.2.2. 有効性の結果

規制当局への提出文書には，アブロシチニブの長期有効性に関して意味のある結論を得るために，被験者が参加していた試験にかかわらず，アブロシチニブ（またはプラセボあるいは実薬対照）の真の初回投与日に基づいた統合解析を記載しており，解釈可能な解析結果が記載されている。

進行中の本長期継続投与試験のデータから，アブロシチニブの両用量の長期にわたる臨床的有効性のエビデンスが得られたが，被験者が参加していた試験にかかわらず，データがアブロシチニブ（またはプラセボあるいは実薬対照）の真の初回投与日に基づいておらず，したがってアブロシチニブの長期的な有効性について意味のある結論を導くための解釈可能な解析結果を提供していないことから，本中間報告書中の B7451015 試験単独の解析は，長期的な有効性に関して意味のある結論を導き出すには適切とはいえない。

長期継続投与試験単独の中間報告データの解釈には，以下の限界がある。

- B7451015 試験登録時点での前治療に関する被験者の不均一性（すなわち，異なる試験デザインの先行試験から移行してきており，投与群，投与期間が異なり，先行試験でプラセボ群，デュピルマブ群に割り付けられた被験者は，アブロシチニブに再度割り付けられている等）。これにより，B7451015 試験単独の解析で用量依存的な差を評価するには限界が生じる。これは B7451015 試験単独の解析で示される投与終了来院時の結果が，個々の先行する第 3 相試験の解析結果と異なる理由でもある。

- 本中間報告書の目的上，先行する第 3 相試験の投与終了来院は，B7451015 試験の移行時の来院とする。したがって，解析に示した時点は B7451015 継続投与試験の第-1 日に基づいており，先行試験を含む総投与期間を示すものではない。そのため，効果の発現および持続時間を特定するには限界がある。

- ノンレスポンダー解析の中間解析の性質。実薬群の被験者の大多数は第 36 週に達しておらず，その効果は不明であるが，いずれかの時点で投与を中止した被験者は，その後のすべての時点でノンレスポンダーとして補完する。したがって，これ以降の時点の有効性に関する結論を導き出すのは時期尚早である。

- 治験を中止した被験者または追跡不能となった被験者に加え，来院/評価の欠測などの理由により，解析で検討可能な評価を有する被験者数は各時点で異なる。

    - さらに，PP-NRS 解析の限界として，先行する第 3 相試験の投与終了来院時の評価の多くが欠測していたことが挙げられる。これは，治験実施医療機関が PP-NRS の記録に使用する携帯型デバイスの操作方法について十分に詳細な説明を受けていなかったためである。そのため，B7451015 試験データの解析において，先行する第 3 相試験の投与終了来院時における解析に利用可能な PP-NRS 評価数が第 2 週に比べて著しく少なかった。B7451015 試験の早期来院時の PP-NRS データの欠測の大部分は，B7451012 試験の治験実施医療機関/被験者のデータであり，この問題に関する詳細な評価および考察は B7451012 試験の総括報告書に示した。

しかしながら，B7451015 長期継続投与試験では，PRO および QoL 尺度を含む一連の有効性評価項目におけるレスポンダーの割合およびベースライン（先行する第 3 相試験のベースライン値と定義）からの変化量は，両投与群で同程度と考えられた。

22.2.3. 安全性の結果

規制当局への提出文書には，アブロシチニブの長期安全性に関して意味のある結論を得るために，被験者が参加していた試験にかかわらず，アブロシチニブ（またはプラセボあるいは実薬対照）の真の初回投与日に基づいた統合解析を記載しており，解釈可能な解析結果が記載されている。

進行中の本長期継続投与試験のデータから，アブロシチニブの両用量が長期にわたり安全かつ忍容性が良好であることを示すエビデンスが得られているが，本中間報告書の B7451015 試験単独での解析は，長期安全性について意味のある結論を導き出すには適切とはいえない。

長期継続投与試験単独の中間報告データの解釈には，以下の限界がある。

- B7451015 試験登録時点での前治療に関する被験者の不均一性（すなわち，異なる試験デザインの先行試験から移行してきており，投与群，投与期間が異なる）。これにより，用量依存的な差を評価するには限界がある。

- 本中間報告書では，先行試験の投与終了来院/B7451015 試験のスクリーニング来院は，B7451015 試験の移行時の来院とした。

22.2.3.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 22-4 に示した。

Table 22-4. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities)

Number (%) of Subjects	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	725	865	1590
Number of adverse events	1074	1446	2520
Subjects with adverse events	416 (57.4)	568 (65.7)	984 (61.9)
Subjects with serious adverse events	28 (3.9)	44 (5.1)	72 (4.5)
Subjects with severe adverse events	37 (5.1)	46 (5.3)	83 (5.2)
Subjects discontinued from study due to adverse events [1]	42 (5.8)	65 (7.5)	107 (6.7)
Subjects discontinued study drug due to AE and continued study [2]	3 (0.4)	7 (0.8)	10 (0.6)
Subjects discontinued from study due to serious adverse events [3]	14 (1.9)	24 (2.8)	38 (2.4)
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	51 (7.0)	91 (10.5)	142 (8.9)

Source：中間報告書 Table 23
Note: Date of cut-off was 22Apr2020. For patients who entered treatment period 2 at the time of cut-off, data after treatment period 1 End of Treatment (EOT) visit date was excluded.
Included data up to 28 days after last dose of study.
Except for the number of adverse events subjects were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
[1] Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
[2] Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
[3] Subjects who had a serious AE record that indicated that the serious AE caused the subject to be discontinued from the study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18MAY2020 (02:50) Source Data: adae Output File: ./nda1_cdisc/B7451015_iCSR/adae_s010 Date of Generation: 28AUG2020 (02:44)
Table 14.3.1.2.1 is for Pfizer internal use.

本データカットオフ時点で以下の知見が得られた。

- 評価した被験者の大部分が 12 週間以上の投与を受けた。
- 被験者の約 19%が 24 週間以上 36 週間未満にわたって投与を受けた。
- 被験者の約 14%が 36 週間以上 48 週間未満の投与を受けた。
- 被験者の約 20%が 48 週間以上の投与を受けた。
- 有害事象の大部分は軽度または中等度であった。

- 重度の有害事象が発現した被験者の割合は両投与群で同程度であり（約 5%），両投与群で最も多く報告された重度の有害事象はアトピー性皮膚炎であった。

- 最も発現頻度が高かった（いずれかの投与群で 5%以上）有害事象は，アトピー性皮膚炎，上咽頭炎および上気道感染であり，発現頻度は投与群間で類似していた。

22.2.3.2. 死亡

- 200 mg QD 群で死亡が 1 例報告され，事象名は COVID-19 であった。本治験の死亡例の詳細については，M2.7.4.2.1.2 に示した。

22.2.3.3. 重篤な有害事象

- 重篤な有害事象の発現頻度は，アブロシチニブ 100 mg QD 群で 3.9%，200 mg QD 群で 5.1%であった。

- アブロシチニブ 200 mg QD 群の 2 例で，器官別大分類の臨床検査に分類される重篤な有害事象が発現した。

    - 1 例に，重篤な有害事象として中等度の肺画像検査異常が認められ，治験薬と関連ありと判定されたが，事象は回復した。

    - 1 例にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の重篤な有害事象が発現し，重症度は中等度で，治験薬と関連ありと判定された。これらの重篤な有害事象は後遺症を伴い消失した。

重篤な有害事象の一覧に関する情報は，M2.7.4.2.1.3.1 に示した。

22.2.3.4. 有害事象による投与中止

- 治験中止に至った有害事象の発現頻度は両アブロシチニブ投与群（100 mg QD 群および 200 mg QD 群でそれぞれ約 6%および 8%）で同程度であった。3 例を超える被験者に認められた治験中止に至った事象は，アトピー性皮膚炎，悪心および湿疹であった。

- アブロシチニブ 200 mg QD 群で 11.0%，100 mg QD 群で 7.4%の被験者に有害事象による投与の一時中止が認められた。

22.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

- 最も発現頻度が高かった臨床検査値異常（被験者全体の 25%以上に発現）は，好酸球/白血球（%）増加および基準値上限の 1.2 倍超の好酸球数増加（$10^3/mm^3$）であった。

- 器官別大分類の臨床検査に分類される有害事象は，アブロシチニブ 100 mg QD 群の 48 例（6.6%）および 200 mg QD 群の 89 例（10.3%）で報告された。これらの事象の重症度は，大部分が軽度または中等度であった。

- アブロシチニブ 100 mg QD 群の 1 例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）およびアブロシチニブ 200 mg QD 群の 3 例（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミ

ノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中クレアチニン増加）で，重度の有害事象と判定された。

- 本治験では，バイタルサインまたは心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

22.3. 結論

上述の通り限界があるため限定的ではあるが，いくつかの結論が得られた。

- PRO および QoL 尺度を含む一連の有効性評価項目におけるレスポンダーの割合およびベースラインからの変化量は，本長期継続投与試験の両投与群で同程度と考えられた。
- アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD は，いずれも長期投与のベネフィット/リスクを裏付ける安全性および忍容性プロファイルを有することが示された。

22.4. 付録

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	15	(2.1)	22	(2.5)	37	(2.3)
Anaemia	貧血	2	(0.3)	4	(0.5)	6	(0.4)
Hypochromic anaemia	低色素性貧血	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Leukocytosis	白血球増加症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Leukopenia	白血球減少症	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Lymph node pain	リンパ節痛	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Lymphadenitis	リンパ節炎	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Lymphadenopathy	リンパ節症	4	(0.6)	3	(0.3)	7	(0.4)
Lymphocytosis	リンパ球増加症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Lymphopenia	リンパ球減少症	1	(0.1)	6	(0.7)	7	(0.4)
Monocytopenia	単球減少症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Neutropenia	好中球減少症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Normochromic anaemia	正色素性貧血	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Pancytopenia	汎血球減少症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1	(0.1)	6	(0.7)	7	(0.4)
Cardiac Disorders	心臓障害	14	(1.9)	19	(2.2)	33	(2.1)
Angina pectoris	狭心症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Aortic valve incompetence	大動脈弁閉鎖不全症	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Atrioventricular block	房室ブロック	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Bundle branch block left	左脚ブロック	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Bundle branch block right	右脚ブロック	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Cardiac discomfort	心不快感	1	(0.1)	0		1	(0.1)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Congestive cardiomyopathy	うっ血性心筋症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Defect conduction intraventricular	心室内伝導障害	3	(0.4)	3	(0.3)	6	(0.4)
Extrasystoles	期外収縮	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Left atrial enlargement	左房拡大	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Mitral valve prolapse	僧帽弁逸脱	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Myocardial infarction	心筋梗塞	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Palpitations	動悸	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Pulmonary valve incompetence	肺動脈弁閉鎖不全症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Tachycardia	頻脈	4	(0.6)	3	(0.3)	7	(0.4)
Tricuspid valve incompetence	三尖弁閉鎖不全症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性，家族性および遺伝性障害	1	(0.1)	3	(0.3)	4	(0.3)
Dermoid cyst	皮様嚢腫	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Gilbert's syndrome	ジルベール症候群	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Ichthyosis	魚鱗癬	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	8	(1.1)	6	(0.7)	14	(0.9)
Deafness	難聴	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Ear discomfort	耳不快感	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Ear pain	耳痛	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Hypoacusis	聴力低下	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Tinnitus	耳鳴	2	(0.3)	0		2	(0.1)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vertigo	回転性めまい	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Endocrine Disorders	内分泌障害	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Eye Disorders	眼障害	18	(2.5)	19	(2.2)	37	(2.3)
Asthenopia	眼精疲労	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Blepharitis	眼瞼炎	1	(0.1)	3	(0.3)	4	(0.3)
Cataract	白内障	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Chalazion	霰粒腫	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	3	(0.4)	3	(0.3)	6	(0.4)
Dry eye	ドライアイ	1	(0.1)	3	(0.3)	4	(0.3)
Eczema eyelids	眼瞼湿疹	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Erythema of eyelid	眼瞼紅斑	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Eye allergy	眼のアレルギー	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Eye swelling	眼部腫脹	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Eyelid exfoliation	眼瞼落屑	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Eyelid margin crusting	眼瞼縁痂皮	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Glaucoma	緑内障	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Hypermetropia	遠視	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Iritis	虹彩炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Lacrimation increased	流涙増加	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Meibomian gland dysfunction	マイボーム腺機能不全	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Ocular hyperaemia	眼充血	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Retinal detachment	網膜剥離	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	2	(0.3)	0		2	(0.1)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ulcerative keratitis	潰瘍性角膜炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Vision blurred	霧視	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	60	(8.3)	92	(10.6)	152	(9.6)
Abdominal discomfort	腹部不快感	2	(0.3)	2	(0.2)	4	(0.3)
Abdominal distension	腹部膨満	3	(0.4)	0		3	(0.2)
Abdominal pain	腹痛	3	(0.4)	3	(0.3)	6	(0.4)
Abdominal pain lower	下腹部痛	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4	(0.6)	7	(0.8)	11	(0.7)
Anal fistula	痔瘻	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Angular cheilitis	口角口唇炎	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Anorectal discomfort	肛門直腸不快感	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Chapped lips	口唇のひび割れ	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Cheilosis	口唇症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Colitis ulcerative	潰瘍性大腸炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Constipation	便秘	1	(0.1)	3	(0.3)	4	(0.3)
Dental caries	齲歯	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Diarrhoea	下痢	12	(1.7)	11	(1.3)	23	(1.4)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Duodenitis	十二指腸炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Dyspepsia	消化不良	6	(0.8)	2	(0.2)	8	(0.5)
Dysphagia	嚥下障害	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Enteritis	小腸炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Eructation	おくび	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Flatulence	鼓腸	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Food poisoning	食中毒	0		2	(0.2)	2	(0.1)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastritis	胃炎	2	(0.3)	3	(0.3)	5	(0.3)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Gastrointestinal pain	消化器痛	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	4	(0.6)	8	(0.9)	12	(0.8)
Gingival bleeding	歯肉出血	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Haematochezia	血便排泄	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Haemorrhoids	痔核	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Lip swelling	口唇腫脹	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Nausea	悪心	13	(1.8)	30	(3.5)	43	(2.7)
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Odynophagia	嚥下痛	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Pancreatitis	膵炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Rectal haemorrhage	直腸出血	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Retching	レッチング	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Stomatitis	口内炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Tooth disorder	歯の障害	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Toothache	歯痛	4	(0.6)	8	(0.9)	12	(0.8)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Vomiting	嘔吐	9	(1.2)	12	(1.4)	21	(1.3)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	29	(4.0)	32	(3.7)	61	(3.8)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Asthenia	無力症	4	(0.6)	5	(0.6)	9	(0.6)
Chest discomfort	胸部不快感	2	(0.3)	3	(0.3)	5	(0.3)
Chest pain	胸痛	1	(0.1)	3	(0.3)	4	(0.3)
Chills	悪寒	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Cyst	嚢胞	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Fatigue	疲労	5	(0.7)	2	(0.2)	7	(0.4)
Feeling cold	冷感	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Inflammation	炎症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	2	(0.3)	3	(0.3)	5	(0.3)
Malaise	倦怠感	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Medical device site inflammation	医療機器使用部位炎症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Medical device site irritation	医療機器使用部位刺激感	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1	(0.1)	3	(0.3)	4	(0.3)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Pyrexia	発熱	10	(1.4)	7	(0.8)	17	(1.1)
Swelling face	顔面腫脹	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Xerosis	乾燥症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	3	(0.4)	9	(1.0)	12	(0.8)
Cholelithiasis	胆石症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Chronic hepatitis	慢性肝炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1	(0.1)	4	(0.5)	5	(0.3)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Liver disorder	肝障害	0		1	(0.1)	1	(0.1)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Immune System Disorders	免疫系障害	9	(1.2)	8	(0.9)	17	(1.1)
Allergic oedema	アレルギー性浮腫	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Atopy	アトピー	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Food allergy	食物アレルギー	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Hypersensitivity	過敏症	2	(0.3)	3	(0.3)	5	(0.3)
Perfume sensitivity	香料過敏症	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	2	(0.3)	2	(0.2)	4	(0.3)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	264	(36.4)	361	(41.7)	625	(39.3)
Abdominal hernia infection	腹部ヘルニア感染	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Abscess limb	四肢膿瘍	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Acne pustular	膿疱性ざ瘡	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	4	(0.6)	1	(0.1)	5	(0.3)
Alveolar osteitis	歯槽骨炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Amoebiasis	アメーバ症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Anal abscess	肛門膿瘍	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Anal candidiasis	肛門カンジダ症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Bacterial rhinitis	細菌性鼻炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Bronchitis	気管支炎	13	(1.8)	13	(1.5)	26	(1.6)
Bronchitis bacterial	細菌性気管支炎	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Bronchitis viral	ウイルス性気管支炎	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Bursitis infective	感染性滑液包炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
COVID-19	COVID-19	2	(0.3)	2	(0.2)	4	(0.3)
Campylobacter gastroenteritis	カンピロバクター胃腸炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Candida infection	カンジダ感染	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Carbuncle	よう	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Cellulitis	蜂巣炎	2	(0.3)	5	(0.6)	7	(0.4)
Conjunctivitis	結膜炎	13	(1.8)	13	(1.5)	26	(1.6)
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Corneal abscess	角膜膿瘍	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Cystitis	膀胱炎	3	(0.4)	11	(1.3)	14	(0.9)
Cystitis bacterial	細菌性膀胱炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Demodicidosis	毛嚢虫症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	3	(0.4)	2	(0.2)	5	(0.3)
Ear infection	耳感染	5	(0.7)	10	(1.2)	15	(0.9)
Ear infection bacterial	細菌性耳感染	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Ear infection staphylococcal	ブドウ球菌性耳感染	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹	8	(1.1)	3	(0.3)	11	(0.7)
Eczema impetiginous	膿痂疹性湿疹	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Eczema infected	感染性湿疹	4	(0.6)	1	(0.1)	5	(0.3)
Enterobiasis	蟯虫症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Erysipelas	丹毒	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Eye infection bacterial	細菌性眼感染	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Eyelid infection	眼瞼感染	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Folliculitis	毛包炎	9	(1.2)	20	(2.3)	29	(1.8)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	2	(0.3)	2	(0.2)	4	(0.3)
Furuncle	せつ	2	(0.3)	6	(0.7)	8	(0.5)
Gastroenteritis	胃腸炎	10	(1.4)	11	(1.3)	21	(1.3)
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	4	(0.6)	3	(0.3)	7	(0.4)
Gastrointestinal viral infection	ウイルス性消化管感染	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Genital candidiasis	性器カンジダ症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Genital herpes simplex	陰部単純ヘルペス	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Gingivitis	歯肉炎	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Groin abscess	鼠径部膿瘍	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Groin infection	鼠径部感染	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Haematoma infection	血腫感染	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Hand-foot-and-mouth disease	手足口病	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Herpangina	ヘルパンギーナ	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Herpes dermatitis	ヘルペス性皮膚炎	0		3	(0.3)	3	(0.2)
Herpes ophthalmic	ヘルペス眼感染	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Herpes simplex	単純ヘルペス	12	(1.7)	25	(2.9)	37	(2.3)
Herpes zoster	帯状疱疹	10	(1.4)	23	(2.7)	33	(2.1)
Hordeolum	麦粒腫	2	(0.3)	4	(0.5)	6	(0.4)
Impetigo	膿痂疹	6	(0.8)	12	(1.4)	18	(1.1)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Infectious mononucleosis	伝染性単核症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Infective keratitis	感染性角膜炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Influenza	インフルエンザ	10	(1.4)	21	(2.4)	31	(1.9)
Keratitis bacterial	細菌性角膜炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Laryngitis	喉頭炎	3	(0.4)	3	(0.3)	6	(0.4)
Laryngitis viral	ウイルス性喉頭炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Localised infection	限局性感染	2	(0.3)	2	(0.2)	4	(0.3)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	5	(0.7)	2	(0.2)	7	(0.4)
Molluscum contagiosum	伝染性軟属腫	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Muscle abscess	筋膿瘍	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Nasal herpes	鼻ヘルペス	0		1	(0.1)	1	(0.1)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	76	(10.5)	83	(9.6)	159	(10.0)
Onychomycosis	爪真菌症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Ophthalmic herpes simplex	眼部単純ヘルペス	4	(0.6)	5	(0.6)	9	(0.6)
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Oral herpes	口腔ヘルペス	18	(2.5)	25	(2.9)	43	(2.7)
Oropharyngeal candidiasis	中咽頭カンジダ症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Osteomyelitis	骨髄炎	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Otitis externa	外耳炎	3	(0.4)	6	(0.7)	9	(0.6)
Otitis media	中耳炎	3	(0.4)	5	(0.6)	8	(0.5)
Otitis media acute	急性中耳炎	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Paronychia	爪囲炎	4	(0.6)	2	(0.2)	6	(0.4)
Periodontitis	歯周炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Peritonsillar abscess	扁桃周囲膿瘍	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Pharyngitis	咽頭炎	13	(1.8)	13	(1.5)	26	(1.6)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Pilonidal cyst	毛巣嚢胞	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Pneumonia	肺炎	3	(0.4)	4	(0.5)	7	(0.4)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Pneumonia pneumococcal	肺炎球菌性肺炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Pulpitis dental	歯髄炎	0		3	(0.3)	3	(0.2)
Puncture site infection	穿刺部位感染	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Pustule	膿疱	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Pyelonephritis chronic	慢性腎盂腎炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Pyoderma	膿皮症	0		3	(0.3)	3	(0.2)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Respiratory tract infection	気道感染	2	(0.3)	4	(0.5)	6	(0.4)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory tract infection bacterial	細菌性気道感染	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Rhinitis	鼻炎	3	(0.4)	6	(0.7)	9	(0.6)
Root canal infection	根管感染	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Scarlet fever	猩紅熱	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Sinusitis	副鼻腔炎	6	(0.8)	11	(1.3)	17	(1.1)
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Skin candida	皮膚カンジダ	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Skin infection	皮膚感染	2	(0.3)	9	(1.0)	11	(0.7)
Soft tissue infection	軟部組織感染	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	2	(0.3)	2	(0.2)	4	(0.3)
Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Subglottic laryngitis	声門下喉頭炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Superinfection bacterial	細菌重複感染	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Tinea infection	白癬感染	3	(0.4)	0		3	(0.2)
Tinea pedis	足部白癬	2	(0.3)	2	(0.2)	4	(0.3)
Tinea versicolour	癜風	0		3	(0.3)	3	(0.2)
Tonsillitis	扁桃炎	5	(0.7)	6	(0.7)	11	(0.7)
Tonsillitis bacterial	細菌性扁桃炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Tooth abscess	歯膿瘍	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Tooth infection	歯感染	3	(0.4)	4	(0.5)	7	(0.4)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	41	(5.7)	72	(8.3)	113	(7.1)
Urinary tract infection	尿路感染	16	(2.2)	24	(2.8)	40	(2.5)
Urinary tract infection bacterial	細菌性尿路感染	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Vaginal infection	腟感染	1	(0.1)	0		1	(0.1)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Varicella	水痘	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Varicella zoster virus infection	水痘帯状疱疹ウイルス感染	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Viral infection	ウイルス感染	5	(0.7)	2	(0.2)	7	(0.4)
Viral labyrinthitis	ウイルス性迷路炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	9	(1.2)	8	(0.9)	17	(1.1)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Wound infection	創傷感染	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害，中毒および処置合併症	30	(4.1)	27	(3.1)	57	(3.6)
Animal bite	動物咬傷	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Ankle fracture	足関節部骨折	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Arthropod bite	節足動物咬傷	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Concussion	脳振盪	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Contusion	挫傷	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Fall	転倒	6	(0.8)	6	(0.7)	12	(0.8)
Foot fracture	足骨折	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Foreign body	体内異物	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Frostbite	凍傷	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Joint dislocation	関節脱臼	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Joint injury	関節損傷	2	(0.3)	2	(0.2)	4	(0.3)
Ligament injury	靭帯損傷	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Ligament rupture	靭帯断裂	0		3	(0.3)	3	(0.2)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0		4	(0.5)	4	(0.3)
Limb injury	四肢損傷	4	(0.6)	2	(0.2)	6	(0.4)
Meniscus injury	半月板損傷	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Muscle rupture	筋断裂	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Muscle strain	肉離れ	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Procedural pain	処置による疼痛	3	(0.4)	0		3	(0.2)
Radius fracture	橈骨骨折	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0		3	(0.3)	3	(0.2)
Skin laceration	皮膚裂傷	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Soft tissue injury	軟部組織損傷	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Stab wound	刺創	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Sunburn	サンバーン	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Tendon rupture	腱断裂	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Thermal burn	熱傷	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Tooth fracture	歯牙破折	0		4	(0.5)	4	(0.3)
Wrist fracture	手首関節骨折	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Investigations	臨床検査	48	(6.6)	89	(10.3)	137	(8.6)
Alanine aminotransferase abnormal	アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.4)	9	(1.0)	12	(0.8)
Aspartate aminotransferase abnormal	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.4)	9	(1.0)	12	(0.8)
B-lymphocyte count increased	B リンパ球数増加	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Blood bilirubin decreased	血中ビリルビン減少	0		1	(0.1)	1	(0.1)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Blood creatine increased	血中クレアチン増加	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	17	(2.3)	23	(2.7)	40	(2.5)
Blood creatinine abnormal	血中クレアチニン異常	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Blood insulin increased	血中インスリン増加	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	2	(0.3)	5	(0.6)	7	(0.4)
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Blood pressure increased	血圧上昇	1	(0.1)	4	(0.5)	5	(0.3)
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Blood prolactin increased	血中プロラクチン増加	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Blood sodium increased	血中ナトリウム増加	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Blood testosterone decreased	血中テストステロン減少	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Blood urea increased	血中尿素増加	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Blood urine present	尿中血陽性	0		2	(0.2)	2	(0.1)
CD4 lymphocytes increased	CD4 リンパ球増加	0		1	(0.1)	1	(0.1)
CD8 lymphocyte percentage increased	CD8 リンパ球百分率増加	0		1	(0.1)	1	(0.1)
CD8 lymphocytes decreased	CD8 リンパ球減少	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Electrocardiogram PR prolongation	心電図 PR 延長	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	0		1	(0.1)	1	(0.1)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Electrocardiogram T wave biphasic	心電図 2 相性 T 波	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Gamma-glutamyltransferase abnormal	γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	(0.6)	3	(0.3)	7	(0.4)
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Haematology test abnormal	血液学的検査異常	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1	(0.1)	13	(1.5)	14	(0.9)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0		3	(0.3)	3	(0.2)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	4	(0.6)	1	(0.1)	5	(0.3)
Liver palpable	肝触知	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Lymph node palpable	リンパ節触知	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Lymphocyte count abnormal	リンパ球数異常	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	3	(0.4)	3	(0.3)	6	(0.4)
Monocyte count decreased	単球数減少	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Natural killer cell count decreased	ナチュラルキラー細胞数減少	4	(0.6)	4	(0.5)	8	(0.5)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Neutrophil count increased	好中球数増加	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Platelet count decreased	血小板数減少	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Protein urine	尿蛋白	0		2	(0.2)	2	(0.1)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	0		3	(0.3)	3	(0.2)
Pulmonary imaging procedure abnormal	肺画像検査異常	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	0		3	(0.3)	3	(0.2)
T-lymphocyte count decreased	T リンパ球数減少	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Tuberculin test positive	ツベルクリン反応陽性	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Urine ketone body	尿中ケトン体	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Urine leukocyte esterase	尿中白血球エステラーゼ	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Urine leukocyte esterase positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Weight increased	体重増加	4	(0.6)	6	(0.7)	10	(0.6)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0		2	(0.2)	2	(0.1)
White blood cell count increased	白血球数増加	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	10	(1.4)	15	(1.7)	25	(1.6)
Abnormal weight gain	異常体重増加	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Decreased appetite	食欲減退	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Dehydration	脱水	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Dyslipidaemia	脂質異常症	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Gout	痛風	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0		3	(0.3)	3	(0.2)
Hypoglycaemia	低血糖	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Increased appetite	食欲亢進	0		1	(0.1)	1	(0.1)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Iron deficiency	鉄欠乏	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Obesity	肥満	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Vitamin D deficiency	ビタミン D 欠乏	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	26	(3.6)	38	(4.4)	64	(4.0)
Arthralgia	関節痛	4	(0.6)	5	(0.6)	9	(0.6)
Arthritis reactive	反応性関節炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Arthropathy	関節障害	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Back pain	背部痛	5	(0.7)	9	(1.0)	14	(0.9)
Bursitis	滑液包炎	3	(0.4)	2	(0.2)	5	(0.3)
Costochondritis	肋軟骨炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Fistula	瘻孔	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Flank pain	側腹部痛	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Foot deformity	足変形	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Intervertebral disc degeneration	椎間板変性症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	3	(0.4)	2	(0.2)	5	(0.3)
Joint swelling	関節腫脹	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Muscle spasms	筋痙縮	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Muscular weakness	筋力低下	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Myalgia	筋肉痛	1	(0.1)	3	(0.3)	4	(0.3)
Myopathy	ミオパチー	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Myositis	筋炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Neck pain	頚部痛	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Osteoarthritis	変形性関節症	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Osteoporosis postmenopausal	閉経後骨粗鬆症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Pain in extremity	四肢痛	1	(0.1)	7	(0.8)	8	(0.5)
Periarthritis	関節周囲炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Tendon pain	腱痛	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Tendonitis	腱炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Tenosynovitis	腱鞘炎	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9	(1.2)	13	(1.5)	22	(1.4)
Anogenital warts	肛門性器疣贅	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Cutaneous T-cell lymphoma stage I	皮膚 T 細胞性リンパ腫第 1 期	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Ovarian neoplasm	卵巣新生物	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Prostate cancer	前立腺癌	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	4	(0.6)	7	(0.8)	11	(0.7)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Nervous System Disorders	神経系障害	28	(3.9)	50	(5.8)	78	(4.9)
Ageusia	味覚消失	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Autonomic neuropathy	自律神経ニューロパチー	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Dizziness	浮動性めまい	5	(0.7)	6	(0.7)	11	(0.7)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Facial paralysis	顔面麻痺	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Headache	頭痛	12	(1.7)	27	(3.1)	39	(2.5)
Hypertonia	筋緊張亢進	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0		4	(0.5)	4	(0.3)
Lumbosacral radiculopathy	腰仙部神経根障害	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Migraine	片頭痛	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Nerve compression	神経圧迫	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Neuritis	神経炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Paraesthesia	錯感覚	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Presyncope	失神寸前の状態	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Sciatica	坐骨神経痛	3	(0.4)	2	(0.2)	5	(0.3)
Somnolence	傾眠	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Syncope	失神	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Tremor	振戦	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Pregnancy, Puerperium And Perinatal Conditions	妊娠，産褥および周産期の状態	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Abortion spontaneous	自然流産	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Pregnancy	妊娠	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Psychiatric Disorders	精神障害	17	(2.3)	18	(2.1)	35	(2.2)
Adjustment disorder with depressed mood	抑うつ気分を伴う適応障害	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Alcohol abuse	アルコール乱用	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Anxiety	不安	2	(0.3)	4	(0.5)	6	(0.4)
Anxiety disorder	不安障害	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Attention deficit hyperactivity disorder	注意欠如・多動性障害	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Bipolar disorder	双極性障害	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Depressed mood	抑うつ気分	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Depression	うつ病	3	(0.4)	4	(0.5)	7	(0.4)
Depressive symptom	抑うつ症状	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Dermatillomania	自傷性皮膚症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Insomnia	不眠症	2	(0.3)	2	(0.2)	4	(0.3)
Mood altered	気分変化	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Panic attack	パニック発作	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Post-traumatic stress disorder	心的外傷後ストレス障害	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Sleep disorder	睡眠障害	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Stress	ストレス	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Suicidal ideation	自殺念慮	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	9	(1.2)	12	(1.4)	21	(1.3)
Acute kidney injury	急性腎障害	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Calculus urinary	尿路結石	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Dysuria	排尿困難	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Glycosuria	糖尿	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Haematuria	血尿	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Leukocyturia	白血球尿	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Nephrolithiasis	腎結石症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Pelvi-ureteric obstruction	骨盤部尿管閉塞	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Proteinuria	蛋白尿	0		5	(0.6)	5	(0.3)
Renal pain	腎臓痛	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Urinary incontinence	尿失禁	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Urinary retention	尿閉	1	(0.1)	0		1	(0.1)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Urinary tract inflammation	尿路の炎症	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	15	(2.1)	11	(1.3)	26	(1.6)
Amenorrhoea	無月経	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Breast enlargement	乳房腫大	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Breast pain	乳房痛	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Dysmenorrhoea	月経困難症	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Erectile dysfunction	勃起不全	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Menopausal symptoms	閉経期症状	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Menstrual disorder	月経障害	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Menstruation delayed	月経遅延	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Menstruation irregular	不規則月経	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Nipple inflammation	乳頭の炎症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Ovarian cyst ruptured	卵巣嚢胞破裂	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Polycystic ovaries	多嚢胞性卵巣	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Premenstrual dysphoric disorder	月経前不快気分障害	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Premenstrual pain	月経前痛	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Prostatitis	前立腺炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Testicular pain	精巣痛	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Testicular torsion	精巣捻転	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Uterine haemorrhage	子宮出血	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Vulvovaginal discomfort	外陰腟不快感	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	51	(7.0)	51	(5.9)	102	(6.4)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Asthma	喘息	18	(2.5)	11	(1.3)	29	(1.8)
Bronchiectasis	気管支拡張症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Bronchospasm	気管支痙攣	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Cough	咳嗽	9	(1.2)	10	(1.2)	19	(1.2)
Dysphonia	発声障害	2	(0.3)	2	(0.2)	4	(0.3)
Dyspnoea	呼吸困難	4	(0.6)	1	(0.1)	5	(0.3)
Epistaxis	鼻出血	3	(0.4)	4	(0.5)	7	(0.4)
Nasal congestion	鼻閉	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Nasal mucosal disorder	鼻粘膜障害	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Nasal septum deviation	鼻中隔弯曲	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	6	(0.8)	3	(0.3)	9	(0.6)
Paranasal sinus discomfort	副鼻腔不快感	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Pharyngeal erythema	咽頭紅斑	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Pharyngeal inflammation	咽頭の炎症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Pleural effusion	胸水	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Pleuritic pain	胸膜痛	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Pneumothorax	気胸	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Productive cough	湿性咳嗽	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Reflux laryngitis	逆流性喉頭炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Respiratory disorder	呼吸障害	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Respiratory tract congestion	気道うっ血	4	(0.6)	1	(0.1)	5	(0.3)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	3	(0.4)	4	(0.5)	7	(0.4)
Rhinorrhoea	鼻漏	2	(0.3)	4	(0.5)	6	(0.4)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	0		2	(0.2)	2	(0.1)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sinus pain	副鼻腔痛	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1	(0.1)	3	(0.3)	4	(0.3)
Status asthmaticus	喘息発作重積	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Upper respiratory tract congestion	上気道うっ血	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	141	(19.4)	184	(21.3)	325	(20.4)
Acne	ざ瘡	10	(1.4)	31	(3.6)	41	(2.6)
Actinic keratosis	光線角化症	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Acute generalised exanthematous pustulosis	急性汎発性発疹性膿疱症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Alopecia	脱毛症	3	(0.4)	0		3	(0.2)
Angioedema	血管浮腫	4	(0.6)	1	(0.1)	5	(0.3)
Blister	水疱	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Dermatitis	皮膚炎	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	85	(11.7)	96	(11.1)	181	(11.4)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	3	(0.4)	5	(0.6)	8	(0.5)
Drug eruption	薬疹	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Eczema	湿疹	13	(1.8)	14	(1.6)	27	(1.7)
Erythema	紅斑	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Hair texture abnormal	毛質異常	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Hand dermatitis	手皮膚炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Hyperhidrosis	多汗症	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hyperkeratosis	過角化	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Ingrowing nail	嵌入爪	2	(0.3)	2	(0.2)	4	(0.3)
Miliaria	汗疹	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Myxoid cyst	粘液様嚢胞	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Nail bed inflammation	爪床の炎症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Nail dystrophy	爪ジストロフィー	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Nail fold inflammation	爪郭の炎症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Neurodermatitis	神経皮膚炎	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Onychoclasis	爪破損	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Papule	丘疹	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Perioral dermatitis	口囲皮膚炎	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Pigmentation disorder	色素沈着障害	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Pityriasis	粃糠疹	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Pityriasis rubra pilaris	毛孔性紅色粃糠疹	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Polymorphic light eruption	多形日光疹	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Post inflammatory pigmentation change	炎症後色素沈着変化	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Prurigo	痒疹	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Pruritus	そう痒症	6	(0.8)	6	(0.7)	12	(0.8)
Rash	発疹	3	(0.4)	4	(0.5)	7	(0.4)
Rash papular	丘疹性皮疹	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Rash vesicular	小水疱性皮疹	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Rosacea	酒さ	4	(0.6)	5	(0.6)	9	(0.6)
Seborrhoea	脂漏	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	2	(0.3)	2	(0.2)	4	(0.3)
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	1	(0.1)	0		1	(0.1)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin disorder	皮膚障害	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Urticaria	蕁麻疹	5	(0.7)	11	(1.3)	16	(1.0)
Urticaria cholinergic	コリン性蕁麻疹	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Xeroderma	乾皮症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Social Circumstances	社会環境	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Alcohol use	アルコール摂取	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Pregnancy of partner	パートナーの妊娠	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Surgical And Medical Procedures	外科および内科処置	3	(0.4)	3	(0.3)	6	(0.4)
Cataract operation	白内障手術	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Lipoma excision	脂肪腫切除	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Nasal septal operation	鼻中隔手術	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Tooth extraction	抜歯	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Turbinectomy	鼻甲介切除	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Wisdom teeth removal	智歯抜歯	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Vascular Disorders	血管障害	18	(2.5)	23	(2.7)	41	(2.6)
Aortic disorder	大動脈障害	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Circulatory collapse	循環虚脱	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Haematoma	血腫	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Hypertension	高血圧	13	(1.8)	17	(2.0)	30	(1.9)
Phlebitis	静脈炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Thrombosis	血栓症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Varicose ulceration	静脈瘤性潰瘍	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Varicose vein	静脈瘤	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Vasodilatation	血管拡張	1	(0.1)	0		1	(0.1)

Table 22-5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7451015

	Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**

Source：中間報告書 Table 14.3.1.2.2
Note: Date of cut-off was 22Apr2020. For patients who entered treatment period 2 at the time of cut-off, data after treatment period 1 End of Treatment (EOT) visit date was excluded. Included data up to 28 days after last dose of study.
[1]If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence was counted. Subjects were counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities had been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity was summarized. Missing baseline severities were imputed as mild. Maximum severity at any dictionary level was calculated after the report subset criteria was applied.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18MAY2020 (02:50) Source Data: adae Output File: ./nda1_cdisc/B7451015_iCSR/adae_s041 Date of Generation: 28AUG2020 (02:47)

Table 22-6. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	7	(1.0)	13	(1.5)	20	(1.3)
Anaemia	貧血	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Hypochromic anaemia	低色素性貧血	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Leukocytosis	白血球増加症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Leukopenia	白血球減少症	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Lymphopenia	リンパ球減少症	0		4	(0.5)	4	(0.3)
Monocytopenia	単球減少症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Neutropenia	好中球減少症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Normochromic anaemia	正色素性貧血	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Pancytopenia	汎血球減少症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1	(0.1)	5	(0.6)	6	(0.4)
Cardiac Disorders	心臓障害	4	(0.6)	3	(0.3)	7	(0.4)
Bundle branch block left	左脚ブロック	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Bundle branch block right	右脚ブロック	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Defect conduction intraventricular	心室内伝導障害	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Mitral valve prolapse	僧帽弁逸脱	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Palpitations	動悸	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Tachycardia	頻脈	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Ear discomfort	耳不快感	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Vertigo	回転性めまい	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Eye Disorders	眼障害	6	(0.8)	4	(0.5)	10	(0.6)

Table 22-6. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blepharitis	眼瞼炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Chalazion	霰粒腫	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Dry eye	ドライアイ	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Glaucoma	緑内障	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Lacrimation increased	流涙増加	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Ulcerative keratitis	潰瘍性角膜炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Vision blurred	霧視	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	21	(2.9)	44	(5.1)	65	(4.1)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Abdominal distension	腹部膨満	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Abdominal pain	腹痛	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2	(0.3)	3	(0.3)	5	(0.3)
Diarrhoea	下痢	2	(0.3)	5	(0.6)	7	(0.4)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Duodenitis	十二指腸炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Dyspepsia	消化不良	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Eructation	おくび	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Flatulence	鼓腸	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Gastrointestinal pain	消化器痛	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0		4	(0.5)	4	(0.3)
Gingival bleeding	歯肉出血	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1	(0.1)	0		1	(0.1)

Table 22-6. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nausea	悪心	9	(1.2)	25	(2.9)	34	(2.1)
Rectal haemorrhage	直腸出血	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Retching	レッチング	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Toothache	歯痛	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Vomiting	嘔吐	2	(0.3)	5	(0.6)	7	(0.4)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	8	(1.1)	11	(1.3)	19	(1.2)
Asthenia	無力症	2	(0.3)	3	(0.3)	5	(0.3)
Chest discomfort	胸部不快感	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Chest pain	胸痛	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Fatigue	疲労	3	(0.4)	2	(0.2)	5	(0.3)
Malaise	倦怠感	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Pyrexia	発熱	2	(0.3)	2	(0.2)	4	(0.3)
Swelling face	顔面腫脹	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	0		5	(0.6)	5	(0.3)
Chronic hepatitis	慢性肝炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	85	(11.7)	116	(13.4)	201	(12.6)
Acne pustular	膿疱性ざ瘡	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Anal candidiasis	肛門カンジダ症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Bronchitis	気管支炎	0		4	(0.5)	4	(0.3)
Bronchitis bacterial	細菌性気管支炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Bronchitis viral	ウイルス性気管支炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)

Table 22-6. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Candida infection	カンジダ感染	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Carbuncle	よう	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Cellulitis	蜂巣炎	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Conjunctivitis	結膜炎	4	(0.6)	5	(0.6)	9	(0.6)
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Corneal abscess	角膜膿瘍	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Cystitis	膀胱炎	2	(0.3)	6	(0.7)	8	(0.5)
Demodicidosis	毛嚢虫症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Ear infection	耳感染	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Ear infection bacterial	細菌性耳感染	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Ear infection staphylococcal	ブドウ球菌性耳感染	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹	8	(1.1)	3	(0.3)	11	(0.7)
Eczema infected	感染性湿疹	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Enterobiasis	蟯虫症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Erysipelas	丹毒	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Eye infection bacterial	細菌性眼感染	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Folliculitis	毛包炎	2	(0.3)	10	(1.2)	12	(0.8)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Furuncle	せつ	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Gastroenteritis	胃腸炎	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Genital candidiasis	性器カンジダ症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Groin abscess	鼠径部膿瘍	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Herpes dermatitis	ヘルペス性皮膚炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Herpes ophthalmic	ヘルペス眼感染	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Herpes simplex	単純ヘルペス	5	(0.7)	12	(1.4)	17	(1.1)

Table 22-6. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Herpes zoster	帯状疱疹	5	(0.7)	14	(1.6)	19	(1.2)
Hordeolum	麦粒腫	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Impetigo	膿痂疹	2	(0.3)	4	(0.5)	6	(0.4)
Infective keratitis	感染性角膜炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Influenza	インフルエンザ	3	(0.4)	3	(0.3)	6	(0.4)
Keratitis bacterial	細菌性角膜炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Laryngitis viral	ウイルス性喉頭炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	3	(0.4)	0		3	(0.2)
Muscle abscess	筋膿瘍	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Nasal herpes	鼻ヘルペス	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	21	(2.9)	16	(1.8)	37	(2.3)
Ophthalmic herpes simplex	眼部単純ヘルペス	3	(0.4)	4	(0.5)	7	(0.4)
Oral herpes	口腔ヘルペス	10	(1.4)	12	(1.4)	22	(1.4)
Oropharyngeal candidiasis	中咽頭カンジダ症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Osteomyelitis	骨髄炎	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Otitis externa	外耳炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Otitis media	中耳炎	2	(0.3)	2	(0.2)	4	(0.3)
Otitis media acute	急性中耳炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Paronychia	爪囲炎	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Pharyngitis	咽頭炎	4	(0.6)	2	(0.2)	6	(0.4)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Pneumonia	肺炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Respiratory tract infection	気道感染	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Scarlet fever	猩紅熱	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Sinusitis	副鼻腔炎	2	(0.3)	3	(0.3)	5	(0.3)

Table 22-6. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin candida	皮膚カンジダ	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Skin infection	皮膚感染	2	(0.3)	2	(0.2)	4	(0.3)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Tinea infection	白癬感染	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Tinea versicolour	癜風	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Tonsillitis	扁桃炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4	(0.6)	17	(2.0)	21	(1.3)
Urinary tract infection	尿路感染	4	(0.6)	6	(0.7)	10	(0.6)
Urinary tract infection bacterial	細菌性尿路感染	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Varicella zoster virus infection	水痘帯状疱疹ウイルス感染	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Viral infection	ウイルス感染	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Investigations	臨床検査	23	(3.2)	49	(5.7)	72	(4.5)
Alanine aminotransferase abnormal	アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.4)	4	(0.5)	7	(0.4)
Aspartate aminotransferase abnormal	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.4)	3	(0.3)	6	(0.4)
B-lymphocyte count increased	B リンパ球数増加	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Blood bilirubin decreased	血中ビリルビン減少	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1	(0.1)	0		1	(0.1)

Table 22-6. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8	(1.1)	12	(1.4)	20	(1.3)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	2	(0.3)	3	(0.3)	5	(0.3)
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Blood pressure increased	血圧上昇	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Blood urea increased	血中尿素増加	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Blood urine present	尿中血陽性	0		1	(0.1)	1	(0.1)
CD4 lymphocytes increased	CD4 リンパ球増加	0		1	(0.1)	1	(0.1)
CD8 lymphocyte percentage increased	CD8 リンパ球百分率増加	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Electrocardiogram PR prolongation	心電図 PR 延長	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Gamma-glutamyltransferase abnormal	γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(0.4)	1	(0.1)	4	(0.3)
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Haematology test abnormal	血液学的検査異常	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0		8	(0.9)	8	(0.5)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Lymph node palpable	リンパ節触知	0		1	(0.1)	1	(0.1)

Table 22-6. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lymphocyte count abnormal	リンパ球数異常	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	2	(0.3)	3	(0.3)	5	(0.3)
Monocyte count decreased	単球数減少	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Natural killer cell count decreased	ナチュラルキラー細胞数減少	3	(0.4)	4	(0.5)	7	(0.4)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Neutrophil count increased	好中球数増加	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Platelet count decreased	血小板数減少	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Protein urine	尿蛋白	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	0		3	(0.3)	3	(0.2)
Pulmonary imaging procedure abnormal	肺画像検査異常	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	0		1	(0.1)	1	(0.1)
T-lymphocyte count decreased	T リンパ球数減少	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Urine ketone body	尿中ケトン体	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Urine leukocyte esterase	尿中白血球エステラーゼ	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Urine leukocyte esterase positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Weight increased	体重増加	1	(0.1)	4	(0.5)	5	(0.3)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0		2	(0.2)	2	(0.1)
White blood cell count increased	白血球数増加	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	2	(0.3)	2	(0.2)	4	(0.3)
Abnormal weight gain	異常体重増加	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Decreased appetite	食欲減退	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	0		2	(0.2)	2	(0.1)

Table 22-6. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Myalgia	筋肉痛	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Myositis	筋炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.1)	3	(0.3)	4	(0.3)
Prostate cancer	前立腺癌	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Nervous System Disorders	神経系障害	10	(1.4)	17	(2.0)	27	(1.7)
Dizziness	浮動性めまい	4	(0.6)	4	(0.5)	8	(0.5)
Headache	頭痛	5	(0.7)	8	(0.9)	13	(0.8)
Hypertonia	筋緊張亢進	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0		3	(0.3)	3	(0.2)
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Somnolence	傾眠	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Tremor	振戦	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Psychiatric Disorders	精神障害	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Depression	うつ病	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Depressive symptom	抑うつ症状	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Mood altered	気分変化	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Proteinuria	蛋白尿	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Urinary retention	尿閉	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	1	(0.1)	4	(0.5)	5	(0.3)
Breast pain	乳房痛	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Erectile dysfunction	勃起不全	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Menstrual disorder	月経障害	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Menstruation irregular	不規則月経	0		1	(0.1)	1	(0.1)

Table 22-6. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Uterine haemorrhage	子宮出血	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	6	(0.8)	10	(1.2)	16	(1.0)
Asthma	喘息	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Bronchospasm	気管支痙攣	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Cough	咳嗽	0		2	(0.2)	2	(0.1)
Dysphonia	発声障害	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Dyspnoea	呼吸困難	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Epistaxis	鼻出血	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Paranasal sinus discomfort	副鼻腔不快感	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Productive cough	湿性咳嗽	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Respiratory tract congestion	気道うっ血	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Rhinorrhoea	鼻漏	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Sinus pain	副鼻腔痛	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	33	(4.6)	51	(5.9)	84	(5.3)
Acne	ざ瘡	6	(0.8)	13	(1.5)	19	(1.2)
Acute generalised exanthematous pustulosis	急性汎発性発疹性膿疱症	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Alopecia	脱毛症	2	(0.3)	0		2	(0.1)
Angioedema	血管浮腫	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Blister	水疱	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Dermatitis	皮膚炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)

Table 22-6. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451015

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term		Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	15	(2.1)	29	(3.4)	44	(2.8)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Eczema	湿疹	2	(0.3)	3	(0.3)	5	(0.3)
Hair texture abnormal	毛質異常	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Hyperhidrosis	多汗症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Pityriasis	粃糠疹	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
Pruritus	そう痒症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Rash	発疹	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Rash vesicular	小水疱性皮疹	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Rosacea	酒さ	0		1	(0.1)	1	(0.1)
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Urticaria	蕁麻疹	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Xeroderma	乾皮症	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Social Circumstances	社会環境	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Pregnancy of partner	パートナーの妊娠	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Surgical And Medical Procedures	外科および内科処置	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Wisdom teeth removal	智歯抜歯	1	(0.1)	0		1	(0.1)
Vascular Disorders	血管障害	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)
Hypertension	高血圧	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)

Table 22-6. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7451015

	Abrocitinib 100 mg QD (N=725)		Abrocitinib 200 mg QD (N=865)		Total (N=1590)	
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**

Source：中間報告書 Table 14.3.1.3.2

Note: Date of cut-off was 22Apr2020. For patients who entered treatment period 2 at the time of cut-off, data after treatment period 1 End of Treatment (EOT) visit date was excluded. Included data up to 28 days after last dose of study.

[1]If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence was counted.

Subjects were counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities had been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity was summarized. Missing baseline severities were imputed as mild. Maximum severity at any dictionary level was calculated after the report subset criteria was applied.

MedDRA v23.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18MAY2020 (02:50) Source Data: adae Output File: ./nda1_cdisc/B7451015_iCSR/adae_s043 Date of Generation: 18SEP2020 (05:29)

23. B7451005 試験（5.3.5.4.1，参考資料）

治験の標題：中等症から重症の乾癬患者を対象に PF-04965842 の安全性および有効性を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，第 2 相試験

23.1. 試験概要

治験実施施設：カナダ（8 施設），米国（24 施設）

治験期間：2014 年 11 月 25 日～2015 年 9 月 10 日

開発段階：第 2 相

23.1.1. 目的

主要目的：全身療法または光線療法の対象となる慢性局面型乾癬患者を対象に PF-04965842 を 1 日 2 回または 1 日 1 回, 4 週間投与したときの, 第 4 週時点の Psoriasis Area and Severity Index（PASI）スコアのベースライン時からの変化量に対する PF-04965842 の有効性を評価する。

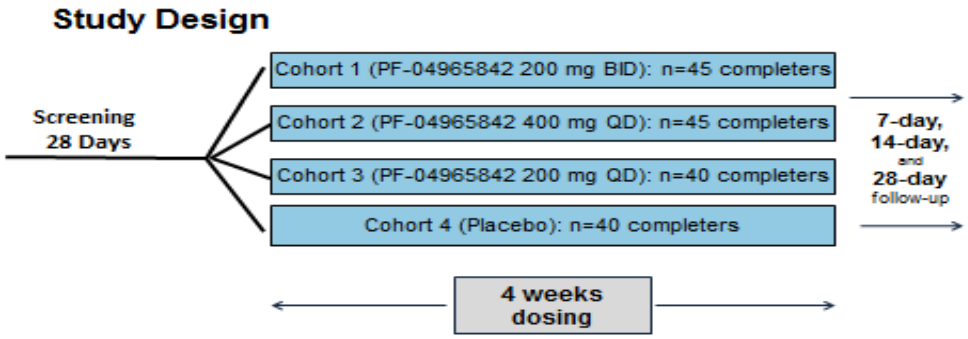
副次目的：

- 慢性局面型乾癬患者を対象に，その他の有効性評価項目に対する PF-04965842 投与の経時的な効果を評価する。
- 慢性局面型乾癬患者を対象に，PF-04965842 の経時的な安全性および忍容性を評価する。

23.1.2. 治験デザイン

治験デザインの概要を Figure 23-1 に示した。本治験は，全身療法または光線療法の対象となる中等症から重症の慢性局面型乾癬患者を対象に PF-04965842 を経口投与する多施設共同, 無作為化, 二重盲検（治験責任医師および被験者に対し，割り付け情報を盲検化した），プラセボ対照，4 週間，並行群間比較，第 2 相試験であった。

Figure 23-1. Study Design, Protocol B7451005



Source：総括報告書本文 Figure 1
The n presented in this figure were the planned numbers of subjects for randomization in the study, not the actual numbers of subjects randomized.
Abbreviations: BID = twice daily; n = number of subjects; QD = once daily.

約 196 例（約 170 例が試験を完了すると想定）を 4 つのコホートに無作為に割り付けることとした。約 46 例に 200 mg PF-04965842（1 日 1 回：QD），約 52 例に 200 mg PF-04965842（1 日 2 回：BID），約 52 例に 400 mg PF-04965842 QD，約 46 例にプラセボをそれぞれ投与することとした。本治験の目的は，PF-04965842 の有効性，安全性および忍容性を評価し，PF-04965842 の血漿中濃度を測定することであった。

治験薬初回投与前 28 日以内に被験者のスクリーニングを行い，被験者が本治験の選択基準を満たしていることを確認した。4 週間の投与期間を設け，投与終了後，追跡調査の来院を第 1，2 および 4 週に計 3 回行った。臨床的に意味のある異常または有害事象が認められた被験者では，それらが消失またはベースライン時の状態に回復するか，臨床的に安定しているとみなされるまで，必要に応じて追加の追跡調査来院を行った。

本治験では，PASI，乾癬に罹患した面積の体表面積（body surface area：BSA）に対する割合，医師による全般重症度評価（Physician’s Global Assessment：PGA）および標的病変部位の局面重症度スコア（Target Plaque Severity Score：TPSS）により乾癬の臨床評価を行った。PF-04965842 の有効性評価では，患者報告アウトカム（Patient Reported Outcome：PRO）である Dermatology Life Quality Index（DLQI），そう痒の重症度スコア（itch severity score：ISS）および患者による全般的評価（Patient Global Assessment：PtGA）も使用して評価した。本治験では，フローサイトメトリーにより全被験者の B 細胞，T 細胞および NK 細胞についても評価した。

23.1.3. 診断および主な組み入れ基準

23.1.3.1. 選択基準

本治験への組み入れに際し，被験者は年齢が 18～65 歳であり，局面型乾癬（体表面積の 15%以上が乾癬に罹患しており，PASI スコアが 12 以上）と診断されてから治験薬の初回投与時までに 6 ヵ月以上が経過していなければならない。被験者らは乾癬に対する光線療法または全身療法の対象で，また本治験期間中は長時間の日光曝露および日焼け室での紫外線曝露を避けることに同意していなければならないこととした。妊娠可能な被験者は，治験期間中および治験薬の最終投与後 28 日間以上，効果の高い避妊法を使用しなければならないこととした。また，適格な被験者は，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～37.5 kg/m^2 かつ体重 50 kg（110 lbs）超であり，組み入れ時に *Mycobacterium tuberculosis*（TB）感染の徴候が認められてはならないこととした。全治験参加者は，すべての試験手順および検査に従う意思があることとし，本治験に関するすべての事項に同意したことを示す同意文書に自ら署名および日付を記入して提出した。

23.1.3.2. 除外基準

局面型以外の乾癬または薬剤誘発性乾癬の患者は本治験から除外することとした。治験薬の初回投与前 9 ヵ月以内にウステキヌマブ（ステラーラ®）の投与を受けた被験者，治験薬の初回投与前 12 週間以内に乾癬または関節リウマチに対する他の治験薬の投与を受けた被験者，治験薬の初回投与前 4 週間以内に光線療法およびソラレン長波長紫外線療法（psoralen plus ultraviolet A therapy：PUVA），乾癬に影響を及ぼす可能性のある生物学的製剤以外の全身療法，生ワクチンの接種，金製剤の筋肉内投与または漢方薬の投与を受けた被験者は，本治験から除外することとした。治験薬の初回投与前 2 週間以内に，乾癬に影響を及ぼす可能性のある中波長紫外線（ultraviolet B：UVB）による光線療法または外用剤の投与を受けた被験者も，本治験から除外することとした。エタネルセプト（エンブレル®），インフリキシマブ（レミケード®），アダリムマブ（ヒュミラ®）などの乾癬に対する生物学的製剤の投与を受け，その投与時期が治験薬初回投与前の 4～8 週間以内または投与された生物学的製剤の約 5 半減期以内である被験者は，本治験から除外することとした。

何らかの理由で併用可能薬の投与を受けている被験者は，安定した投与方法で投与を受けていなければならないこととした。安定した投与方法とは，治験薬初回投与前の 2 週間以内または併用薬の 5 半減期以内（いずれか長い方）に，新たな薬剤の投与を開始しないか用量を変更しないことと定義した。乾癬に影響を及ぼす可能性のある併用薬の投与開始または変更を予定している被験者は，本治験から除外することとした。

また，1 回の再検査でもヘモグロビン，好中球数もしくは血小板数の異常な低値またはクレアチニン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT），ヘモグロビン A1c もしくは総ビリルビンの異常な高値が確認された被験者も，本治験から除外することとした。被験者が重度，急性もしくは慢性の病態または精神的状態あるいは臨床検査値異常を示し，治験参加や治験薬の投与により危険性が増す可能性や，試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある場合は，当該被験者を本治験から除外することとした。

23.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

23.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 23-1 に示した。

Table 23-1. Investigational Product Description, Protocol B7451005

Study Drug	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Potency	Formulation
Placebo Oval Tablet (2:1, MCC:Lactose)	CM-1300911	11-008330	0 mg	Tablet
PF-04965842 100 mg Oval White to Off-White Tablet	GR-SDM	14-003053	100 mg	Tablet
PF-04965842 100 mg Oval White to Off-White Tablet	GR-SDM	14-001404	100 mg	Tablet

Abbreviations: MCC = microcrystalline cellulose.

23.1.4.2. 用法および用量

各コホートの被験者に，PF-04965842 を 200 mg QD，200 mg BID または 400 mg QD のいずれかの用量を経口投与し，さらに 1 コホートでは PF-04965842 に対応するプラセボを投与した。

23.1.4.3. 投与期間

被験者は治験薬を 4 週間服用した。

23.1.5. 評価項目

23.1.5.1. 薬物動態および薬力学の評価項目

23.1.5.1.1. 薬物動態の評価項目

第 1，7，14，21 および 28 日に採取した血液試料を用いて，PF-04965842 の血漿中濃度を測定し，薬物動態を評価した。

23.1.5.1.2. 薬力学の評価項目

本治験では下記の薬力学（pharmacodynamic：PD）評価項目について評価した。

- ヘモグロビン，網状赤血球数，好中球数，リンパ球数および血小板数の絶対数（または絶対値）およびベースライン時からの変化量：安全性評価項目として測定したこれらの値は，シグナル伝達にヤヌスキナーゼを必要とするいくつかのサイトカインの影響を受けることから，PD 評価項目としても使用した。

- PF-04965842 の作用機序と関連する特定のタンパク質［インターフェロンーγ誘導タンパク質 10（interferon gamma-induced protein 10：IP-10），高感度 C－反応性タンパク（high-sensitivity C-reactive protein : hsCRP）など］の血清中濃度または血漿中濃度について，絶対値およびベースライン時からの変化量。

- 蛍光活性化セルソーティング（fluorescence-activated cell sorting：FACS）分析により測定した末梢血中のリンパ球サブセット（CD3，CD4，CD8，CD16/56 および CD19）およびインター

ロイキン（interleukin：IL）-17 産生細胞数について，絶対数およびベースライン時からの変化量の推移。

すべての PD 評価項目は，実薬投与期間中およびその後の複数の時点で採取した血液試料を用いて評価した。PD 評価項目を分析し，絶対値（または絶対数）およびベースライン時からの変化量を示した。

23.1.5.1.3. 有効性の評価項目

本治験の有効性の主要評価項目は，下記のとおりであった。

- 第 4 週での PASI スコアのベースライン時からの変化量

本治験の有効性の副次評価項目は，下記のとおりであった。

- PASI スコアのベースライン時からの変化率の推移
- PASI スコアのベースライン時からの変化量の推移
- PASI スコアがベースライン時から 50%，75%および 90%改善した被験者の割合の推移
- PGA が「消失」または「ほぼ消失」となった被験者の割合の推移

PASI は，病変の重症度および乾癬に罹患した面積の BSA に対する割合の両方に基づいて，被験者の乾癬の重症度を数値化した指標である。病変の重症度は，乾癬の病変の基本的な特徴（紅斑，硬結および鱗屑）毎に重症度を評価した。これら 3 つの主な徴候の評価は，4 つの身体領域（頭部，上肢，体幹および下肢）で個別に実施した。5 段階評価（0：病変なし，1：軽症，2：中等症，3：重症，4：極めて重症）に従って，各身体領域の紅斑，硬結および鱗屑のスコアを求めた。乾癬に罹患した面積の評価では，「0：病変なし，1：>0%～9%，2：10%～29%，3：30%～49%，4：50%～69%，5：70%～89%，6：90%～100%」のスコア基準に従って，4 つの身体領域の乾癬に罹患した程度（%）に対して数値スコアを割り当てた。

各身体領域で，紅斑，硬結および鱗屑の重症度スコアの合計に，乾癬に罹患した面積の割合に対するスコアを乗じ，さらに 4 つの身体領域の重み付け係数（頭部：0.1，上肢：0.2，体幹：0.3，下肢：0.4）を乗じた。こうして 4 つの身体領域で得られた数値の合計を，PASI スコアとした。PASI スコアは 0.1 単位で変動して 0.0～72.0 の値をとり，スコアが高いほど乾癬の重症度が高い。

乾癬の PGA は，すべての乾癬病変にわたる紅斑，硬結および鱗屑の全般的な評価を反映して，5 段階評価でスコア化した。適切な形態的特長に基づく 5 段階（0～4）の重症度評価に従って，全身の紅斑，硬結および鱗屑のスコアを個別に求めた。重症度スコアの合計を平均し，小数点以下を四捨五入して PGA を算出した。PGA は「0：消失，1：ほぼ消失，2：軽症，3：中等症，4：重症」の 5 段階の尺度であった。

23.1.5.1.4. 安全性の評価項目

標準的な安全性評価として，身体学的検査，仰臥位でのバイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査（全項目または一部を省略した血液生化学検査，脂質検査および尿検査を含む）および有害事象の評価を行った。

23.1.6. 統計解析方法

23.1.6.1. 解析対象集団[a]

Modified intent-to-treat（mITT）集団：無作為に割り付けられ，1 回以上治験薬（PF-04965842 またはプラセボ）の投与を受けたすべての被験者を含めた。本治験では mITT 集団を主要な有効性解析対象集団とした。

薬物動態解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，PF-04965842 濃度が 1 回以上測定されたすべての被験者と定義した。

PD 解析対象集団 : 無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，評価対象の PD パラメータが 1 つ以上測定されたすべての被験者と定義した。

安全性解析対象集団：本治験に組み入れられ，1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者を含めた。被験者が実際に受けた治療に基づいてすべての被験者を解析した。すべての安全性解析は，主に安全性解析対象集団を用いて実施した。

23.1.6.2. 統計解析

主要評価項目の解析

本治験の主要目的は，中等症から重症の乾癬患者を対象に PF-04965842 の有効性を評価することであった。治療効果は，第 4 週での PASI スコアのベースライン時からの平均変化量の差（実薬群－プラセボ群）と定義した。

第 4 週での PASI スコアのベースライン時からの平均変化量に基づいて，治療効果を評価した。各 PF-04965842 投与群とプラセボ群を比較したとき，下記の判定基準（C_1，C_2 および C_3）のすべてを満たした場合に，その投与群で治療効果が認められたと判断することとした。

- C_1 : 観察された群間差（実薬群－プラセボ群）が-11 未満である。-11 の値を目標値（target value : TV）とした。
- C_2 : PF-04965842 群とプラセボ群の差の片側 75%信頼区間（confidence interval : CI）（すなわち両側 50% CI の上限値）が-7.8 未満である。-7.8 の値を基準値の下限（lower reference value : LRV）とした。

[a] 総括報告書本文 9.7.3 項から補足

- C_3：PF-04965842 群とプラセボ群の差の片側 95.0% CI（すなわち両側 90% CI の上限値）が 0 未満である。

少なくとも 1 つの群間比較で上記の判定基準がすべて満たされた場合に，主要評価項目に基づき治療効果が認められたと判断することとした。

主要解析では経時データに対する共分散分析（longitudinal analysis of covariance：LANCOVA）を実施し，感度分析では共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を実施した。本解析の目的は，各 PF-04965842 投与群について，第 4 週での PASI スコアのベースライン時からの平均変化量の差（PF-04965842 投与群−プラセボ群）を推定することであった。LANCOVA では欠測値の補完を行わず，観測値を用いて解析した。

主要解析の目的は，治療効果の推定値とその片側（75%および 95%）CI の上限値を推定することであった。これらの推定値を用いて，上記の治療効果を評価した。

副次評価項目の解析

副次解析では，mITT 集団のベースライン時および第 1 週から第 8 週までに利用可能な観測値を用いた。また，欠測値を最直前の観測値で補完する last observation carried forward（LOCF）法を用いて，感度分析を実施した。

連続変数の評価項目［PASI スコアならびに PASI スコアのベースライン時から最終投与来院時までの変化量および変化率］ の推移は，記述的に要約した。

主要解析として LANCOVA（補完なし）を実施し，感度分析として LANCOVA（LOCF 補完），ANCOVA（補完なし）および ANCOVA（LOCF 補完）を実施した。PASI スコアのベースライン時からの変化量の解析では，ベースライン時の PASI スコアを共変量として用いた。

薬物動態の解析

すべてのデータ表示（一覧表を除く）では，定量下限値未満の濃度を 0 に設定した。一覧表では，定量下限値未満の値を「定量下限値未満」として報告した（この「定量下限値」は実際の定量下限値に置き換えられる）。

要約表および各時点の中央値のグラフでは，下記のいずれかに当てはまる場合には，濃度を欠測値とみなして統計量を算出した。

- 濃度データが「未実施」または「試料なし」として得られた。
- 試料の採取時間の逸脱について十分な懸念を生じているか，薬物動態解析担当者が濃度の異常を報告した。

データの 50%超が欠測値である場合は，その時点の要約統計量は表示しないこととした。

薬力学の解析

バイオマーカーのデータは，グラフと表の両方の形式で，投与群別および投与後の時間別に表示および要約した。ヘモグロビン，好中球数，網状赤血球数，リンパ球数，血小板数，絶食時脂質，

脂質比，hsCRP，血清クレアチニン，エプスタイン・バーウイルス（Epstein-Barr virus：EBV）デオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid：DNA），サイトメガロウイルス（Cytomegalovirus：CMV）DNA および単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus：HSV）DNA について，探索的な解析を実施した。この解析では，各来院時での総免疫グロブリン E（immunoglobulin E：IgE），hsCRP および各血球数に対する治療効果を LANCOVA により評価した。本解析は，mITT 集団のベースライン時および第 1 週から第 8 週までに利用可能な観測値を用いて実施した。

- 臨床検査値（ヘモグロビン，好中球数，リンパ球数，血小板数，絶食時脂質，脂質比，hsCRP および血清クレアチニン）について，絶対値（または絶対数）の平均およびベースライン時からの変化量とその 90% CI を算出した。

投与群間の比較（有害事象の解析含む）では多重性の調整は実施しなかった。

23.2. 試験結果

23.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 23-2 に示した。本治験は開発製品ポートフォリオの優先順位の変更のために早期に終了したものであり，安全性に関連した早期終了ではなかった。早期に終了したため，本治験で割り付けに至った被験者数は 59 例であった。これは当初計画した被験者数である 196 例の約 30%である。本治験への参加のため計 130 例をスクリーニングし，そのうち 59 例を各投与群に無作為に割り付けた。これらの被験者のうち，59 例が 1 回以上治験薬（PF-04965842 またはプラセボ）の投与を受けた（安全性解析対象集団）。その内訳はプラセボ群 14 例，200 mg QD 群 15 例，400 mg QD 群 16 例，200 mg BID 群 14 例であった。

無作為に割り付けた 59 例のうち，18 例（30.5%）が治験薬投与を中止し，41 例（69.5%）が治験薬投与を完了した。また，13 例（22.0%）が治験を中止し，46 例（78.0%）が治験を完了した。

Table 23-2. Subject Disposition by Treatment Group, Protocol B7451005

	Placebo n (%)	PF-04965842 200 mg QD n (%)	PF-04965842 400 mg QD n (%)	PF-04965842 200 mg BID n (%)	Total n (%)
Screened					130
Randomized	14	15	16	14	59
Treated	14	15	16	14	59
End of Treatment					
Completed	11 (78.6)	12 (80.0)	12 (75.0)	6 (42.9)	41 (69.5)
Discontinued	3 (21.4)	3 (20.0)	4 (25.0)	8 (57.1)	18 (30.5)
End of Study					
Completed	12 (85.7)	12 (80.0)	12 (75.0)	10 (71.4)	46 (78.0)
Discontinued	2 (14.3)	3 (20.0)	4 (25.0)	4 (28.6)	13 (22.0)
Analyzed for Pharmacokinetics					
Concentration	0	15	16	14	45
Analyzed for Pharmacodynamics					
Pharmacodynamics	14	15	16	14	59
Analyzed for Efficacy					
Modified Intent to Treat Set (mITT)[a]	14	15	16	14	59
Analyzed for Safety					
Adverse Events	14	15	16	14	59
Laboratory Data	14	15	16	14	59
Discontinuations from Study					
Relation to Study Drug not Defined	2 (14.3)	1 (6.7)	3 (18.8)	4 (28.6)	10 (16.9)
Insufficient clinical response	1 (7.1)	0	0	0	1 (1.7)
Lost to follow-up	0	0	2 (12.5)	0	2 (3.4)
No longer meets eligibility criteria	0	0	0	2 (14.3)	2 (3.4)
No longer willing to participate in study	0	0	1 (6.3)	1 (7.1)	2 (3.4)
Other	1 (7.1)	1 (6.7)	0	0	2 (3.4)
Protocol violation	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.7)
Related to Study Drug	0	2 (13.3)	1 (6.3)	0	3 (5.1)
Adverse event	0	2 (13.3)	1 (6.3)	0	3 (5.1)

Subjects withdrawn from treatment phase due to AE were permitted to complete remaining study visits.
Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; n = number of subjects; QD = once daily.
[a] All subjects who were randomized and received at least one dose of the randomized study drug.

無作為に割り付けた全被験者では男性（59 例中 40 例）が女性（59 例中 19 例）よりも多く，被験者の大部分は白人であった。被験者の年齢の範囲は 20～65 歳であり，大部分は 45～64 歳であった。被験者の体重の範囲は 48.4～133.4 kg であり，BMI の範囲は 17.3～37.7 kg/m^2 であった。

被験者の臨床的特性は投与群間で同様であった。ただし，200 mg BID 群の平均年齢（52.1 歳）は，プラセボ群（45.4 歳），200 mg QD 群（42.9 歳）および 400 mg QD 群（42.8 歳）よりもやや高かった。

すべての被験者は乾癬と診断され，診断からの罹病期間は 0.6～50.2 年であった。診断からの罹病期間の平均値はプラセボ群 16.1 年，200 mg QD 群 13.9 年，400 mg QD 群 21.5 年，200 mg BID 群 25.6 年であった。

ベースライン時の PASI スコアの平均値はプラセボ群 20.05，200 mg QD 群 20.34，400 mg QD 群 19.21，200 mg BID 群 18.01 であった。ベースライン時の乾癬に罹患した面積の BSA に対する割合の平均値はすべての投与群で同様であり，23.00%～30.62%であった。ベースライン時に，被験者の大部分は PGA カテゴリーの「中等症」と判定され，各 PGA カテゴリーの被験者の割合はすべての投与群で同様であった。

ベースライン時の総コレステロール，拡張期血圧および収縮期血圧も，すべての投与群で同様であった。

すべての投与群で同様の例数の既往症および併存症が報告された。

既往症はプラセボ群の 5 例，200 mg QD 群の 8 例，400 mg QD 群の 7 例，200 mg BID 群の 8 例で報告された。報告された主な既往症は感染症および寄生虫症ならびに胃腸障害であり，すべての投与群で同様の例数が報告された。

乾癬以外の併存症はプラセボ群の 13 例, 200 mg QD 群の 10 例, 400 mg QD 群の 14 例, 200 mg BID 群の 12 例で報告された。試験時に認められた主な併存症は筋骨格系および結合組織障害であり，59 例中 33 例で報告された。その他の主な併存症は，精神障害（うつ病および不眠症），胃腸障害，神経系障害（頭痛および片頭痛）および血管障害（高血圧）であった。

23.2.2. 薬物動態の結果

4 週間の投与期間中に，PF-04965842 200 mg QD，400 mg QD および 200 mg BID の投与を受けた被験者を対象として PF-04965842 の濃度を分析した。第 1，7，14，21 および 28 日に，投与前および投与後の特定時点で試料を採取した。概して投与前の血漿中濃度は予測されたように，200 mg BID 群の濃度は 400 mg QD 群よりも高く，200 mg QD 群の濃度が最も低かった。第 28 日に観察されたほぼ C_{max} に近い濃度は，400 mg QD 群で最も高く，200 mg QD 群および 200 mg BID 群ではそれより低かったが同程度の濃度が観察された。

23.2.3. 薬力学の評価項目の結果

血液学的検査

網状赤血球数のベースライン時からの平均変化率は，200 mg QD 群および 400 mg QD 群では小さく，プラセボ群と同様であったが，例外として第 2 週では 200 mg QD 群および 400 mg QD 群の網状赤血球（絶対数）の減少量はプラセボ群よりもやや大きかった。他のすべての群と比較して，200 mg BID 群ではベースライン時からの平均変化率が最も大きく，投与期間（第 1，2，3 および 4 週）中に網状赤血球数が顕著に減少し，減少量は第 3 週で最大となったが，投与終了後 4 週間（第 8 週）に網状赤血球数の増加が認められた。

ヘモグロビン値のベースライン時からの平均変化率は，200 mg QD 群および 400 mg QD 群では比較的小さく，プラセボ群と同様であった。200 mg BID 群では，投与終了時（第 4 週）にヘモグロビン値のベースライン時からの平均変化率の低下が認められ，投与終了後 4 週間（第 8 週）まで

持続した。投与終了後 4 週間（第 8 週）では，ヘモグロビン値のベースライン時からの平均変化率の低下は 200 mg BID 群で持続しただけでなく，400 mg QD 群でも認められた。

好中球の絶対数のベースライン時からの平均変化率は，200 mg QD 群および 400 mg QD 群ではすべての時点でプラセボ群と同様に小さかった。200 mg BID 群ではベースライン時からの平均変化率が最も大きく，投与期間（第 1，2，3 および 4 週）中に好中球の絶対数が顕著に減少し，投与終了後 4 週間（第 8 週）までにベースライン値に近い値に回復した。

リンパ球数の絶対数のベースライン時からの平均変化率は，第 1 週に 200 mg QD 群および 400 mg QD 群でわずかに上昇し，200 mg BID 群でより顕著に上昇した。第 2，3，4 および 8 週では，リンパ球数の絶対数のベースライン時からの平均変化率はすべての PF-04965842 投与群で小さく，プラセボ群と同様であった。

血小板数のベースライン時からの平均変化率は，第 1 週では 200 mg QD 群，400 mg QD 群および 200 mg BID 群のいずれも小さく，プラセボ群と同様であった。200 mg QD 群，400 mg QD 群および 200 mg BID 群では，第 2 週から血小板数が減少し始め，第 3 週および第 4 週にプラセボ群と比較して血小板数のベースライン時からの平均変化率の顕著な低下が認められた。低下の程度は第 3 週の 200 mg BID 群で最大となった（-56.86%）。血小板数の減少は，200 mg QD 群（-27.45%）および 400 mg QD 群（-32.84%）でも第 3 週に観察された。PF-04965842 投与群の血小板数は，投与終了後 4 週間（第 8 週）にベースライン値に近い値に回復した。この回復は，第 4 週までに開始すると考えられた。

タンパク質バイオマーカーの分析

第 3 週の IP-10 濃度のバラツキが大きく，数例の被験者では IP-10 濃度のベースライン時からの増加率が 200%を上回った。そのため，IP-10 濃度に関してはより明確にデータを表示するため，ベースライン時からの変化率の中央値および 90% CI を評価した。すべての PF-04965842 投与群で，第 1 週という早期に IP-10 濃度のベースライン時からの変化率の中央値の低下が認められ，第 2 週まで持続し，第 3 週および第 4 週にわずかな回復が認められた。投与終了後 4 週間（第 8 週）に，IP-10 濃度は 200 mg QD 群および 400 mg QD 群ではベースライン値に近い値に回復したが，200 mg BID 群ではベースライン時の値およびプラセボ群よりも増加した。

第 3 週および第 8 週の hsCRP 濃度のバラツキが大きく，数例の被験者では hsCRP 濃度のベースライン時からの増加率が 1000%を上回った。そのため，hsCRP 濃度に関してはより明確にデータを表示するため，ベースライン時からの変化率の中央値および 90% CI を評価した。すべての PF-04965842 投与群で，第 1 週という早期に hsCRP 濃度のベースライン時からの変化率の中央値の顕著な低下が認められた。200 mg QD 群および 200 mg BID 群では，hsCRP 濃度の減少は投与期間を通じて第 4 週まで持続した。投与終了後 4 週間（第 8 週）に，hsCRP 濃度は 400 mg QD 群および 200 mg BID 群ではベースライン値およびプラセボ群と同様であり，200 mg QD 群ではベースライン値未満のままであった。

プラセボ群，200 mg QD 群および 400 mg QD 群では，投与期間中または投与後（第 4 週または第 8 週）に，IgA，IgG または IgM 濃度のベースライン時からの変化は認められなかった。200 mg BID 群では，投与終了時（第 4 週）に IgA 濃度および IgM 濃度のベースライン時からのわずかな減少が認められ，投与終了後 4 週間（第 8 週）に IgA 濃度および IgM 濃度はベースライン値に近い値

に回復した。プラセボ群および 200 mg QD 群では，投与期間中および投与後（第 4 週および第 8 週）の IgE 濃度は，ベースライン値と同様であった。400 mg QD 群および 200 mg BID 群では，投与終了時（第 4 週）に IgE 濃度の減少が認められ，400 mg QD 群の IgE 濃度は投与終了後 4 週間（第 8 週）にベースライン値に近い値に回復し，200 mg BID 群の IgE 濃度はベースライン値よりも増加した。

NK 細胞，T 細胞および B 細胞サブセットの FACS 分析

NK 細胞の絶対数および NK 細胞が全リンパ球中に占める割合は, PF-04965842 投与群では同様の傾向を示したが，それらの値の変化は用量依存的ではないと考えられた。投与期間中（第 2 週および第 4 週）にすべての PF-04965842 投与群で，これらの NK 細胞の値のベースライン時からの平均変化率の低下が認められた。投与終了後 4 週間（第 8 週）にすべての PF-04965842 投与群で，これらの NK 細胞の値はプラセボ群と同様であったが，プラセボ群を含む全群の値はベースライン時よりもわずかに低いままであった。

治験薬の投与に対する CD3+ T 細胞の値の変化は，両方向（増加および減少）とも程度が小さく，用量依存性を示さなかった。400 mg QD 群および 200 mg BID 群では，投与期間中（第 2 週）に CD3+ T 細胞の絶対数がベースライン時から減少し，第 4 週に回復し始めたが，ベースライン値よりもわずかに低いままであった。投与終了後 4 週間（第 8 週）の CD3+ T 細胞の絶対数は, 400 mg QD 群ではベースライン値と同様であり，200 mg BID 群ではベースライン値よりもわずかに増加した。200 mg BID 群では，CD3+ T 細胞が全リンパ球中に占める割合は投与の早期（第 2 週）に低下し，投与終了時（第 4 週）に回復し始め，投与終了後 4 週間（第 8 週）にベースライン値に近い値に回復した。

CD3+CD4+ T 細胞の絶対数および CD3+CD4+ T 細胞が全リンパ球中に占める割合は, PF-04965842 投与群では同様の傾向を示した。治験薬の投与に対する CD3+CD4+ T 細胞の値の変化は，両方向（増加および減少）とも程度が小さく（絶対数は 5%以内，全リンパ球中に占める割合は 20%以内），用量依存性を示さなかった。200 mg QD 群では，投与期間中および投与後（第 2，4 および 8 週）に CD3+CD4+ T 細胞の絶対数がベースライン時からわずかに増加した。400 mg QD 群では，第 2 週に CD3+CD4+ T 細胞の絶対数がベースライン時からわずかに減少した。200 mg QD 群および 400 mg QD 群では，投与期間中および投与後（第 2，4 および 8 週）に CD3+CD4+ T 細胞が全リンパ球中に占める割合がベースライン時からわずかに上昇した。200 mg BID 群では，CD3+CD4+ T 細胞が全リンパ球中に占める割合は第 2 週にベースライン時からわずかに低下し，第 4 週に回復してベースライン値を上回った後，第 8 週にベースライン値に近い値に回復した。

治験薬の投与に対する CD3+CD8+ T 細胞の値の変化は，両方向（増加および減少）とも程度が小さく（絶対数は約 20%以内，全リンパ球中に占める割合は 10%以内），用量依存性を示さなかった。400 mg QD 群および 200 mg BID 群では, 第 2 週に CD3+CD8+ T 細胞の絶対数のベースライン時からの平均変化率の低下が認められ, 投与終了時（第 4 週）に CD3+CD8+ T 細胞の絶対数はベースライン値に近い値に回復した。200 mg BID 群では，投与終了後 4 週間（第 8 週）に CD3+CD8+ T 細胞の絶対数のベースライン時からの平均変化率の上昇が認められた。CD3+CD8+ T 細胞が全リンパ球中に占める割合は，投与期間中（第 2 週および第 4 週）にすべての PF-04965842 投与群でベースライン時から減少した。投与終了後 4 週間（第 8 週）にすべての PF-04965842 投与群で，

CD3+CD8+ T 細胞が全リンパ球中に占める割合はベースライン値に近い値またはベースライン値よりも高い値に回復し，その値はプラセボ群と同様であった。

CD4/CD8 T 細胞の比は，投与期間中および投与後のプラセボ群および PF-04965842 投与群で 1 を上回り，比較的一定の値を維持した。投与期間中（第 2 週および第 4 週）の PF-04965842 投与群では，CD4/CD8 T 細胞の比のベースライン時からの平均変化率の上昇が認められた。投与終了後 4 週間（第 8 週）に，CD4/CD8 T 細胞の比は全群でベースライン値に近い値に回復した。

CD19+ B 細胞の絶対数のデータでは，CD19+ B 細胞が全リンパ球中に占める割合のデータよりもバラツキが大きかった。投与中（第 2 週および第 4 週）にすべての PF-04965842 投与群で，CD19+ B 細胞が全リンパ球中に占める割合はベースラインから顕著に上昇した。投与終了後 4 週間（第 8 週）に，CD19+ B 細胞が全リンパ球中に占める割合は，すべての PF-04965842 投与群でベースライン値に近い値に回復したが，200 mg QD 群および 400 mg QD 群ではベースライン値よりもわずかに高い値を維持した。

23.2.4. 有効性の結果

23.2.4.1. 主要評価項目

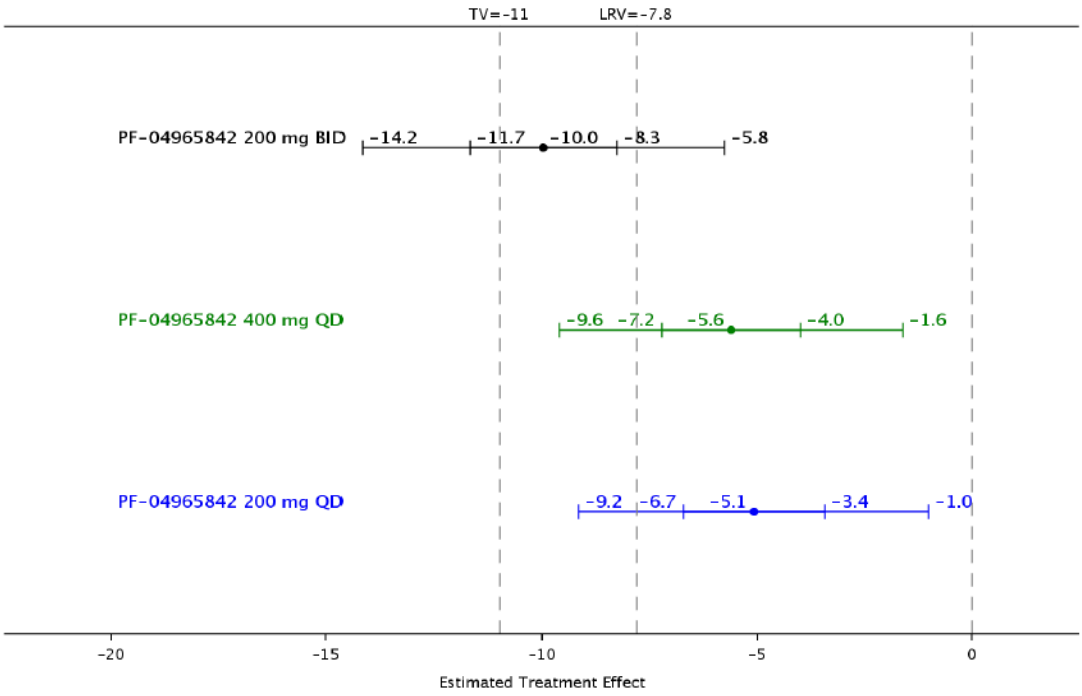
主要解析では，各実薬群の治療効果を，投与終了時（第 4 週）の PASI スコアのベースライン時からの平均変化量の差（実薬群－プラセボ群）に基づき評価した。

各 PF-04965842 投与群の治療効果の推定値とその両側 50%および 90% CI を Figure 23-2 に示す。投与期間（第 0～4 週）に得られた PASI スコアの観測値を用いて LANCOVA を実施した。LANCOVA による解析では，ベースライン時から第 4 週までに利用可能なすべてのデータを使用した。第 4 週での PASI スコアのベースライン時からの平均変化量のプラセボ群との差は，200 mg QD 群で-5.08（90% CI：-9.15, -1.01），400 mg QD 群で-5.61（90% CI：-9.61, -1.62），200 mg BID 群で-9.98（90% CI：-14.19, -5.77）であった（Table 23-3）。推定された治療効果は 200 mg BID 群で最も大きかった。

各 PF-04965842 投与群とプラセボ群を比較したとき，すべての判定基準を満たした場合に，その投与群で治療効果が認められたと判定した。200 mg BID 群は有効性の基準をほとんど満たしており，50% CI 上限値は LRV（-7.8）を下回り，90% CI の上限値は 0 よりもはるかに小さく，推定された治療効果は TV（-11）に近かった。

他の実薬群で推定された治療効果は 200 mg BID 群よりも小さかったものの，200 mg QD 群と 400 mg QD 群の両群とも，有意水準（両側）$\alpha = 0.10$ の下で統計的に有意な差が認められた（ただし，複数の投与群の比較に対する多重性の調整は実施しなかった）。

Figure 23-2. Differences (50 and 90% CIs) From Placebo in Change From Baseline for PASI Score at Week 4 - LANCOVA (mITT, Observed Case) , Protocol B7451005



Baseline is defined as last predose measurement.
LANCOVA model contains fixed factors of treatment, week, treatment by week interaction, baseline value and unstructured covariance matrix.
Abbreviations: BID = twice daily; CI = confidence interval; LANCOVA = longitudinal analysis of covariance; LRV = lower reference value; mITT = modified intent to treat set; PASI = psoriasis area and severity index; QD = once daily; TV = target value.

Table 23-3. Change From Baseline in PASI Score at Week 4 - LANCOVA (mITT, Observed Cases) , Protocol B7451005

	Placebo	PF-04965842 200 mg QD	PF-04965842 400 mg QD	PF-04965842 200 mg BID
Week 4				
N	12	12	12	10
LS Mean (SE)	-5.77 (1.722)	-10.86 (1.706)	-11.39 (1.636)	-15.76 (1.814)
LS Mean difference from placebo (90% CI)		-5.08 (-9.15, -1.01)	-5.61 (-9.61, -1.62)	-9.98 (-14.19, -5.77)

Baseline is defined as last predose measurement.
LANCOVA model contains fixed factors of treatment, week, treatment by week interaction, baseline value, and unstructured covariance matrix.
Abbreviations: BID = twice daily; CI = confidence interval; LANCOVA = longitudinal analysis of covariance; LS = least square; mITT = modified intent to treat set; PASI = psoriasis area and severity index; QD = once daily; SE = standard error.

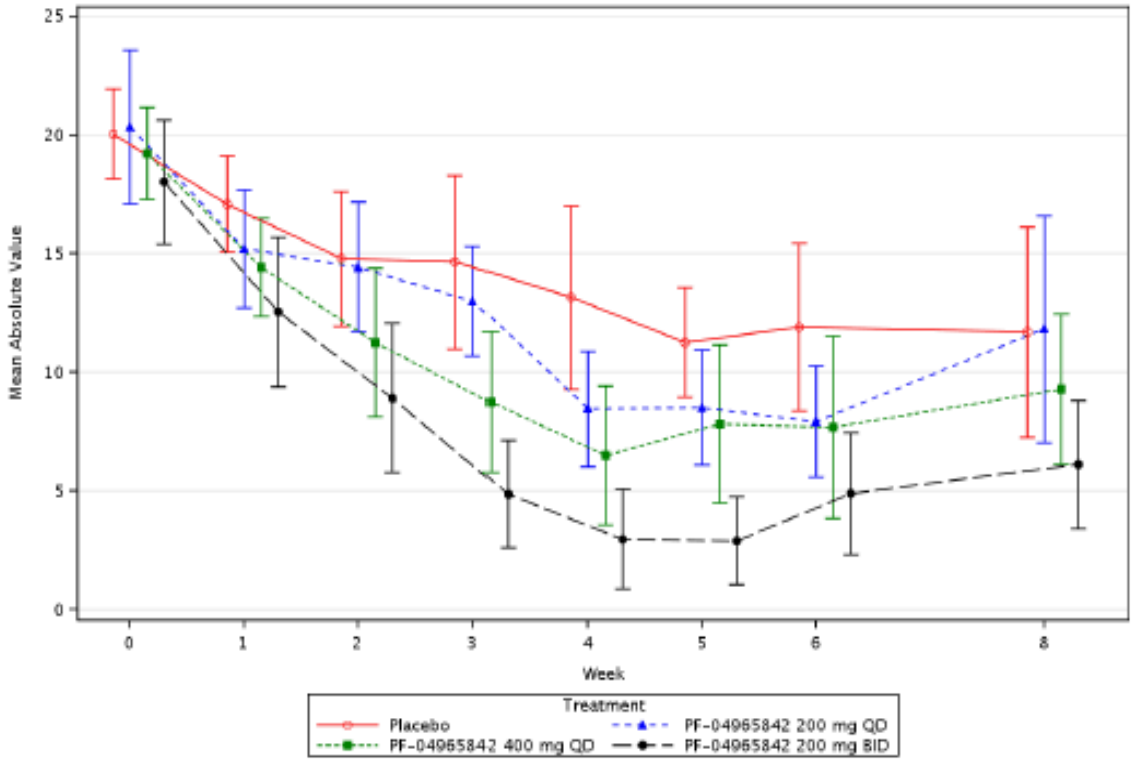
23.2.4.2. 副次評価項目

PASI スコアのベースラインからの平均変化率の推移

第 0 週から第 8 週の PASI スコアの平均値を Figure 23-3 に示した。

投与期間中および投与期間後に，全群の PASI スコアの平均値はベースライン値よりも減少した（第 1～8 週）（Figure 23-3）。PASI スコアの減少は 200 mg BID 群で最大となった。400 mg QD 群および 200 mg BID 群では，投与期間終了後 4 週間の PASI スコアはプラセボ群よりも低いままであった（第 8 週）。この所見は，Figure 23-4 に示したベースライン時からの変化量の LANCOVA 解析によっても認められている。しかしながら，この治療効果の推定値には（被験者数が少なかったことから）大きな不確実性を伴っており，また，かなりの割合の被験者の第 8 週来院時の PASI スコアが欠測であった点には注意する必要がある。第 8 週時の解析で PASI スコアを有した被験者数は，プラセボ群では 14 例中 8 例，200 mg QD 群では 15 例中 11 例，400 mg QD 群では 16 例中 11 例，200 mg BID 群では 14 例中 8 例のみであった。

Figure 23-3. Mean PASI Score (90% CIs) Over Time (mITT, Observed Case), Protocol B7451005



Abbreviations: BID = twice daily; CI = confidence interval; mITT = modified intent to treat set; QD = once daily.

200 mg QD 群，400 mg QD 群および 200 mg BID 群では，PASI スコアのベースライン時からの平均変化率がプラセボ群よりも大きく低下した。200 mg BID 群では，ベースライン時からの平均変化率が 200 mg QD 群および 400 mg QD 群よりも大きかった。すべての PF-04965842 投与群では，

投与期間終了時（第 4 週）に PASI スコアがベースライン時から減少していた。PASI スコアのベースライン時からの変化率は投与終了時（第 4 週）にプラセボ群と比較して最も大きく減少したが，200 mg BID 群では PF-04965842 投与による PASI スコアの減少が投与終了後 4 週間（第 8 週）まで持続したと考えられる。

PASI スコアのベースライン時からの変化量の推移

第 1 週から第 8 週までの PASI スコアのベースライン時からの変化量について，各 PF-04965842 投与群とプラセボ群の差の LANCOVA に基づく推定値を Figure 23-4 に示した。

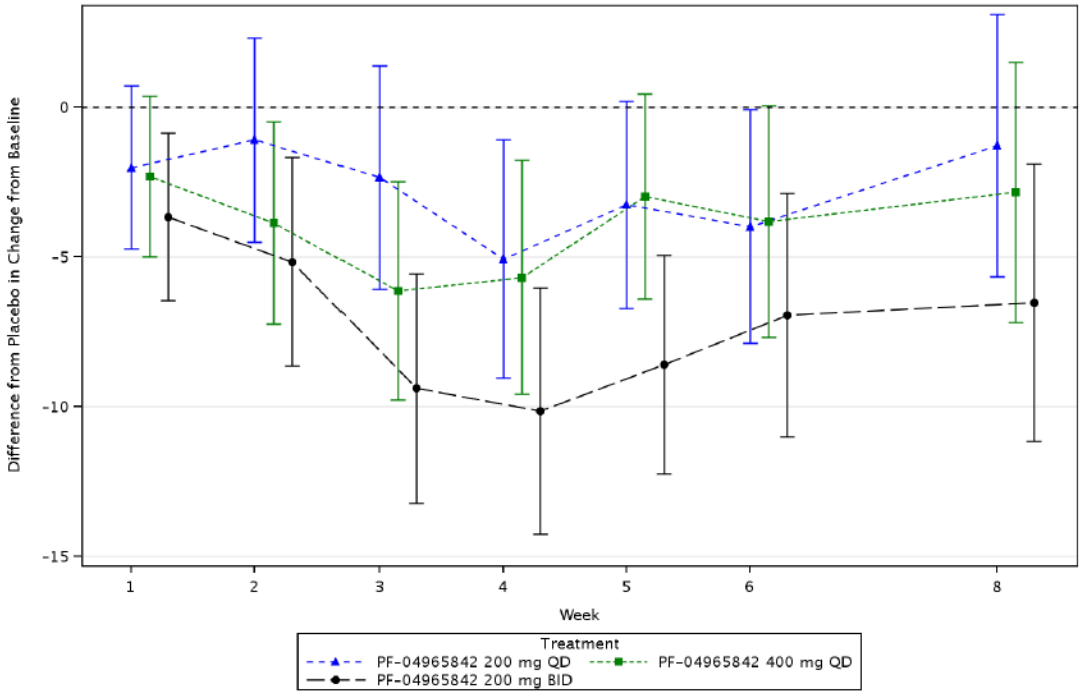
すべての観測値を用いた LANCOVA に基づく解析結果は，投与期間中（ベースライン時および第 1～4 週）に得られた一部の観測値を用いた LANCOVA に基づく主要解析の結果と同様であった。

第 1～4 週に得られた一部のデータに基づく解析結果と同様に，すべての PF-04965842 投与群で PASI スコアのベースライン時から投与終了時（第 4 週）までの変化量の減少がプラセボ群よりも有意に大きかった（有意水準（両側）0.10 の下で統計的にも有意であった）。

Figure 23-4 から，200 mg BID では PF-04965842 投与による PASI スコアの減少が実薬投与終了以降も持続したことが示唆された。しかしながら，本治験の早期中止のために被験者数が少なく，またかなりの割合の被験者で第 8 週の PASI スコアが得られなかった点には注意する必要がある。

これらの結果は，第 1～8 週の PASI スコアのベースラインからの変化率の解析結果と一致している。

Figure 23-4. Differences (90% CIs) From Placebo in Change From Baseline for PASI Score Over Time - LANCOVA (mITT, Observed Case), Protocol B7451005



Baseline is defined as last pre-dose measurement.
LANCOVA model contains fixed factors of treatment, week, treatment by week interaction, baseline value and unstructured covariance matrix.
Abbreviations: BID = twice daily; CI = confidence interval; LANCOVA = longitudinal analysis of covariance; mITT = modified intent to treat set; PASI = psoriasis area and severity index; QD = once daily.

PASI スコアがベースライン時から 50%，75%および 90%改善した被験者の割合の推移

PASI スコアが 50%以上, 75%以上および 90%以上改善した被験者（PASI50, PASI75 および PASI90 を達成した被験者）の割合を，それぞれ Figure 23-5，Figure 23-6 および Figure 23-7 に示した。

投与終了時（第 4 週）に PASI50 を達成した被験者の割合は，プラセボ群で 25.0%，200 mg QD 群および 400 mg QD 群の両群とも 66.7%，200 mg BID 群で 80.0%であった。

投与終了時（第 4 週）に PASI75 を達成した被験者の割合は，プラセボ群および 200 mg QD 群の両群とも 16.7%，400 mg QD 群で 50.0%，200 mg BID 群で 60.0%であった。

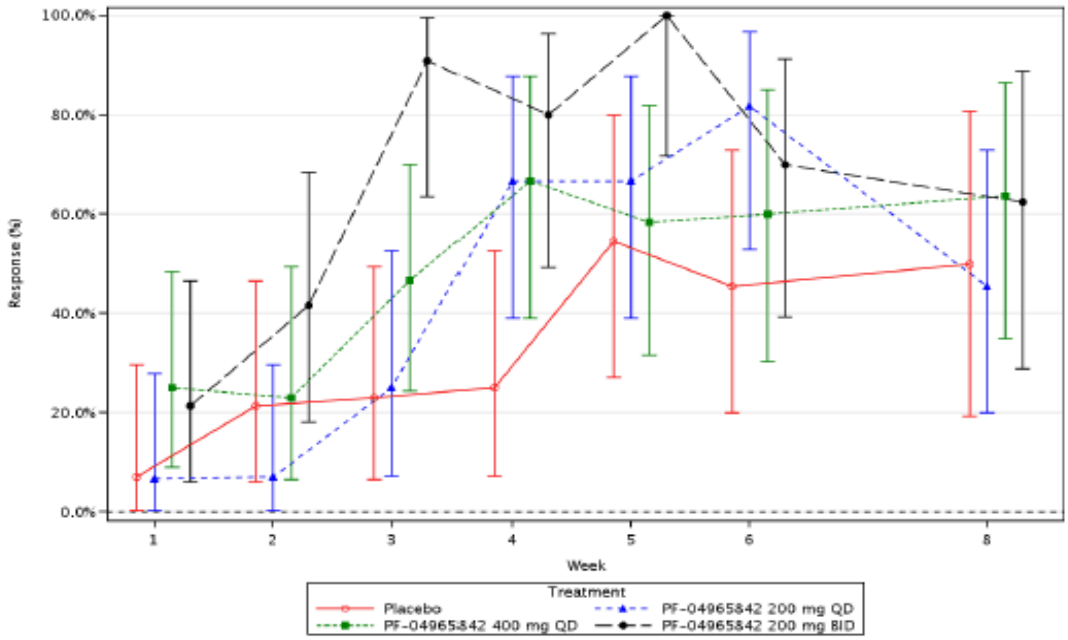
投与終了時（第 4 週）に PASI90 を達成した被験者の割合は，400 mg QD 群で 33.3%，200 mg BID 群で 60.0%であった。200 mg QD 群およびプラセボ群に PASI90 を達成した被験者はいなかった。

200 mg BID 群の PASI90 を達成した被験者の割合は，投与終了後 4 週間（第 8 週）まで一貫してプラセボ群よりも高かった。

予測されたとおり，PASI スコアを用いた 2 値変数の評価項目は，PASI スコアを用いた連続変数の評価項目よりも治療効果の評価に対する感度は低かったが，結果について同様の傾向が認められた。

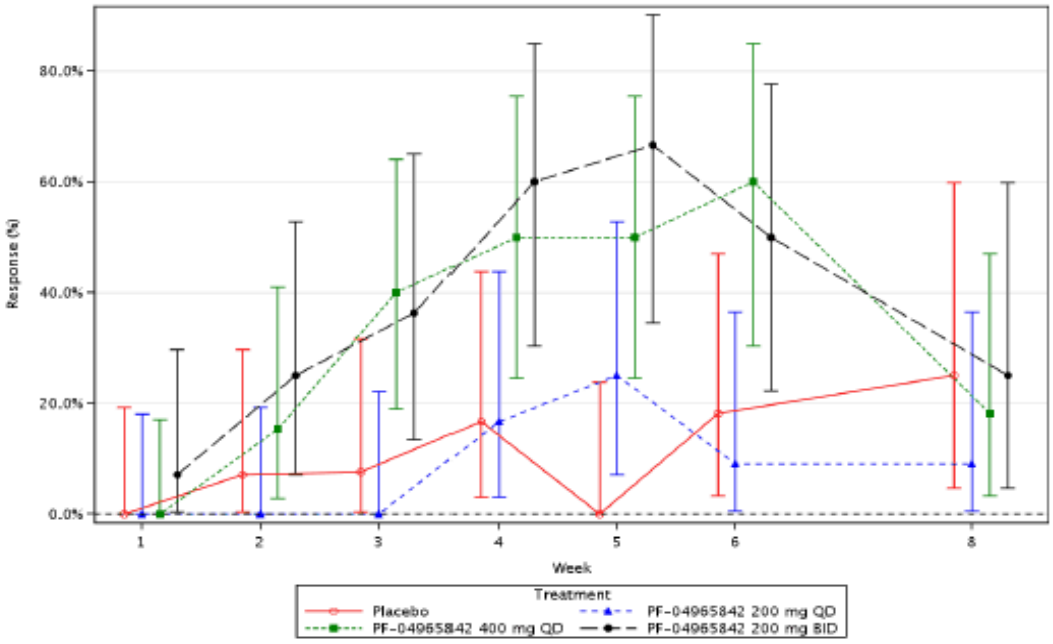
200 mg BID 群では，他の PF-04965842 投与群よりも PASI50，PASI75 および PASI90 を達成した被験者が多かった。

Figure 23-5. Proportion of Subjects Achieving PASI50 Response (90% CIs) Over Time (mITT, Observed Case), Protocol B7451005



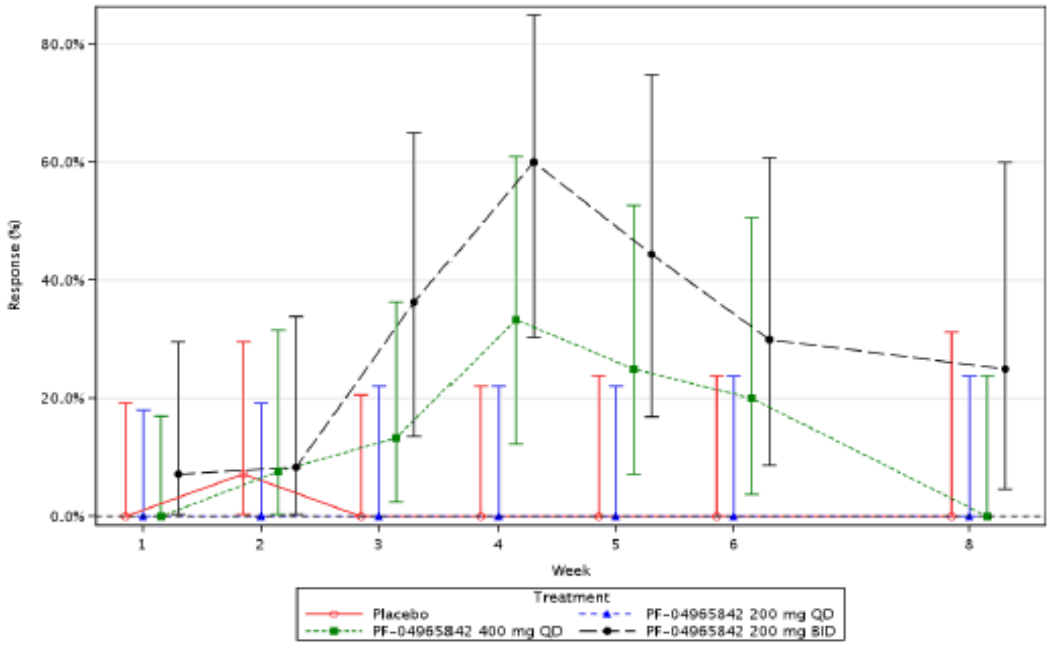
90% CI is calculated using Clopper-Pearson (Exact) method.
Abbreviations: BID = twice daily; CI = confidence interval; mITT = modified intent to treat set; PASI = psoriasis area and severity index; QD = once daily.

Figure 23-6. Proportion of Subjects Achieving PASI75 Response (90% CIs) Over Time (mITT, Observed Case), Protocol B7451005



90% CI is calculated using Clopper-Pearson (Exact) method.
Abbreviations: BID = twice daily; CI = confidence interval; mITT = modified intent to treat set; PASI = psoriasis area and severity index; QD = once daily.

Figure 23-7. Proportion of Subjects Achieving PASI90 Response (90% CIs) Over Time (mITT, Observed Case), Protocol B7451005

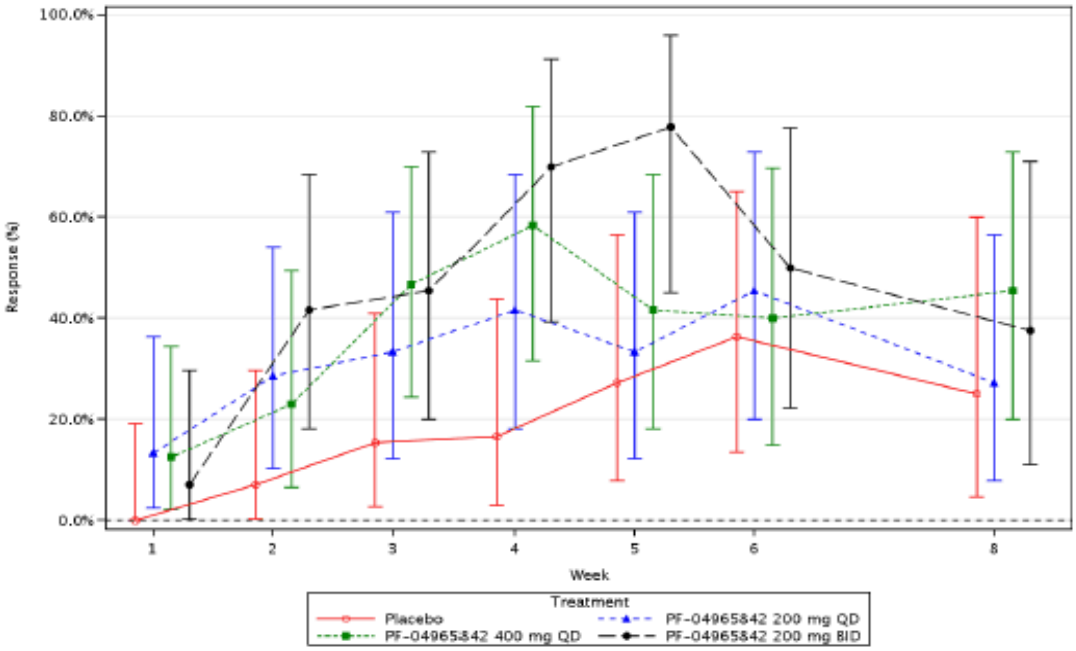


90% CI is calculated using Clopper-Pearson (Exact) method.
Abbreviations: BID = twice daily; CI = confidence interval; mITT = modified intent to treat set; PASI = psoriasis area and severity index; QD = once daily.

医師による全般重症度評価（PGA）が「消失」または「ほぼ消失」となった被験者の割合の推移

PGA が「消失」または「ほぼ消失」となった被験者の割合の推移を Figure 23-8 に示した。第 1 週から第 8 週までの各時点で，PGA が「消失」または「ほぼ消失」となった被験者の割合は，PF-04965842 投与群の方がプラセボ群よりも高かった。投与終了時（第 4 週）では，PGA が「消失」または「ほぼ消失」となった被験者の割合は，すべての PF-04965842 投与群（200 mg QD 群 41.7%，400 mg QD 群 58.3%，200 mg BID 群 70.0%）でプラセボ群（16.7%）よりも高かった。

Figure 23-8. Proportion of Subjects Achieving Physician's Global Assessment (PGA) Response of 'Clear' or 'Almost Clear' Over Time (mITT, Observed Case), Protocol B7451005



90% CI is calculated using Clopper-Pearson (Exact) method.
Abbreviations: BID = twice daily; mITT = modified intent to treat set; PGA = physician's global assessment; QD = once daily.

23.2.5. 安全性の結果

23.2.5.1. 有害事象

本治験では死亡例は認められなかった。8 例が有害事象のために治験薬の投与を中止した。プラセボ群の 6 例，200 mg QD 群の 7 例，400 mg QD 群の 14 例，200 mg BID 群の 11 例で有害事象が報告された。有害事象の大部分は軽度または中等度であった。重篤な有害事象はプラセボ群の 1 例で 1 件報告され，他に重篤な有害事象は報告されなかった。

有害事象の発現頻度は，プラセボ群（14 例中 6 例）と 200 mg QD 群（15 例中 7 例）で同様であった。400 mg QD 群（16 例中 14 例）および 200 mg BID 群（14 例中 11 例）では，有害事象の発現頻度が高った。ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）バージョン 18.0（和訳バージョン 22.1）で，高頻度に認められた器官別大分類は「胃腸障害」であり，プラセボ群の 1 例，200 mg QD 群の 2 例，400 mg QD 群の 7 例および 200 mg BID 群の 6 例で報告された。その他の主な器官別大分類は，「血液およびリンパ系障害」，「感染症および寄生虫症」，「臨床検査（血小板数減少，白血球数減少など）」および「神経系障害」であった。「感染症および寄生虫症」はプラセボ群の 1 例, 200 mg QD 群の 3 例, 400 mg QD 群の 6 例および 200 mg BID 群の 3 例で報告された。血液学的な有害事象は，器官別大分類の「血液およびリンパ系障害」または「感染症および寄生虫症」のいずれかとして報告された。

400 mg QD 群（33 件）および 200 mg BID 群（38 件）では，プラセボ群（13 件）および 200 mg QD 群（19 件）よりも多くの有害事象が報告された。第 8 週までに報告された治験薬と関連のある有害事象の要約を Table 23-4 に示した。すべての投与群で最も多く報告された有害事象は悪心であり，次いで頭痛が多く報告された。「血液およびリンパ系障害」の発現頻度は 200 mg BID 群（6 例）でプラセボ群（2 例），200 mg QD 群（0 例）および 400 mg QD 群（1 例）よりも高かった。

最も多く報告された治験薬と関連のある基本語別の有害事象は悪心（器官別大分類は「胃腸障害」）であり，プラセボ群の 1 例，200 mg QD 群の 0 例，400 mg QD 群の 4 例および 200 mg BID 群の 3 例で報告された。その他に主に報告された治験薬と関連のある有害事象は，好中球減少症（血液およびリンパ系障害）および好中球絶対数減少（臨床検査），血小板減少症（血液およびリンパ系障害）および血小板数減少（臨床検査）ならびに頭痛（神経系障害）であった。好中球減少症および好中球絶対数減少の発現頻度は，200 mg BID 群（それぞれ 3 例および 1 例，計 4 例）でプラセボ群（1 例および 0 例），200 mg QD 群（0 例および 1 例）および 400 mg QD 群（1 例および 0 例）よりも高かった。血小板減少症および血小板数減少の発現頻度も，200 mg BID 群（それぞれ 3 例および 3 例，計 6 例）でプラセボ群（0 例および 0 例），200 mg QD 群（0 例および 0 例）および 400 mg QD 群（0 例および 1 例）よりも高かった。頭痛の発現頻度は 400 mg QD 群（5 例）でプラセボ群（1 例），200 mg QD 群（0 例）および 200 mg BID 群（1 例）よりも高かった。

有害事象の大部分は軽度または中等度であった。計 3 件の重度の有害事象が 200 mg BID 群の 1 例で報告され，その内訳は好中球減少症（$1.13 \times 10^3/mm^3$），血小板数減少（$56 \times 10^3/mm^3$）および白血球数減少（$2.5 \times 10^3/mm^3$）であった。

Table 23-4. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Reported (Treatment Related), Protocol B7451005

	Placebo n	PF-04965842 200 mg QD n	PF-04965842 400 mg QD n	PF-04965842 200 mg BID n
Number of subjects:				
Subjects evaluable for adverse events	14	15	16	14
Number of adverse events	5	7	15	24
Subjects with adverse events	3	4	9	10
Subjects with serious adverse events	0	0	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0	0	1
Subjects discontinued treatment due to adverse events	1	2	1	4
Subjects discontinued study due to adverse events	0	2	1	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0	0

Includes all data collected since the first dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
Severity counts are based on the maximum severity or grade of events.
MedDRA (v18.0) coding dictionary applied.
Abbreviations: BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of subjects; QD = once daily.

器官別大分類「感染症および寄生虫症」カテゴリーの有害事象は注目すべき有害事象と考えられており，プラセボ群の 1 例，200 mg QD 群の 3 例，400 mg QD 群の 6 例および 200 mg BID 群の 3 例で報告された。器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象は PF-04965842 投与群でプラセボ群よりも多く報告されたが, 特定の PF-04965842 投与群で複数例に発現した基本語別の「感染症および寄生虫症」カテゴリーの有害事象は認められなかった。「感染症および寄生虫症」カテゴリーの有害事象が 1 件発現した 200 mg QD 群の 1 例では，第 7 脳神経麻痺（ベル麻痺）が報告され，その後に帯状疱疹が発現した。

23.2.5.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

23.2.5.3. 重篤な有害事象

1 件の重篤な有害事象（一過性脳虚血発作）がプラセボ群の 1 例で報告されたが，治験薬または本治験の対象疾患との関連はなかった。PF-04965842 投与群では重篤な有害事象は報告されなかった。重篤な有害事象の一覧に関する情報は，M2.7.4.2.1.3.1 に示した。

23.2.5.4. 有害事象による投与中止

本治験では 8 例が有害事象のために治験薬の投与を中止し，その内訳はプラセボ群 1 例，200 mg QD 群 2 例，400 mg QD 群 1 例および 200 mg BID 群 4 例であった。3 例（プラセボ群 1 例および 200 mg BID 群 2 例）は好中球減少症のために治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った他の有害事象は各 1 例に発現し，その内訳は皮下組織膿瘍（200 mg QD 群），好中球絶対数減少および白血球数減少（200 mg QD 群），悪心（400 mg QD 群），血小板数減少（200 mg BID 群）および血小板減少症（200 mg BID 群）であった。治験薬の投与を中止した被験者のうち 3 例は有害事象のために本治験も中止し，その内訳は 200 mg QD 群 2 例および 400 mg QD 群 1 例であった。

23.2.5.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

各群で同程度の被験者数（プラセボ群 8 例，200 mg QD 群 9 例，400 mg QD 群 11 例，200 mg BID 群 9 例）で臨床検査値異常が認められた。主に報告された臨床検査値異常は尿比重，尿 pH，尿蛋白および尿中血／ヘモグロビンで認められた。

血液学的検査値異常の大部分は 200 mg BID 群で報告された。網状赤血球絶対数減少および白血球数減少はすべての用量で認められ，その大部分は 200 mg BID 群で報告された。本治験中に血小板減少症と関連した出血事象は報告されなかった。

治験薬の投与または治験の中止に至った血球減少症（好中球減少症・好中球絶対数減少，血小板減少症・血小板数減少および白血球数減少）の有害事象も，注目すべき有害事象と考えられた。血球減少症の有害事象のために 6 例が治験薬の投与または治験を中止した。

400 mg QD 群の 1 例および 200 mg BID 群の 1 例の計 2 例で，拡張期血圧のベースライン時からの上昇が最大となった。これらの血圧の上昇はいずれも治験責任医師によって臨床的に意味があるものとは判断されなかった。

各時点での心電図正常および心電図異常の発現頻度は，すべての投与群で同様であった。心電図異常はいずれも治験責任医師によって臨床的に意味があるものとは判断されなかった。

23.3. 結論

本第 2 相試験は, 中等症から重症の慢性局面型乾癬患者を対象に, プラセボに対する PF-04965842 の有効性および安全性を評価するために計画された。本治験は開発製品ポートフォリオの優先順位の変更のために早期に終了したものであり，安全性に関連した早期終了ではなかった。早期に終了したため，本治験の被験者数は 59 例となり，これは当初計画した 196 例の約 30%である。治験の早期中止のために試験の感度は低下したものの，得られたデータからすべての PF-04965842 投与群でプラセボ群よりも PASI スコアを改善させたことにより有効性が示され，その効果は 200 mg BID 群で最大となった。これらの結果は，いくつかの副次および探索的評価の結果によって裏付けられた。

中等症から重症の局面型乾癬患者では，PF-04965842 はすべての用量でおおむね安全であり，良好な忍容性を示した。有害事象の発現頻度は 400 mg QD 群および 200 mg BID 群でやや高く，有害事象の大部分は軽度から中等度であった。PF-04965842 投与群では死亡例または重篤な有害事象は認められなかったが，プラセボ群の 1 例で治験薬と関連のない重篤な有害事象（一過性脳虚血発作）が 1 件報告された。血球減少症を含む臨床的に注目すべき臨床検査値異常の発現頻度は，400 mg QD 群および 200 mg BID 群でプラセボ群および 200 mg QD 群よりも高かった。