

審議結果報告書

令和4年6月1日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] オルミエント錠 2mg、同錠 4mg
[一般名] バリシチニブ
[申請者名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和3年7月30日

[審議結果]

令和4年5月30日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は4年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

令和4年6月14日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

[販売名] オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg

[一般名] バリシチニブ

[申請者] 日本イーライリリー株式会社

[申請年月日] 令和3年7月30日

令和4年5月12日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後		修正前	
21 表 24	1	対象疾患	AD	対象疾患	AD
		併合データ	All BARI AD	併合データ	All BARI AD
		投与群	全本剤群	投与群	全本剤群
		例数	341	例数	341
		総曝露期間（人・年）	441.1	総曝露期間（人・年）	441.1
		非黒色腫皮膚癌(NMSC)以外の悪性腫瘍	2(0.6) 0.5	非黒色腫皮膚癌(NMSC)以外の悪性腫瘍	2(2.6) 0.5

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和4年5月12日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg
[一般名] バリシチニブ
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和3年7月30日
[剤形・含量] 1錠中にバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の円形脱毛症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果] 既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
アトピー性皮膚炎
SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）
円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

（下線部追加）

[用法及び用量] <関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症>

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

<SARS-CoV-2 による肺炎>

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

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別 紙
審査報告 (1)

令和4年4月20日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg
[一般名] バリシチニブ
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和3年7月30日
[剤形・含量] 1錠中にバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果] 既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
アトピー性皮膚炎
SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）
重症の円形脱毛症

（下線部追加）

[申請時の用法・用量] <関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症>

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

<SARS-CoV-2 による肺炎>

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

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	24
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	24
10. その他	25

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg」の有効成分であるバリシチニブは、米国 Incyte 社が創製したヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬であり、本邦では、2017 年 7 月に関節リウマチに係る効能・効果で承認され、2020 年 12 月にアトピー性皮膚炎、2021 年 4 月に SARS-CoV-2 による肺炎に係る効能・効果が追加承認されている。

円形脱毛症 (AA) は、主として類円系の脱毛斑を後天性に生じる疾患である。脱毛症状は頭部だけではなく眉、睫毛等、毛髪が存在するあらゆる部位に及び、脱毛斑の数、範囲、形態等により、通常型、脱毛巣が全頭部に拡大する全頭型、脱毛が全身に拡大する汎発型、頭髪の生え際が帯状に脱毛する蛇行型に分類される (国内ガイドライン)。罹患率は報告により異なるが、人口の約 0.1~0.2% (Clin Cosmet Investig Dermatol 2015; 8: 397-403) 又は約 1.4% (北米毛髪研究協会 (The North American Hair Research Society) の調査) と報告され、患者の大半は比較的若年層であり、約 8~9 割の患者が 40 歳までに発症し、性別や毛髪の色により罹患率に差はないとされている (Clin Cosmet Investig Dermatol 2015; 8: 397-403)。脱毛症状の経過は様々であり、重症例では増悪・軽快を繰り返しながら脱毛斑が拡大することが多い (国内ガイドライン)。また、脱毛は感情的、心理社会的苦痛を伴い、患者の QOL に大きく影響することが報告されている (BMJ 2005; 331: 951、国内ガイドライン)。

AA は毛包を標的とした慢性の臓器特異的自己免疫疾患と考えられている。毛包の周囲に自己反応性 CD8 陽性 T 細胞が浸潤し、炎症が誘発され、毛包が傷害されることにより脱毛が生じるとされており (Autoimmun Rev 2015; 14: 81-89、J Am Acad Dermatol 2018; 78: 15-24)、AA の薬物治療には、AA 患者の重症度や症状に応じて、ステロイド外用、ステロイド局所注射、局所免疫療法、経口ステロイド等が対症療法として用いられている。しかしながら、保険適用外の局所免疫療法には接触皮膚炎等の副作用の懸念があり、経口ステロイドは休薬後の再発率が高く長期的な予後の改善に関するエビデンスが限られているなど、脱毛面積が広範囲な重症 AA に対する治療選択肢は限られている (国内ガイドライン)。

本剤は、JAK-STAT シグナル伝達経路を阻害する薬剤であり、JAK-STAT 経路は、自己反応性 T 細胞の活性化により産生が促進される IFN γ 、IL-15、IL-2、IL-13、IL-23、胸腺間質リンホポエチン等の働きに関わるシグナル伝達経路の一つであることから、これらのサイトカインによる細胞内情報伝達を調整することによる AA への治療効果を期待して、本剤の開発が進められた。

本剤の AA に対する臨床開発は 2018 年 9 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験成績等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、本剤は 2021 年 11 月に AA に係る効能・効果でトルコにおいて承認され、2022 年 4 月現在、欧州、米国等で審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度は LC-MS/MS 法により測定された（定量範囲：0.2～200 ng/mL）。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として母集団薬物動態解析の成績等が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の用量は本薬としての用量を記載する。

6.2.1 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5.1）

AA 患者を対象とした I4V-MC-JAHO 試験（7.1 参照）から得られた血漿中本薬濃度のデータ（546 例、2,685 測定点）を用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM version 7.4.2）が実施された。

本薬の AA 患者における薬物動態は、ラグタイムを含む 0 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴い、 CL_r/F に対して eGFR を組み込んだ 2 コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量探索の結果¹⁾、 V_1/F に対して体重と性別を共変量²⁾としたモデルが最終モデルとされた。最終モデルにより推定された、本薬の薬物動態に対する腎機能障害の影響は表 1 のとおりであり、軽度の腎機能障害を有する患者では本剤の用量調節は不要であるが、中等度の腎機能障害を有する患者では 2 mg 1 日 1 回投与が推奨される旨、申請者は説明している。また、母集団薬物動態モデルを用いて事後的に推定した日本人及び外国人 AA 患者における本薬の薬物動態パラメータは表 2 のとおりであり、日本人と外国人で同様であった。

表 1 本薬の薬物動態に対する腎機能障害の影響

腎機能障害の程度	eGFR (mL/分/1.73 m ²)	薬物動態パラメータの平均値比 [90%CI] (腎機能障害/腎機能正常)	
		AUC _{t,ss}	C _{max,ss}
軽度	60≤eGFR<90	1.22 [1.06, 1.50]	1.05 [1.02, 1.11]
中等度	30≤eGFR<60	1.52 [1.34, 1.84]	1.13 [1.09, 1.19]

表 2 母集団薬物動態モデルを用いて事後的に推定した日本人及び外国人 AA 患者における本薬の薬物動態パラメータ

集団	用法・用量	AUC _{t,ss} (ng·h/mL)	C _{max,ss} (ng/mL)
日本人	4 mg 1 日 1 回	370 (28)	52.8 (16)
外国人		436 (55)	47.4 (23)
平均値 (CV%)			

6.2.2 曝露一反応解析（CTD 5.3.3.5.1）

AA 患者を対象とした I4V-MC-JAHO 試験（7.1 参照）から得られたプラセボ又は本剤 2 若しくは 4 mg 投与例の有効性に係るデータ並びに母集団薬物動態モデル（6.2.1 参照）に基づく $C_{avg,ss}$ の個別推定値を用いて、曝露一反応解析が実施された。

曝露量の四分位別の投与 36 週時点における、脱毛割合に基づき AA の重症度を示す指標である SALT

¹⁾ 共変量として CL_r/F に対してベースライン時の体重、性別、民族及び eGFR、 CL_{nr}/F に対してベースライン時の体重及び性別、 V_1/F に対してベースライン時の体重、性別及び民族が検討された。

²⁾ 共変量として選択された因子の平均値 [範囲] は、次のとおりであった。体重: 74.8 [41.4, 154] kg、ベースライン時の eGFR: 105 [49.7, 143] mL/分/1.73 m²。

スコア（定義は 10 項参照）20 以下達成率は表 3 のとおりであり、第 1 及び 2 四分位群と比較し、第 3 及び 4 四分位群で有効性が高い傾向が認められた。

表 3 曝露量 ($C_{avg,ss}$) 四分位別の SALT スコア 20 以下達成率 (I4V-MC-JAHO 試験)

$C_{avg,ss}$ の中央値 [範囲] (ng/mL)	第 1 四分位	第 2 四分位	第 3 四分位	第 4 四分位	—
6.41 [3.49, 8.11]	10.3 [8.12, 12.5]	14.4 [12.6, 16.5]	21.9 [16.5, 115]	0 (プラセボ)	
例数	2 mg	121	56	13	213
	4 mg	7	72	115	
SALT スコア 20 以下達成率	0.24	0.24	0.39	0.36	0.05

6.R 機構における審査の概略

申請者は、AA 患者と、既承認の RA 及び AD 患者における薬物動態との異同について、以下のように説明している。母集団薬物動態モデルを用いて推定した各疾患における定常状態における $AUC_{t,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の平均値 (CV%) は表 4 のとおりであり、AA 患者と既承認の RA 及び AD 患者における本薬の薬物動態について、明らかな差異は認められていない。

表 4 母集団薬物動態モデルを用いて事後的に推定した本薬の薬物動態パラメータ

集団	用法・用量	$AUC_{t,ss}$ (ng·h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)
AA 患者	4 mg 1 日 1 回	435 (55)	47.5 (23)
RA 患者 ^{a)}		478 (40.7)	53.4 (21.8)
AD 患者 ^{b)}		415 (50)	45.9 (21)

平均値 (CV%)

a) 平成 29 年 5 月 19 日付け「オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg」審査報告書

b) 令和 2 年 11 月 25 日付け「オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg」審査報告書

機構は、申請者の説明を了承し、RA 及び AD に対する臨床試験成績を参考に AA で検討する本剤の用法・用量の範囲を設定し、本邦から参加した国際共同試験成績を本剤の有効性及び安全性の根拠として用いることについて、薬物動態の観点から特段の問題は示唆されていないと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 5 に示す 2 試験の成績が提出された。

表 5 有効性及び安全性に関する主な評価資料

実施地域	試験名	相	対象患者	被験者数	用法・用量の概略 (全て 1 日 1 回経口投与)	主な評価項目
国際共同	I4V-MC-JAHO	第 II 相パート	重症又は極めて重症の AA 患者	①28, ②27, ③27, ④28	本剤①1 mg、②2 mg、③4 mg 又は④プラセボ	有効性
		第 III 相パート	重症の AA 患者	①184, ②281, ③189	本剤①2 mg、②4 mg 又は③プラセボ	安全性
国際共同	I4V-MC-JAIR	III	重症又は極めて重症の AA 患者	①156, ②234, ③156	本剤①2 mg、②4 mg 又は③プラセボ	有効性 安全性

7.1 重症又は極めて重症の AA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2 : I4V-MC-JAHO 試験 [2018 年 9 月～継続中])

7.1.1 第 II 相パート (20 ■ 年 ■ 月データカットオフ)

重症 (SALT スコア 50～94) 又は極めて重症 (SALT スコア 95～100) の AA 患者 (目標例数 100 例 [各群 25 例]) を対象に、本試験の第 III 相パート (7.1.2 参照) で用いる本剤の用量を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本及び米国で実施された。

本試験の主な選択・除外基準は表 6 のとおりであった。

表6 主な選択・除外基準

<選択基準>	
1.	同意取得時に18歳以上であり、男性は60歳以下、女性は70歳以下。
2.	スクリーニング時に6カ月を超えるAAの罹患期間を有し、スクリーニング及びベースラインの時点で、50%以上の頭皮病変が認められ、過去6カ月間にわたって毛髪に自然再生（SALTスコアで10ポイント以下）が認められない。
3.	2で定義される重症又は極めて重症のAAの症状が持続している期間が8年を超える場合は、過去8年間に自然な又は治療による頭皮の脱毛巣の毛髪再生が認められる。
<除外基準>	
1.	主にびまん性のAA（脱毛が広範囲に拡がっていることによって特徴付けられる）を有する。
2.	AA以外の脱毛症を有する患者。
(例)	
➢ 男性型脱毛症（Hamilton-Norwood分類でグレード4以上）	
➢ 拔毛症	
➢ 休止期脱毛症	
➢ 化学療法による脱毛	

用法・用量は、主要評価項目の評価時期である投与36週時までは本剤1、2若しくは4mg³⁾又はプラセボを1日1回経口投与することとされ、投与36週以降は、プラセボ群でSALTスコア20以下非達成の被験者は本剤2又は4mgの1日1回投与に1:1の比で無作為割付けされ、本剤群の被験者及びプラセボ群でSALTスコア20以下を達成した被験者は本剤又はプラセボを同一用法・用量で継続投与することとされた。

本試験の第Ⅱ相パートでは、第Ⅲ相パートの用量の決定等を目的として、すべての被験者が投与12週を完了するか試験を早期中止した時点で第Ⅱ相パートの解析を実施する計画とされた。

無作為化⁴⁾された110例（1mg群28例、2mg群27例、4mg群27例、プラセボ群28例）が有効性解析対象集団とされた。また、110例全例が治験薬を1回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。

投与36週までの中止例は、1mg群10.7%（3/28例）、2mg群7.4%（2/27例）、4mg群3.7%（1/27例）、プラセボ群7.1%（2/28例）に認められ、中止理由はすべて同意撤回であった。また、日本人部分集団は12例（各群3例）であり、投与36週までの中止例は認められなかった。

有効性について、主要評価項目である投与36週時におけるAA-IGA（0/1）達成率（SALTスコア20以下達成と同義、10項参照）は表7のとおりであった。また、日本人部分集団における成績は表7のとおりであった。

表7 有効性の主要評価項目の結果（第Ⅱ相パート、NRI）

集団	評価項目	1mg群	2mg群	4mg群	プラセボ群
全体集団	AA-IGA（0/1）達成率	0(0/28)	33.3(9/27)	51.9(14/27)	3.6(1/28)
	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	-3.6 [-17.7, 8.8]	29.8 [9.4, 48.8]	48.3 [25.5, 65.9]	
日本人部分集団	AA-IGA（0/1）達成率	0(0/3)	33.3(1/3)	66.7(2/3)	0(0/3)
	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	0 [-56.1, 56.1]	33.3 [-29.1, 79.2]	66.7 [-5.9, 93.9]	

%（例数）

a) 連続補正を行わないNewcombe-Wilson法

データカットオフ時点における有害事象は、1mg群53.6%（15/28例）、2mg群70.4%（19/27例）、4mg群77.8%（21/27例）、プラセボ群60.7%（17/28例）に認められ、主な事象は表8のとおりであった。

死亡及び重篤な有害事象は、認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、4mg群3.7%（1/27例）に認められた。

³⁾ 4mgに割り付けられた被験者のうち、腎機能障害（eGFRが40～60mL/min/1.73m²と定義）のある被験者には、2mgが投与された。また、1mgに割り付けられた被験者は、第Ⅲ相パートの用量選択がなされた時点（ディシジョンポイント）以降、4mgが投与された。

⁴⁾ 地域（北米／日本）及びAA罹患期間（4年未満／以上）が層別因子とされた。

副作用は、1 mg 群 17.9% (5/28 例)、2 mg 群 29.6% (8/27 例)、4 mg 群 40.7% (11/27 例)、プラセボ群 10.7% (3/28 例) に認められた。

表 8 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（第Ⅱ相パート、安全性解析対象集団）

事象名	1 mg 群 (28 例)	2 mg 群 (27 例)	4 mg 群 (27 例)	プラセボ群 (28 例)
ざ瘡	2 (7.1)	2 (7.4)	3 (11.1)	0
上咽頭炎	2 (7.1)	2 (7.4)	1 (3.7)	0
上気道感染	1 (3.6)	3 (11.1)	6 (22.2)	5 (17.9)
口腔ヘルペス	1 (3.6)	3 (11.1)	0	0
悪心	1 (3.6)	2 (7.4)	2 (7.4)	0
気管支炎	1 (3.6)	2 (7.4)	0	0
背部痛	0	2 (7.4)	1 (3.7)	3 (10.7)
高コレステロール血症	0	2 (7.4)	1 (3.7)	1 (3.6)
インフルエンザ	0	2 (7.4)	1 (3.7)	0
うつ病	0	2 (7.4)	0	0
皮膚炎	0	2 (7.4)	0	0
筋骨格痛	0	0	2 (7.4)	1 (3.6)
好中球減少症	0	0	2 (7.4)	0
例数 (%)				

日本人部分集団でのデータカットオフ時点における有害事象は、1 mg 群 66.7% (2/3 例)、2 mg 群 100% (3/3 例)、4 mg 群 100% (3/3 例)、プラセボ群 66.7% (2/3 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、高コレステロール血症 (2 mg 群 2 例、プラセボ群 1 例) であった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、1 mg 群 66.7% (2/3 例)、2 mg 群 66.7% (2/3 例)、4 mg 群 66.7% (2/3 例)、プラセボ群 66.7% (2/3 例) に認められた。

7.1.2 第Ⅲ相パート (20■年■月データカットオフ)

重症 (SALT スコア 50~94) 又は極めて重症 (SALT スコア 95~100) の AA 患者（主な選択・除外基準は表 6）（目標例数 625 例 [2 mg 群、4 mg 群又はプラセボ群に 2 : 3 : 2 の比で割付け]⁵⁾ を対象に、第Ⅱ相パートで選択された用量 (7.R.1 参照) を用いた本剤の有効性及び安全性を確認するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、韓国及びメキシコで実施された。

用法・用量は、第Ⅱ相パートの中間解析結果（表 17）に基づき、主要評価項目の評価時期である投与 36 週時までは本剤 2 若しくは 4 mg³⁾又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することとされ、投与 36 週以降は、プラセボ群で SALT スコア 20 以下非達成の被験者は本剤 2 又は 4 mg 群に 1 : 1 の比で無作為割付けされ、本剤群の被験者及びプラセボ群で SALT スコア 20 以下を達成した被験者は本剤又はプラセボを同一用法・用量で継続投与することとされた。

無作為化⁴⁾された 654 例 (2 mg 群 184 例、4 mg 群 281 例、プラセボ群 189 例) が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。このうち治験薬が 1 回以上投与され、かつ治験薬投与後の最初の来院時に「追跡不能」の理由で試験を中止していない 652 例 (2 mg 群 183 例、4 mg 群 280 例、プラセボ群 189 例) が安全性解析対象集団とされた。

投与 36 週までの中止例は、2 mg 群 8.7% (16/184 例)、4 mg 群 6.8% (19/281 例)、プラセボ群 11.1%

⁵⁾ 主要評価項目である投与 36 週時における SALT スコア 20 以下達成率について、2 mg 群の期待達成率を 20%、4 mg 群の期待達成率を 30%、プラセボ群の期待達成率を 5%と仮定し、試験全体の有意水準を両側 5%の下、グラフィカルアプローチ (Biom J 2011; 53: 894-913) により仮説検定の多重性の調整をした場合、2 mg 群又は 4 mg 群がプラセボ群に対して統計的に有意となる確率が 90%以上になるために必要な例数として試験全体で 625 例とされた。

(21/189 例) に認められ、主な中止理由は、同意撤回 (2 mg 群 2.7% [5/184 例]、4 mg 群 3.2% [9/281 例]、プラセボ群 6.3% [12/189 例])、追跡不能 (2 mg 群 3.3% [6/184 例]、4 mg 群 1.1% [3/281 例]、プラセボ群 2.6% [5/189 例]) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 36 週時における SALT スコア 20 以下達成率 (定義は 10 項参照) は表 9 のとおりであり、プラセボ群と 2 mg 群及び 4 mg 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

表 9 有効性の主要評価項目の結果 (第Ⅲ相パート、FAS、NRI)

評価項目	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
SALT スコア 20 以下達成率	21.7 (40/184)	35.2 (99/281)	5.3 (10/189)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} p 値 ^{b),c)}	16.4 [9.7, 23.4] <0.001	29.9 [23.2, 36.2] <0.001	

% (例数)

a) 連続補正を行わない Newcombe-Wilson 法

b) 地域、AA 罹患期間 (4 年未満/以上)、ベースライン時の SALT スコアを共変量としたロジスティック回帰モデル

c) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチ (Biom J 2011; 53: 894-913) が用いられた (詳細は 10 項参照)

投与 36 週までの有害事象は、2 mg 群 50.8% (93/183 例)、4 mg 群 59.6% (167/280 例)、プラセボ群 51.3% (97/189 例) に認められ、主な事象は表 10 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、2 mg 群 2.2% (4/183 例) [急性心筋梗塞、無力症、足関節部骨折/手骨折、足骨折各 1 例]、4 mg 群 2.1% (6/280 例) [心室性頻脈、食中毒、胸痛、顔面骨骨折、ギラン・バレー症候群、稽留流産各 1 例]、プラセボ群 1.6% (3/189 例) [上腕骨骨折、横紋筋融解症、腎結石症各 1 例] に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、2 mg 群 1.6% (3/183 例)、4 mg 群 1.8% (5/280 例)、プラセボ群 1.1% (2/189 例) に認められた。

副作用は、2 mg 群 12.0% (22/183 例)、4 mg 群 21.1% (59/280 例)、プラセボ群 6.9% (13/189 例) に認められた。

表 10 いざれかの群で 2%以上認められた有害事象 (第Ⅲ相部分、投与 36 週まで、安全性解析対象集団)

事象名	2 mg 群 (183 例)	4 mg 群 (280 例)	プラセボ群 (189 例)	事象名	2 mg 群 (183 例)	4 mg 群 (280 例)	プラセボ群 (189 例)
上咽頭炎	12 (6.6)	21 (7.5)	12 (6.3)	尿路感染	2 (1.1)	7 (2.5)	3 (1.6)
ざ瘡	10 (5.5)	16 (5.7)	1 (0.5)	ウイルス性上気道感染	2 (1.1)	7 (2.5)	3 (1.6)
上気道感染	9 (4.9)	21 (7.5)	10 (5.3)	背部痛	2 (1.1)	4 (1.4)	4 (2.1)
頭痛	8 (4.4)	14 (5.0)	9 (4.8)	高血圧	1 (0.5)	6 (2.1)	6 (3.2)
悪心	4 (2.2)	4 (1.4)	4 (2.1)	疲労	1 (0.5)	6 (2.1)	2 (1.1)
外陰部膣カンジダ症 ^{a)}	4 (3.7)	1 (0.6)	0	下痢	1 (0.5)	4 (1.4)	4 (2.1)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	3 (1.6)	16 (5.7)	3 (1.6)	うつ病	1 (0.5)	1 (0.4)	4 (2.1)
毛包炎	3 (1.6)	6 (2.1)	1 (0.5)	そう痒症	0	4 (1.4)	4 (2.1)
インフルエンザ	2 (1.1)	10 (3.6)	3 (1.6)	例数 (%)			

a) 括弧内は、2 mg 群 108 例、4 mg 群 164 例、プラセボ群 109 例の女性被験者に対する割合 (%)

投与 52 週データカットオフまでにおける有害事象は、2 mg 群 58.5% (107/183 例)、4 mg 群 69.6% (195/280 例) に認められ、主な事象は表 11 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、2 mg 群 2.7% (5/183 例) [急性心筋梗塞、無力症、足関節部骨折/手骨折、足骨折、

橈骨骨折各 1 例])、4 mg 群 3.9% (11/280 例 [顔面骨骨折 2 例、足関節部骨折、鎖骨骨折、胸痛、嚢胞、心室性頻脈、食中毒、ギラン・バレー症候群、急性肝炎、稽留流産各 1 例]) に認められ、このうち 4 mg 群 1 例 (急性肝炎) については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、2 mg 群 2.2% (4/183 例)、4 mg 群 2.9% (8/280 例) に認められた。

副作用は、2 mg 群 13.7% (25/183 例)、4 mg 群 24.6% (69/280 例) に認められた。

表 11 いざれかの群で 2%以上認められた有害事象 (第Ⅲ相部分、投与 52 週データカットオフまで、安全性解析対象集団)

事象名	2 mg 群 (183 例)	4 mg 群 (280 例)	事象名	2 mg 群 (183 例)	4 mg 群 (280 例)
上咽頭炎	13 (7.1)	23 (8.2)	インフルエンザ	3 (1.6)	12 (4.3)
ざ瘡	13 (7.1)	19 (6.8)	毛包炎	3 (1.6)	9 (3.2)
上気道感染	12 (6.6)	24 (8.6)	体重増加	3 (1.6)	7 (2.5)
頭痛	11 (6.0)	18 (6.4)	背部痛	3 (1.6)	7 (2.5)
尿路感染	5 (2.7)	13 (4.6)	COVID-19	3 (1.6)	6 (2.1)
関節痛	4 (2.2)	8 (2.9)	疲労	2 (1.1)	9 (3.2)
悪心	4 (2.2)	5 (1.8)	ウイルス性上気道感染	2 (1.1)	8 (2.9)
湿疹	4 (2.2)	4 (1.4)	副鼻腔炎	2 (1.1)	7 (2.5)
四肢痛	4 (2.2)	4 (1.4)	口腔ヘルペス	1 (0.5)	8 (2.9)
咳嗽	4 (2.2)	3 (1.1)	高血圧	1 (0.5)	7 (2.5)
外陰部膿カソジダ症 ^{a)}	4 (3.7)	2 (1.2)	そそ痒症	1 (0.5)	6 (2.1)
血中クレアチニンホスホキナーゼ增加	3 (1.6)	26 (9.3)	血中トリグリセリド增加	0	7 (2.5)

例数 (%)

a) 括弧内は、2 mg 群 108 例、4 mg 群 164 例の女性被験者に対する割合 (%)

7.2 重症又は極めて重症の AA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.3 : I4V-MC-JAIR 試験 [2019 年 7 月～継続中 [20■ 年 ■ 月データカットオフ]])

重症 (SALT スコア 50～94) 又は極めて重症 (SALT スコア 95～100) の AA 患者 (主な選択・除外基準は表 6) (目標例数 476 例 [2 mg 群 136 例、4 mg 群 204 例、プラセボ群 136 例]⁶⁾ を対象に、I4V-MC-JAHO 試験の第Ⅱ相パートで選択された用量 (7.R.1 参照) を用いた本剤の有効性及び安全性を確認するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、韓国等の 9 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、主要評価項目の評価時期である投与 36 週時までは本剤 2 若しくは 4 mg³⁾ 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することとされ、投与 36 週以降は、プラセボ群で SALT スコア 20 以下非達成の被験者は、本剤 2 又は 4 mg 群に 1:1 の比で無作為割付けされ、本剤群の被験者及びプラセボ群で SALT スコア 20 以下を達成した被験者は本剤又はプラセボ又を同一用法・用量で継続投与することとされた。

無作為化⁷⁾された 546 例 (2 mg 群 156 例、4 mg 群 234 例、プラセボ群 156 例) が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。このうち治験薬が 1 回以上投与され、かつ治験薬投与後の最初の来院時に「追跡不能」の理由で試験を中止していない 542 例 (2 mg 群 155 例、4 mg 群 233 例、プラセボ群 154 例) が安全性解析対象集団とされた。

投与 36 週までの中止例は、2 mg 群 10.9% (17/156 例)、4 mg 群 7.7% (18/234 例)、プラセボ群 13.5% (21/156 例) に認められ、主な中止理由は、同意撤回 (2 mg 群 3.8% [6/156 例]、4 mg 群 3.0% [7/234 例]、プラセボ群 4.5% [7/156 例])、追跡不能 (2 mg 群 3.2% [5/156 例]、4 mg 群 0.9% [2/234 例]、プラ

⁶⁾ 主要評価項目である投与 36 週時における SALT スコア 20 以下達成率について、2 mg 群の期待達成率を 20%、4 mg 群の期待達成率を 30%、プラセボ群の期待達成率を 5%と仮定し、試験全体の有意水準を両側 5%の下、グラフィカルアプローチ (Biom J 2011; 53: 894-913) により仮説検定の多重性の調整をした場合、2 mg 群又は 4 mg 群がプラセボ群に対して統計的に有意となる確率が 90%以上になるために必要な例数として試験全体で 476 例とされた。

⁷⁾ 地域 (北米/日本/その他) 及び AA 罹患期間 (4 年未満/以上) が層別因子とされた。

セボ群 3.2% [5/156 例])、有害事象 (2 mg 群 2.6% [4/156 例]、4 mg 群 2.6% [6/234 例]、プラセボ群 2.6% [4/156 例]) 等であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 41 例 (2 mg 群 11 例、4 mg 群 20 例、プラセボ群 10 例) であった。日本人部分集団における投与 36 週までの中止例は 4 mg 群 5% (1/20 例、有害事象) に認められた。

有効性の主要評価項目である投与 36 週時における SALT スコア 20 以下達成率 (定義は 10 項参照) は表 12 のとおりであり、プラセボ群と 2 mg 群及び 4 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 12 のとおりであった。

表 12 有効性の主要評価項目の結果 (FAS、NRI)

集団	評価項目	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
全体集団	SALT スコア 20 以下達成率	17.3 (27/156)	32.5 (76/234)	2.6 (4/156)
	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} p 値 ^{b), c)}	14.7 [8.3, 21.6] <0.001	29.9 [23.1, 36.3] <0.001	
日本人部分集団	SALT スコア 20 以下達成率	27.3 (3/11)	45.0 (9/20)	0 (0/10)
	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	27.3 [-5.6, 56.6]	45.0 [11.3, 65.8]	

% (例数)

a) 連続補正を行わない Newcombe-Wilson 法

b) 地域、AA 罹患期間 (4 年未満／以上)、ベースライン時の SALT スコアを共変量としたロジスティック回帰モデル

c) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチ (Biom J 2011; 53: 894-913) が用いられた (詳細は 10 項参照)

投与 36 週までの有害事象は、2 mg 群 68.4% (106/155 例)、4 mg 群 66.1% (154/233 例)、プラセボ群 63.0% (97/154 例) に認められ、主な事象は表 13 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、2 mg 群 2.6% (4/155 例) [急性胆嚢炎／うつ血性心不全、COVID-19 肺炎、腎孟腎炎、足関節部骨折各 1 例]、4 mg 群 3.4% (8/233 例) [高血圧、急性胆嚢炎、SARS-CoV-2 検査陽性、医療機器位置異常、単径ヘルニア、腰椎骨折、腎孟腎炎、B 細胞性リンパ腫各 1 例]、プラセボ群 1.9% (3/154 例) [前立腺癌、急性胆嚢炎、絞扼性臍ヘルニア各 1 例] に認められ、このうち 4 mg 群 1 例 (急性胆嚢炎)、プラセボ群 1 例 (急性胆嚢炎) については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、2 mg 群 2.6% (4/155 例)、4 mg 群 2.6% (6/233 例)、プラセボ群 2.6% (4/154 例) に認められた。

副作用は、2 mg 群 29.7% (46/155 例)、4 mg 群 25.8% (60/233 例)、プラセボ群 16.9% (26/154 例) に認められた。

表 13 いざれかの群で 2%以上認められた有害事象（投与 36 週まで、安全性解析対象集団）

事象名	2 mg 群 (155 例)	4 mg 群 (233 例)	プラセボ群 (154 例)	事象名	2 mg 群 (155 例)	4 mg 群 (233 例)	プラセボ群 (154 例)
頭痛	12 (7.7)	21 (9.0)	10 (6.5)	咳嗽	2 (1.3)	10 (4.3)	4 (2.6)
上気道感染	12 (7.7)	15 (6.4)	11 (7.1)	消化不良	2 (1.3)	6 (2.6)	1 (0.6)
尿路感染	12 (7.7)	11 (4.7)	2 (1.3)	疲労	2 (1.3)	5 (2.1)	2 (1.3)
ざ瘡	9 (5.8)	11 (4.7)	3 (1.9)	毛包炎	2 (1.3)	5 (2.1)	1 (0.6)
ウイルス性上気道感染	5 (3.2)	1 (0.4)	3 (1.9)	インフルエンザ	2 (1.3)	4 (1.7)	4 (2.6)
悪心	4 (2.6)	5 (2.1)	2 (1.3)	外陰部膣カンジダ症 ^{a)}	2 (2.0)	3 (2.1)	0
口腔咽頭痛	4 (2.6)	5 (2.1)	2 (1.3)	そう痒症	1 (0.6)	9 (3.9)	4 (2.6)
関節痛	4 (2.6)	3 (1.3)	3 (1.9)	高血圧	1 (0.6)	7 (3.0)	3 (1.9)
胃腸炎	4 (2.6)	2 (0.9)	4 (2.6)	下痢	1 (0.6)	5 (2.1)	4 (2.6)
鼻漏	4 (2.6)	1 (0.4)	0	脂質異常症	0	7 (3.0)	2 (1.3)
背部痛	3 (1.9)	5 (2.1)	5 (3.2)	血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	0	7 (3.0)	2 (1.3)
口腔ヘルペス	3 (1.9)	2 (0.9)	6 (3.9)	不規則月経 ^{a)}	0	3 (2.1)	0
上咽頭炎	2 (1.3)	15 (6.4)	7 (4.5)	例数 (%)			

a) 括弧内は、2 mg 群 102 例、4 mg 群 144 例、プラセボ群 97 例の女性被験者に対する割合 (%)

日本人部分集団における投与 36 週までの有害事象は、2 mg 群 54.5% (6/11 例)、4 mg 群 80.0% (16/20 例)、プラセボ群 70.0% (7/10 例) に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。

死亡及び重篤な有害事象は、認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、4 mg 群 5.0% (1/20 例) に認められた。

副作用は、2 mg 群 9.1% (1/11 例)、4 mg 群 50.0% (10/20 例)、プラセボ群 10.0% (1/10 例) に認められた。

表 14 いざれかの群で 2 例以上認められた有害事象（投与 36 週まで、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	2 mg 群 (11 例)	4 mg 群 (20 例)	プラセボ群 (10 例)
上咽頭炎	0	2 (10.0)	2 (20.0)
上気道感染	0	2 (10.0)	0
トランスマミナーゼ上昇	0	2 (10.0)	0
脂質異常症	0	2 (10.0)	0
頭痛	0	2 (10.0)	0
例数 (%)			

投与 52 週データカットオフまでにおける有害事象は、2 mg 群 74.2% (115/155 例)、4 mg 群 77.3% (180/233 例) に認められ、主な事象は表 13 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、2 mg 群 2.6% (4/155 例) [急性胆嚢炎／うつ血性心不全、COVID-19 肺炎、腎孟腎炎、足関節部骨折各 1 例]、4 mg 群 5.6% (13/233 例) [虫垂炎、腎孟腎炎、COVID-19、帶状疱疹、腰椎骨折、大動脈弁閉鎖不全症／高血圧、単径ヘルニア、急性胆嚢炎、B 細胞性リンパ腫、子宮平滑筋腫、緑内障、坐骨神経痛、医療機器位置異常各 1 例] に認められ、このうち 4 mg 群 2 例 (急性胆嚢炎、帶状疱疹各 1 例) については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、2 mg 群 2.6% (4/155 例)、4 mg 群 4.3% (10/233 例) に認められた。

副作用は、2 mg 群 32.9% (51/155 例)、4 mg 群 32.6% (76/233 例) に認められた。

表 15 いざれかの群で 2%以上認められた有害事象 (投与 52 週データカットオフまで、安全性解析対象集団)

事象名	2 mg 群 (155 例)	4 mg 群 (233 例)	事象名	2 mg 群 (155 例)	4 mg 群 (233 例)
上気道感染	17 (11.0)	20 (8.6)	体重増加	4 (2.6)	1 (0.4)
尿路感染	16 (10.3)	14 (6.0)	背部痛	3 (1.9)	11 (4.7)
頭痛	15 (9.7)	29 (12.4)	咳嗽	3 (1.9)	10 (4.3)
ざ瘡	9 (5.8)	13 (5.6)	毛包炎	3 (1.9)	6 (2.6)
関節痛	8 (5.2)	4 (1.7)	接触皮膚炎	3 (1.9)	5 (2.1)
帯状疱疹	6 (3.9)	8 (3.4)	腫感染 ^{a)}	3 (2.9)	2 (1.4)
悪心	6 (3.9)	6 (2.6)	高血圧	2 (1.3)	9 (3.9)
口腔咽頭痛	6 (3.9)	6 (2.6)	下痢	2 (1.3)	7 (3.0)
鼻漏	6 (3.9)	4 (1.7)	消化不良	2 (1.3)	6 (2.6)
胃腸炎	6 (3.9)	3 (1.3)	咽頭炎	2 (1.3)	6 (2.6)
上咽頭炎	5 (3.2)	20 (8.6)	疲労	2 (1.3)	6 (2.6)
血中コレステロール増加	5 (3.2)	5 (2.1)	発熱	2 (1.3)	5 (2.1)
高脂血症	5 (3.2)	4 (1.7)	インフルエンザ	2 (1.3)	5 (2.1)
上腹部痛	5 (3.2)	1 (0.4)	外陰部膿カンジダ症 ^{a)}	2 (2.0)	4 (2.8)
ウイルス性上気道感染	5 (3.2)	1 (0.4)	胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	6 (2.6)
COVID-19	4 (2.6)	13 (5.6)	脂質異常症	0	10 (4.3)
そう痒症	4 (2.6)	11 (4.7)	血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	0	8 (3.4)
高コレステロール血症	4 (2.6)	5 (2.1)	トランスマミナーゼ上昇	0	6 (2.6)
浮動性めまい	4 (2.6)	4 (1.7)	月経困難症 ^{a)}	0	3 (2.1)
麦粒腫	4 (2.6)	2 (0.9)	不規則月経 ^{a)}	0	3 (2.1)

例数 (%)

a) 括弧内は、2 mg 群 102 例、4 mg 群 144 例の女性被験者に対する割合 (%)

日本人部分集団における投与 52 週までの有害事象は、2 mg 群 63.6% (7/11 例)、4 mg 群 90.0% (18/20 例) に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。

死亡及び重篤な有害事象は、認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、4 mg 群 10.0% (2/20 例) に認められた。

副作用は、2 mg 群 18.2% (2/11 例)、4 mg 群 55.0% (11/20 例) に認められた。

表 16 いざれかの群で 2 例以上認められた有害事象
(投与 52 週データカットオフまで、安全性解析対象集団、日本人部分集団)

事象名	2 mg 群 (11 例)	4 mg 群 (20 例)
上咽頭炎	1 (9.1)	3 (15.0)
上気道感染	1 (9.1)	3 (15.0)
背部痛	1 (9.1)	2 (10.0)
トランスマミナーゼ上昇	0	3 (15.0)
頭痛	0	3 (15.0)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	0	2 (10.0)
脂質異常症	0	2 (10.0)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は本剤の開発計画について、以下のように説明している。

国内外における AA の診断、重症度の定義、及び脱毛面積が広範囲な重症の AA 患者における治療環境に大きな違いはない (<https://www.aad.org/public/diseases/hair-loss/types/alopecia/treatment> [最終確認日：2022 年 4 月 11 日]、国内ガイドライン)。また、健康被験者及び RA 患者を対象とした臨床試験の成績等より、本薬の薬物動態について、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある明らかな民族差は認められていない (平成 29 年 5 月 19 日付け「オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg」審査報告書)。

以上より、本邦を含めた国際共同試験を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人 AA 患者の

有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

国際共同第Ⅲ相試験で検討する対象患者、有効性評価項目及び用法・用量については、以下のように設定することとした。

● 対象患者

症状が軽度や間歇的な AA では毛髪が自然に再生する可能性があるが (Int J Dermatol 2002; 41: 748-753、Int J Dermatol 2007; 46: 121-131)、長期間かつ広範性に脱毛をきたしている場合には、毛髪の自然再生は起きにくいことが報告されている (J Am Acad Dermatol 2004; 51: 440-447、国内ガイドライン)。AA の重症度は通常、頭部の脱毛巣面積と頭部以外の脱毛の程度で決定され、国内ガイドラインでは頭部全体の面積に占める脱毛巣の面積が 25%以上の場合に重症とされ、また、多くの臨床試験では 50%以上を広範性（重症）としていることが報告されている (J Dermatolog Treat 2008; 19: 216-220、Arch Dermatol 2009; 145: 1262-1266 等)。本剤は全身投与製剤であり、広範な脱毛巣を有する重症の AA 患者に使用されると想定し、脱毛巣が 50%以上の重症及び極めて重症の AA 患者を臨床試験の対象とすることとした。

また、発症後数カ月間では AA の自然な軽快が認められるとの報告があることから (Br J Dermatol. 2012; 166: 916-926、Dermatol Ther. 2011; 24: 311-319 等)、症状が 6 カ月以上あり、その間に自然な毛髪再生が認められない患者を対象とすることとした。

以上を踏まえ、国際共同試験 (I4V-MC-JAHO 試験及び I4V-MC-JAIR 試験) では、過去 6 カ月間に自然回復が認められない、広範な脱毛巣を有する重症の AA 患者 (SALT スコア 50 以上) を対象とした。なお、SALT スコア 50 以上の脱毛の持続期間が 8 年以上で、その間頭皮の脱毛巣の毛髪再生が認められない患者は本剤投与による発毛効果が高くないと想定し、臨床試験からは除外することとした。

● 有効性評価項目

AA の治療目標は、整容的に満足できる程度に毛髪が回復することである。AA 患者及び医師を対象とした調査では、治療終了後に頭部の脱毛割合が 20%以下であった場合、治療成功と考えると大多数が回答した (Br J Dermatol 2020; 183: 702-709、Dermatol Ther (Heidelb). 2021; 11: 433-447)。これを踏まえ、脱毛範囲の評価指標として、頭部の領域ごと（左側頭部、右側頭部、頭頂部、後頭部）に医師が脱毛範囲を評価する SALT スコアに基づき、主要評価項目は、脱毛巣が 20%以下であることを示す SALT スコア 20 以下となった患者の割合と設定することとした。また、主要評価項目の評価時期は、毛髪の再生につながる毛包周囲の炎症が制御され、成長期相にサイクルが戻るためには一定期間が必要と予測されたことから、投与 36 週時と設定することとした。また、副次評価項目には、患者自身による頭髪評価として PRO 頭髪評価スコア (Br J Dermatol 2020; 183: 1065-1072) を、眉毛及び睫毛の脱毛に対する評価指標として ClinRO 眉毛及び睫毛スコア (Am J Clin Dermatol 2020; 21: 725-732) を設定するとともに、その他、AA 患者はうつ病や全般性不安障害の有病率が高いことを踏まえ (Compr Psychiatry 1991; 32: 245-251、Clin Cosmet Investig Dermatol 2015; 8: 397-403)、不安及び抑うつ総スコアである HADS を評価することとした。

● 用法・用量

重症 AA 患者を対象に本剤 1、2 又は 4 mg を 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性を検討した I4V-MC-JAHO 試験の第Ⅱ相パート (7.1.1 参照) において、投与 12 週時に SALT スコアがベースライン

から 30%以上改善した被験者の割合及び投与 16 週時に SALT スコアがベースラインから 50%以上改善した被験者の割合は表 17 のとおりであり、2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群及び 1 mg 群と比較して有効性が高い傾向が示された。また、重篤な有害事象や、既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、I4V-MC-JAHO 試験の第Ⅲ相パート及び I4V-MC-JAIR 試験において検討する用法・用量は AD 等の既承認効能・効果と同様、2 mg 及び 4 mg の 1 日 1 回投与とした。

表 17 有効性の結果 (I4V-MC-JAHO 試験第Ⅱ相パート、NRI)

評価項目	1 mg 群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
投与 12 週時に SALT スコアがベースラインから 30%以上改善した被験者の割合	17.9 (5/28)	29.6 (8/27)	33.3 (9/27)	10.7 (3/28)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	7.1 [-12.1, 26.2]	18.9 [-2.6, 39.0]	22.6 [0.5, 42.7]	
投与 16 週時に SALT スコアがベースラインから 50%以上改善した被験者の割合	18.2 (4/22)	31.8 (7/22)	38.1 (8/21)	4.5 (1/22)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	13.6 [-6.8, 34.3]	27.3 [4.1, 48.5]	33.5 [9.1, 54.9]	

% (例数)

a) 連続補正を行わない Newcombe-Wilson 法

なお、本薬の曝露量は腎機能の低下とともに増加することから (6.2.1 参照)、腎機能が正常又は軽度の腎機能障害を有する AA 患者に 4 mg を投与した際の曝露量を超えることのないよう、既承認効能・効果に対する本剤投与時と同様に、中等度の腎機能障害を有する AA 患者が 4 mg 群に割り付けられた場合には 2 mg を投与することとした。

機構は、以上の説明を了承し、提出された臨床データパッケージより、脱毛巣が広範な重症 AA 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

重症又は極めて重症の AA 患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討した I4V-MC-JAHO 試験の第Ⅲ相パート (7.1.2 参照) 及び I4V-MC-JAIR 試験 (7.2 参照) において、主要評価項目である投与 36 週時の SALT スコア 20 以下達成率について、プラセボ群と 2 mg 群及び 4 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 2 mg 及び 4 mg の優越性が検証された (表 9、表 12)。

I4V-MC-JAHO 試験の第Ⅲ相パート及び I4V-MC-JAIR 試験の主な有効性評価項目の成績は表 18 のとおりであり、いずれの評価項目及び評価時期においても 2 mg 群及び 4 mg 群の有効性はプラセボ群を概ね上回り、大部分の評価項目で 2 mg 群と比較して 4 mg 群の有効性が高い傾向が認められた。

日本人部分集団における I4V-MC-JAIR 試験の主な有効性評価項目の成績は表 18 のとおりであり、全体集団と概ね同様に、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が示された。

なお、I4V-MC-JAIR 試験の日本人部分集団において、不安及び抑うつを評価する HADS スコアで全体集団と異なる傾向が認められた原因について、申請者は、ベースラインの不均衡による影響 (日本人集団ではプラセボ群と比較して本剤群でベースライン時の HADS スコアが高かった)、被験者数が限られていたことによるばらつきの影響等が考えられると説明している。

表 18 主な有効性評価項目の成績 (FAS)

	I4V-MC-JAHO 試験 (第III相パート、全体集団)			I4V-MC-JAIR 試験 (全体集団)			I4V-MC-JAIR 試験 (日本人部分集団)			
	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	
SALT スコア 20 以下達成 率	12 週	1.6 (3/184)	11.0 (31/281)	2.1 (4/189)	4.5 (7/156)	6.4 (15/234)	1.3 (2/156)	9.1 (1/11)	0 (0/20)	0 (0/10)
	16 週	6.5 (12/184)	18.5 (52/281)	4.2 (8/189)	8.3 (13/156)	17.5 (41/234)	1.3 (2/156)	9.1 (1/11)	15.0 (3/20)	0 (0/10)
	24 週	11.4 (21/184)	26.7 (75/281)	4.8 (9/189)	10.9 (17/156)	28.2 (66/234)	1.3 (2/156)	9.1 (1/11)	25.0 (5/20)	0 (0/10)
	36 週	21.7 (40/184)	35.2 (99/281)	5.3 (10/189)	17.3 (27/156)	32.5 (76/234)	2.6 (4/156)	27.3 (3/11)	45.0 (9/20)	0 (0/10)
SALT スコア 10 以下達成 率	12 週	1.1 (2/184)	3.9 (11/281)	0 (0/189)	2.6 (4/156)	4.3 (10/234)	0.6 (1/156)	9.1 (1/11)	0 (0/20)	0 (0/10)
	16 週	1.6 (3/184)	11.0 (31/281)	2.1 (4/189)	5.1 (8/156)	7.7 (18/234)	1.3 (2/156)	9.1 (1/11)	5.0 (1/20)	0 (0/10)
	24 週	7.6 (14/184)	18.1 (51/281)	2.6 (5/189)	7.7 (12/156)	18.8 (44/234)	0.6 (1/156)	9.1 (1/11)	15.0 (3/20)	0 (0/10)
	36 週	12.5 (23/184)	26.0 (73/281)	3.7 (7/189)	10.9 (17/156)	23.5 (55/234)	0.6 (1/156)	18.2 (2/11)	25.0 (5/20)	0 (0/10)
SALT スコア がベースライ ンから 50%以 上改善	12 週	9.8 (18/184)	21.7 (61/281)	4.8 (9/189)	10.9 (17/156)	23.5 (55/234)	2.6 (4/156)	18.2 (2/11)	20.0 (4/20)	0 (0/10)
	16 週	14.7 (27/184)	27.4 (77/281)	7.9 (15/189)	15.4 (24/156)	29.9 (70/234)	4.5 (7/156)	18.2 (2/11)	25.0 (5/20)	0 (0/10)
	24 週	22.3 (41/184)	39.1 (110/281)	7.9 (15/189)	19.2 (30/156)	43.2 (101/234)	3.2 (5/156)	36.4 (4/11)	35.0 (7/20)	0 (0/10)
	36 週	30.4 (56/184)	46.3 (130/281)	12.7 (24/189)	28.2 (44/156)	47.0 (110/234)	5.1 (8/156)	54.5 (6/11)	55.5 (11/20)	0 (0/10)
SALT スコア がベースライ ンから 75%以 上改善	12 週	1.1 (2/184)	8.5 (24/281)	1.1 (2/189)	3.2 (5/156)	6.8 (16/234)	0.6 (1/156)	9.1 (1/11)	5.0 (1/20)	0 (0/10)
	16 週	4.9 (9/184)	17.4 (49/281)	3.7 (7/189)	9.0 (14/156)	14.5 (34/234)	1.3 (2/156)	9.1 (1/11)	10.0 (2/20)	0 (0/10)
	24 週	10.9 (20/184)	25.6 (72/281)	3.7 (7/189)	8.3 (13/156)	26.9 (63/234)	1.3 (2/156)	9.1 (1/11)	25.0 (5/20)	0 (0/10)
	36 週	19.0 (35/184)	33.8 (95/281)	4.8 (9/189)	16.7 (26/156)	32.1 (75/234)	1.3 (2/156)	27.3 (3/11)	45.0 (9/20)	0 (0/10)
SALT スコア がベースライ ンから 90%以 上改善	12 週	1.1 (2/184)	2.5 (7/281)	0 (0/189)	2.6 (4/156)	3.8 (9/234)	0 (0/156)	9.1 (1/11)	0 (0/20)	0 (0/10)
	16 週	1.1 (2/184)	6.4 (18/281)	1.1 (2/189)	3.8 (6/156)	6.4 (15/234)	0.6 (1/156)	9.1 (1/11)	5.0 (1/20)	0 (0/10)
	24 週	3.8 (7/184)	14.2 (40/281)	2.6 (5/189)	7.7 (12/156)	16.7 (39/234)	0.6 (1/156)	9.1 (1/11)	15.0 (3/20)	0 (0/10)
	36 週	11.4 (21/184)	22.4 (63/281)	3.2 (6/189)	8.3 (13/156)	21.4 (50/234)	0.6 (1/156)	18.2 (2/11)	25.0 (5/20)	0 (0/10)
SALT スコア がベースライ ンから 100% 改善	12 週	0.5 (1/184)	0.4 (1/281)	0 (0/189)	0 (0/156)	0.4 (1/234)	0 (0/156)	0 (0/11)	0 (0/20)	0 (0/10)
	16 週	0.5 (1/184)	1.8 (5/281)	0 (0/189)	0 (0/156)	3.0 (7/234)	0 (0/156)	0 (0/11)	0 (0/20)	0 (0/10)
	24 週	1.6 (3/184)	5.3 (15/281)	0.5 (1/189)	0.6 (1/156)	6.0 (14/234)	0.6 (1/156)	9.1 (1/11)	5.0 (1/20)	0 (0/10)
	36 週	3.3 (6/184)	7.8 (22/281)	1.6 (3/189)	3.2 (5/156)	10.3 (24/234)	0 (0/156)	9.1 (1/11)	10.0 (2/20)	0 (0/10)
ベースライン からの SALT スコア変化量 a)	12 週	-10.72 ± 1.678 (180)	-16.91 ± 1.417 (277)	-3.18 ± 1.659 (184)	-9.78 ± 1.580 (151)	-19.18 ± 1.273 (229)	-0.51 ± 1.553 (153)	-13.91 ± 6.848 (11)	-18.45 ± 5.101 (20)	-0.23 ± 7.122 (10)
	16 週	-14.01 ± 2.042 (180)	-22.85 ± 1.724 (277)	-5.39 ± 2.019 (184)	-13.09 ± 1.877 (151)	-26.05 ± 1.512 (229)	-1.22 ± 1.845 (153)	-20.41 ± 8.034 (11)	-23.42 ± 5.983 (20)	1.22 ± 8.354 (10)
	24 週	-18.73 ± 2.344 (180)	-29.35 ± 1.979 (278)	-6.06 ± 2.318 (184)	-17.41 ± 2.144 (151)	-34.60 ± 1.725 (230)	-1.66 ± 2.108 (153)	-29.50 ± 9.066 (11)	-35.96 ± 6.752 (20)	2.91 ± 9.428 (10)
	36 週	-25.08 ± 2.608 (180)	-36.98 ± 2.199 (278)	-6.51 ± 2.560 (185)	-22.13 ± 2.307 (151)	-38.97 ± 1.856 (230)	-1.89 ± 2.268 (153)	-38.98 ± 9.545 (11)	-49.62 ± 7.109 (20)	3.67 ± 9.926 (10)
PRO 頭髪 評価スコア (0/1)達成率	12 週	3.4 (6/175)	8.0 (22/275)	2.8 (5/181)	4.0 (6/149)	8.4 (18/215)	0 (0/151)	9.1 (1/11)	5.0 (1/20)	0 (0/10)
	16 週	3.4 (6/175)	14.5 (40/275)	3.3 (6/181)	8.1 (12/149)	16.3 (35/215)	4.0 (6/151)	18.2 (2/11)	15.0 (3/20)	0 (0/10)
	24 週	13.1 (23/175)	22.5 (62/275)	4.4 (8/181)	10.7 (16/149)	26.0 (56/215)	0.7 (1/151)	18.2 (2/11)	20.0 (4/20)	0 (0/10)
	36 週	16.0 (28/175)	33.1 (91/275)	5.0 (9/181)	16.1 (24/149)	34.4 (74/215)	4.0 (6/151)	18.2 (2/11)	25.0 (5/20)	0 (0/10)
ClinRO 眉毛スコア (0/1)達成率	12 週	5.9 (8/136)	7.4 (14/188)	0 (0/124)	1.9 (2/104)	16.1 (26/161)	1.8 (2/112)	0 (0/8)	20.0 (3/15)	0 (0/8)
	16 週	7.4 (10/136)	14.9 (28/188)	0.8 (1/124)	8.7 (9/104)	18.6 (30/161)	5.4 (6/112)	25.0 (2/8)	20.0 (3/15)	0 (0/8)
	24 週	12.5 (17/136)	20.7 (39/188)	1.6 (2/124)	7.7 (8/104)	28.6 (46/161)	2.7 (3/112)	25.0 (2/8)	53.3 (8/15)	0 (0/8)
	36 週	19.1 (26/136)	31.4 (59/188)	3.2 (4/124)	11.5 (12/104)	34.8 (56/161)	4.5 (5/112)	37.5 (3/8)	60.0 (9/15)	0 (0/8)
ClinRO 睫毛スコア (0/1)達成率	12 週	6.3 (7/111)	9.6 (16/167)	2.1 (2/96)	4.5 (4/89)	13.6 (19/140)	4.4 (4/90)	33.3 (2/6)	20.0 (3/15)	0 (0/6)
	16 週	8.1 (9/111)	14.4 (24/167)	1.0 (1/96)	5.6 (5/89)	20.7 (29/140)	4.4 (4/90)	33.3 (2/6)	33.3 (5/15)	0 (0/6)
	24 週	9.9 (11/111)	22.2 (37/167)	3.1 (3/96)	5.6 (5/89)	26.4 (37/140)	4.4 (4/90)	16.7 (1/6)	40.0 (6/15)	0 (0/6)
	36 週	13.5 (15/111)	33.5 (56/167)	3.1 (3/96)	10.1 (9/89)	34.3 (48/140)	5.6 (5/90)	50.0 (3/6)	53.3 (8/15)	0 (0/6)
ベースライン からの HADS 不安スコア変 化量 a)	12 週	-1.60 ± 0.233 (166)	-0.85 ± 0.196 (259)	-0.48 ± 0.232 (167)	-0.31 ± 0.232 (140)	-0.97 ± 0.185 (217)	-0.36 ± 0.232 (139)	0.57 ± 0.769 (11)	-0.59 ± 0.583 (20)	-1.82 ± 0.841 (10)
	24 週	-1.19 ± 0.242 (170)	-1.03 ± 0.203 (268)	-0.59 ± 0.241 (173)	-0.68 ± 0.215 (146)	-1.00 ± 0.172 (226)	-0.48 ± 0.215 (144)	0.67 ± 0.768 (11)	0.09 ± 0.582 (20)	-0.30 ± 0.840 (10)
	36 週	-1.22 ± 0.236 (174)	-0.93 ± 0.199 (272)	-0.40 ± 0.234 (177)	-0.67 ± 0.227 (147)	-1.19 ± 0.181 (227)	-0.47 ± 0.225 (146)	0.68 ± 0.689 (11)	-0.17 ± 0.522 (20)	-1.55 ± 0.754 (10)
	12 週	-0.81 ± 0.193 (166)	-0.33 ± 0.162 (259)	0.00 ± 0.192 (167)	-0.24 ± 0.200 (140)	-0.53 ± 0.160 (217)	0.30 ± 0.200 (139)	0.65 ± 0.875 (11)	0.25 ± 0.679 (20)	-1.04 ± 0.960 (10)
ベースライン からの HADS 抑うつスコア 変化量 a)	24 週	-0.56 ± 0.220 (170)	-0.39 ± 0.184 (268)	-0.01 ± 0.217 (173)	-0.22 ± 0.203 (146)	-0.49 ± 0.162 (226)	0.20 ± 0.202 (144)	0.66 ± 0.779 (11)	-0.20 ± 0.604 (20)	-0.30 ± 0.855 (10)
	36 週	-0.38 ± 0.213 (174)	-0.28 ± 0.179 (272)	0.04 ± 0.210 (177)	-0.22 ± 0.210 (147)	-0.39 ± 0.167 (227)	0.29 ± 0.208 (146)	0.64 ± 0.752 (11)	0.36 ± 0.584 (20)	-0.59 ± 0.826 (10)

% (例数)

a) 最小二乗平均土標準誤差 (例数)

I4V-MC-JAHO 試験の第Ⅲ相パート及び I4V-MC-JAIR 試験の併合集団における患者背景別の有効性評価項目の結果は表 19 のとおりであり、投与 36 週時の SALT スコア 20 以下達成率は、いずれの部分集団についても本剤群においてプラセボ群を上回る傾向が認められた。眉毛及び睫毛の ClinRO スコア(0/1)達成率についても、被験者数が限られていた蛇行型病型の 2 mg 群を除き、本剤群においてプラセボ群を上回る傾向が認められた。また、いずれの評価項目及び部分集団においても、4 mg 群の有効性が 2 mg 群を上回る傾向が認められた。

表 19 患者背景別の主な有効性評価項目の成績 (I4V-MC-JAHO 試験第III相パート及び I4V-MC-JAIR 試験の併合集団、NRI)

		2 mg 群 (340 例)	4 mg 群 (515 例)	プラセボ群 (345 例)
投与 36 週時の SALT スコア 20 以下達成率				
地域	北米	18.6 (29/156)	33.2 (78/235)	4.5 (7/157)
	アジア	26.8 (30/112)	34.7 (59/170)	4.5 (5/112)
	その他	11.1 (8/72)	34.5 (38/110)	2.6 (2/76)
性別	男性	18.0 (23/128)	30.1 (62/206)	3.6 (5/138)
	女性	20.8 (44/212)	36.6 (113/309)	4.3 (9/207)
年齢	40 歳未満	19.8 (37/187)	35.2 (107/304)	3.5 (7/201)
	40 歳以上	19.6 (30/153)	32.4 (68/210)	4.9 (7/143)
	65 歳未満	19.5 (64/328)	33.9 (171/504)	4.2 (14/337)
	65 歳以上	25.0 (3/12)	40.0 (4/10)	0 (0/7)
体重	60 kg 未満	16.9 (13/77)	41.0 (43/105)	5.1 (4/79)
	60 kg 以上 100 kg 未満	21.0 (50/238)	31.4 (115/366)	3.8 (9/235)
	100 kg 以上	16.0 (4/25)	38.6 (17/44)	3.2 (1/31)
BMI	25 kg/m ² 未満	20.6 (34/165)	37.9 (94/248)	4.5 (8/176)
	25 kg/m ² 以上 30 kg/m ² 未満	21.6 (24/111)	28.0 (44/157)	3.3 (3/91)
	30 kg/m ² 以上	14.1 (9/64)	33.6 (37/110)	3.9 (3/77)
スクリーニング期間 の腎機能障害 ^{a)}	あり	33.3 (1/3)	100.0 (1/1)	0 (0/2)
	なし	19.6 (66/337)	33.9 (174/514)	4.1 (14/343)
ベースラインの SALT スコア	50~94 (重症)	32.7 (48/147)	47.6 (118/248)	7.8 (13/166)
	95~100 (極めて重症)	9.8 (19/193)	21.3 (57/267)	0.6 (1/178)
ベースラインでの AA 症状の持続期間	4 年未満	24.8 (57/230)	39.5 (130/329)	5.7 (13/228)
	4 年以上	9.1 (10/110)	24.2 (45/186)	0.9 (1/117)
頭部脱毛の病型	通常型	32.8 (41/125)	48.1 (103/214)	9.0 (13/144)
	全頭型	9.8 (19/193)	21.3 (57/267)	0.6 (1/178)
	蛇行型	31.8 (7/22)	44.1 (15/34)	0 (0/22)
頭部以外の脱毛 (汎発化) の有無	あり	17.9 (53/296)	33.1 (145/438)	2.7 (8/293)
	なし	31.8 (14/44)	40.0 (30/75)	12.5 (6/48)
前治療	局所外用療法 (局所免疫療法を除く)	19.6 (39/199)	37.1 (119/321)	3.4 (7/206)
	局所免疫療法	20.5 (18/88)	32.0 (47/147)	3.5 (3/86)
	ステロイド局所注射	21.3 (37/174)	37.1 (95/256)	3.2 (6/189)
	全身療法	18.5 (32/173)	34.4 (90/262)	3.5 (7/198)
	ステロイド	17.2 (22/128)	36.1 (74/205)	4.1 (6/145)
	ステロイド以外	16.7 (16/96)	31.0 (48/155)	1.6 (2/123)
	その他の全身療法 (非免疫抑制剤)	19.4 (7/36)	32.6 (15/46)	0 (0/32)
	光線療法	20.7 (12/58)	31.9 (29/91)	2.0 (1/51)
	処置 ^{b)}	19.4 (14/72)	32.1 (36/112)	1.5 (1/65)
投与 36 週時の ClinRO 眉毛スコア(0/1)達成率				
ベースラインの SALT スコア	50~94 (重症)	11.9 (8/67)	34.2 (41/120)	4.7 (4/86)
	95~100 (極めて重症)	17.3 (30/173)	32.3 (74/229)	3.3 (5/150)
ベースラインでの AA 症状の持続期間	4 年未満	18.2 (28/154)	38.5 (82/213)	6.2 (9/145)
	4 年以上	11.6 (10/86)	24.3 (33/136)	0 (0/91)
頭部脱毛の病型	通常型	12.7 (8/63)	34.3 (37/108)	5.4 (4/74)
	全頭型	17.3 (30/173)	32.3 (74/229)	3.3 (5/150)
	蛇行型	0 (0/4)	33.3 (4/12)	0 (0/12)
投与 36 週時の ClinRO 睫毛スコア(0/1)達成率				
ベースラインの SALT スコア	50~94 (重症)	12.0 (6/50)	33.0 (30/91)	8.2 (5/61)
	95~100 (極めて重症)	12.0 (18/150)	34.3 (74/216)	2.4 (3/125)
ベースラインでの AA 症状の持続期間	4 年未満	13.1 (17/130)	38.1 (72/189)	6.7 (8/120)
	4 年以上	10.0 (7/70)	27.1 (32/118)	0 (0/66)
頭部脱毛の病型	通常型	12.8 (6/47)	32.1 (26/81)	7.4 (4/54)
	全頭型	12.0 (18/150)	34.3 (74/216)	2.4 (3/125)
	蛇行型	0 (0/3)	40.0 (4/10)	14.3 (1/7)

% (例数)

a) あり : eGFR 60 mL/分/1.73 m² 未満、なし : eGFR 60 mL/分/1.73 m² 以上

b) 冷却療法、microneedling、platelet rich plasma 等

また、申請者は、本剤投与により一定の有効性が得られた患者に対する減量又は投与中止後の有効性について、以下のように説明している。

I4V-MC-JAIR 試験及び I4V-MC-JAHO 試験では、投与 52 週時に SALT スコア 20 以下であった被験者

に対し、無作為化用量漸減及び無作為化治療中止のサブスタディをそれぞれ設定した。サブスタディの成績は表 20 のとおりであり、ベースラインの割付け時から用量を変更せず、4 mg 又は 2 mg を継続した集団では移行時と同程度の成績が維持されたが、本剤を中止した集団（プラセボ群）では SALT スコア 20 以下達成率の低下が認められた。また、本剤を減量した集団では、概ね移行時と同程度の成績が維持されており、減量後も有効性が維持される患者が一定数存在することが示された。

表 20 用量漸減及び治療中止サブスタディにおける SALT スコア 20 以下達成率 (NRI)

無作為化用量漸減サブスタディ (I4V-MC-JAIR 試験)		無作為化治療中止サブスタディ (I4V-MC-JAHO 試験)			
移行前 4 mg 群		移行前 4 mg 群		移行前 2 mg 群	
	4 mg (継続)	2 mg (減量)	4 mg (継続)	プラセボ (中止)	2 mg (継続)
52 週 (移行時) ^{a)}	97.6 (41/42)	100 (40/40)	98.7 (77/78)	100 (27/27)	96.3 (26/27)
64 週	95.2 (40/42)	77.5 (31/40)	89.7 (70/78)	51.9 (14/27)	88.9 (24/27)
76 週	97.6 (41/42)	75.0 (30/40)	89.7 (70/78)	37.0 (10/27)	77.8 (21/27)

% (例数)

a) ビデオ会議による遠隔来院により SALT スコア 20 以下が確認されサブスタディに組み入れられた被験者 3 例は、解析上非達成として取り扱われた。

以上より、AA 患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

脱毛面積が広範囲な重症の AA 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討した I4V-MC-JAHO 試験第Ⅲ相パート及び I4V-MC-JAIR 試験において、プラセボ群に対する本剤 2 mg 群及び 4 mg 群の優越性が検証され、その他の有効性評価項目においても本剤群でプラセボを上回る成績が得られており、AA に対する本剤の有効性は示されている。また、日本人部分集団の例数は限られているものの、全体集団と明らかに異なる傾向は認められていないことを踏まえると、日本人 AA 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。加えて、I4V-MC-JAIR 試験サブスタディの成績（表 20）から、本剤の継続的な投与によって有効性は維持されるが、本剤 4 mg から 2 mg に減量した場合でも、有効性が維持される AA 患者も一定程度存在すると考えられる。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、AA 患者における本剤の安全性について、表 21 に示す国内外の臨床試験併合集団の成績に基づき、以下のように説明している。

表 21 安全性の検討に用いられた併合集団の定義

併合集団の名称	対象	対象試験（データカットオフ日）	MedDRA Version
BARI AA PC	AA 患者	I4V-MC-JAHO 試験（20■年■月■日）及び I4V-MC-JAIR 試験（20■年■月■日）の 36 週間の二重盲検投与期間及び最終投与後最長 30 日までの追跡調査期間を対象	23.1
Ext BARI AA		BARI AA PC のデータに加え、I4V-MC-JAHO 試験（20■年■月■日）及び I4V-MC-JAIR 試験（20■年■月■日）の長期投与期間を対象。用量変更時は打ち切りとした。	24.0
All BARI AA		I4V-MC-JAHO 試験（20■年■月■日）及び I4V-MC-JAIR 試験（20■年■月■日）の本剤を 1 回以上投与されたすべての被験者が対象	24.0
All BARI RA	RA 患者	I4V-MC-JADA、I4V-MC-JADB、I4V-MC-JADC、I4V-JE-JADN、I4V-MC-JAGS、I4V-MC-JADV、I4V-MC-JADW、I4V-MC-JADX、I4V-MC-JADZ 及び I4V-MC-JADY 試験（2018 年■月■日）	20.0
All BARI AD	AD 患者	I4V-MC-JAHG、BREEZE-AD1、BREEZE-AD2、BREEZE-AD3、BREEZE-AD7 試験（2020 年■月■日）、BREEZE-AD4（2020 年■月■日）	23.0

各併合集団における本剤の安全性の概要は表 22、本剤投与における注目すべき有害事象の発現状況は表 23 のとおりであり、試験間で患者背景、併用薬等が異なるため比較に限界はあるものの、既承認効能・効果である RA 及び AD 患者における安全性プロファイルと比較して、AA 患者における安全性プロファイルに明らかな違いは認められておらず、新たな安全性上の懸念は示されていない。

また、日本人 AA 患者における本剤の安全性の概要及び本剤投与における注目すべき有害事象の発現状況は表 22 及び表 24 のとおりであり、全体集団における安全性プロファイルと比較して明らかな違いは認められていない。

表 22 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

対象疾患	AA					RA	AD
併合データ	BARI AA PC			Ext BARI AA	All BARI AA	All BARI RA	All BARI AD
投与群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	全本剤群	全本剤群
全体集団							
例数	365	540	371	365	540	1,244	3,770
総曝露期間（人・年）	240.6	363.4	243.2	402.1	720.7	1,668.4	10,127
全有害事象	221 (60.5) 160.9	341 (63.1) 172.1	211 (56.9) 153.1	246 (67.4) 129.5	399 (73.9) 132.7	872 (70.1) 118.5	3,332 (88.4) 32.9
重篤な有害事象	8 (2.2) 3.3	14 (2.6) 3.9	6 (1.6) 2.5	9 (2.5) 2.1	25 (4.6) 3.4	54 (4.3) 3.2	849 (22.5) 8.2 ^{a)}
中止に至った有害事象	8 (2.2) 3.3	12 (2.2) 3.3	6 (1.6) 2.5	9 (2.5) 2.1	19 (3.5) 2.6	33 (2.7) 1.9	518 (13.7) 5.0 ^{a)}
副作用	77 (21.1) 37.2	130 (24.1) 42.7	42 (11.3) 18.7	86 (23.6) 25.0	159 (29.4) 27.7	314 (25.2) 23.0	1935 (51.3) 19.1
死亡	0	0	0	0	0	0	44 (1.2) 0.4
日本人部分集団							
例数	14	23	13	14	23	53	514
総曝露期間（人・年）	9.7	15.8	9.0	19.0	34.6	84.0	1,240.0
全有害事象	9 (64.3) 194.1	18 (78.3) 255.0	9 (69.2) 229.2	10 (71.4) 157.2	21 (91.3) 262.9	46 (86.8) 195.3	501 (97.5) 40.4
重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (4.3) 2.9	1 (1.9) 1.2	102 (19.8) 8.0 ^{b)}
中止に至った有害事象	0	1 (4.3) 6.4	0	0	2 (8.7) 5.7	3 (5.7) 3.5	96 (18.7) 7.6 ^{b)}
副作用	3 (21.4) 35.0	11 (47.8) 94.8	3 (23.1) 39.3	4 (28.6) 26.2	13 (56.5) 63.0	23 (43.4) 39.5	411 (80.0) 33.1
死亡	0	0	0	0	0	0	0

上段：例数（%）、下段：総観察期間（AA）又は総曝露期間（RA 及び AD）で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 総曝露期間にフォローアップ期間（10,301 人・年）を含む

b) 総曝露期間にフォローアップ期間（1,269.5 人・年）を含む

表23 本剤投与における注目すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

対象疾患	AA						RA	AD
併合データ	BARI AA PC			Ext BARI AA		All BARI AA	All BARI RA	All BARI AD
投与群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	全本剤群	全本剤群	全本剤群
例数	365	540	371	365	540	1,244	3,770	2,157
総曝露期間（人・年）	240.6	363.4	243.2	402.1	720.7	1,668.4	10,127	2,364.4
感染症	118 (32.3) 62.9	165 (30.6) 57.3	108 (29.1) 55.5	150 (41.1) 51.6	227 (42.0) 44.4	509 (40.9) 43.3	2,409 (63.9) 23.8	1,206 (55.9) 51.0
重篤な感染症	2 (0.5) 0.8	1 (0.2) 0.3	0	2 (0.5) 0.5	5 (0.9) 0.7	14 (1.1) 0.8	259 (6.9) 2.6	51 (2.4) 2.2
日和見感染	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.1	52 (1.4) 0.5 ^{a)}	7 (0.3) 0.3
結核	0	0	0	0	0	0	15 (0.4) 0.1 ^{a)}	0
ウイルスの再活性化	6 (1.6) 2.5	5 (0.9) 1.4	4 (1.1) 1.6	10 (2.7) 2.4	13 (2.4) 1.8	36 (2.9) 2.1	463 (12.3) 4.6	269 (12.5) 11.4
帯状疱疹	5 (1.4) 2.1	5 (0.9) 1.4	2 (0.5) 0.8	9 (2.5) 2.1	11 (2.0) 1.5	30 (2.4) 1.8	319 (8.5) 3.1	61 (2.8) 2.6
単純ヘルペス	9 (2.5) 3.8	7 (1.3) 1.9	12 (3.2) 5.0	11 (3.0) 2.6	15 (2.8) 2.0	35 (2.8) 2.1	141 (3.7) 1.4	222 (10.3) 9.4
皮膚細菌感染症	4 (1.1) 1.7	2 (0.4) 0.5	4 (1.1) 1.6	10 (2.7) 2.4	10 (1.9) 1.4	30 (2.4) 1.8	— ^{b)}	64 (3.1) 2.7 ^{c)}
皮膚真菌感染症	0	0	0	0	0	0	155 (4.1) 1.5	41 (1.9) 1.7
好中球数減少	2/359 (0.6) 0.8	5/535 (0.9) 1.4	0.0	4/359 (1.1) 1.0	10/535 (1.9) 1.4	19/1,233 (1.5) 1.1	36/3,620 (1.0) 0.4	7/2,133 (0.3) 0.3
リンパ球数減少	0.0	2/535 (0.4) 0.6	0.0	0.0	3/535 (0.6) 0.4	3/1,233 (0.2) 0.2	144/3,736 (3.9) 1.4	13/2,131 (0.6) 0.5
ヘモグロビン減少	0.0	2/537 (0.4) 0.6	0.0	0.0	2/537 (0.4) 0.3	2/1,236 (0.2) 0.1	31/3,741 (0.8) 0.3	0.0
血小板数増加	1/360 (0.3) 0.4	2/537 (0.4) 0.6	0.0	2/360 (0.6) 0.5	3/537 (0.6) 0.4	7/1,235 (0.6) 0.4	127/3,716 (3.4) 1.3	26/2,121 (1.2) 1.1
総コレステロール増加	51/306 (16.7) 21.2	90/478 (18.8) 24.8	25/317 (7.9) 10.3	57/308 (18.5) 14.2	128/480 (26.7) 17.8	254/1,066 (23.8) 15.2	1317/3,183 (41.4) 13.0	224/1,821 (12.3) 9.5
主要な心血管系イベント (MACE)	1 (0.3) 0.4	0	0	1 (0.3) 0.2	0	1 (0.1) 0.1	51/3,251 (1.6) 0.5 ^{a,d)}	2 (0.1) 0.1
その他の心血管系イベント	1 (0.3) 0.4	1 (0.2) 0.3	0	1 (0.3) 0.2	2 (0.4) 0.3	4 (0.3) 0.2	65/3,251 (2.0) 0.7 ^{a,d)}	3 (0.1) 0.1
静脈血栓塞栓関連事象 (VTE)	0	0	0	0	0	0	49 (1.3) 0.5 ^{a)}	3 (0.1) 0.1
CPK 増加	8/361 (2.2) 3.3	27/528 (5.1) 7.4	13/359 (3.6) 5.3	13/361 (3.6) 3.2	42/528 (8.0) 5.8	72/1,208 (6.0) 4.3	111/3,560 (3.1) 1.1	93/2,111 (4.4) 3.9
横紋筋融解症／ミオパチー	0	0	1 (0.3) 0.4	0	0	0	174 (4.6) 1.7	27 (1.3) 1.1
非黒色腫皮膚癌 (NMSC)	0	0	0	1 (0.3) 0.20	0	2 (0.2) 0.1	37 (1.0) 0.4 ^{a)}	6 (0.3) 0.3
非黒色腫皮膚癌 (NMSC) 以外の悪性腫瘍	0	1 (0.2) 0.3	1 (0.3) 0.4	0	2 (0.4) 0.3	3 (0.2) 0.2	85 (2.3) 0.8	3 (0.1) 0.1
リンパ腫	0	1 (0.2) 0.3	0	0	1 (0.2) 0.1	1 (0.1) 0.1	8 (0.2) 0.1	2 (0.1) 0.1
ALT 増加	7/362 (1.9) 2.9	7/537 (1.3) 1.9	10/368 (2.7) 4.1	11/362 (3.0) 2.7	16/537 (3.0) 2.2	40/1,237 (3.2) 2.4	161/3,741 (4.3) 1.6	39/2,136 (1.8) 1.6
AST 増加	4/362 (1.1) 1.7	6/537 (1.1) 1.7	8/368 (2.2) 3.3	7/362 (1.9) 1.7	14/537 (2.6) 1.9	32/1,237 (2.6) 1.9	93/3,741 (2.5) 0.9	41/2,136 (1.9) 1.7
総ビリルビン増加	0.0	3/537 (0.6) 0.8	2/368 (0.5) 0.8	0.0	7/537 (1.3) 1.0	8/1,237 (0.6) 0.5	3/3,741 (0.1) 0.03	10/2,136 (0.5) 0.4
ALP 増加	5/362 (1.4) 2.1	1/537 (0.2) 0.3	2/368 (0.5) 0.8	7/362 (1.9) 1.7	2/537 (0.4) 0.3	13/1,237 (1.1) 0.8	225/3,741 (6.0) 2.2	8/2,136 (0.4) 0.3
血清クレアチニン増加	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4/3,545 (0.1) 0.04	1/2,134 (0.05) 0.04
消化管穿孔	0	0	0	0	0	0	4 (0.1) 0.04 ^{a)}	2 (0.1) 0.1
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	15 (0.4) 0.1	0
うつ病又は自殺／自殺念慮	5 (1.4) 2.1	4 (0.7) 1.1	7 (1.9) 2.9	7 (1.9) 1.7	5 (0.9) 0.7	16 (1.3) 0.9	134 (3.6) 1.3	32 (1.5) 1.4

上段：例数又は例数/対象となる例数（%）、下段：総観察期間（AA）又は総曝露期間（RA 及び AD）で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 総曝露期間にフォローアップ期間（10,301 人・年）を含む

b) All BARI RA では皮膚細菌感染症に関する詳細な情報収集をしていない

c) I4V-MC-JAHG 試験では皮膚細菌感染症に関する詳細な情報収集はしていないため解析から除外した。（例数：2,082、総曝露期間：2,343.7 人・年）

d) 第 II 相試験及び第 III 相試験（総曝露期間：9,504.5 人・年）

表 24 本剤投与における注目すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

対象疾患	AA					RA	AD	
併合データ	BARI AA PC			Ext BARI AA		All BARI AA	All BARI RA	All BARI AD
投与群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	全本剤群	全本剤群	全本剤群
例数	14	23	13	14	23	53	514	341
総曝露期間（人・年）	9.7	15.8	9.0	19.0	34.6	84.0	1,240.0	441.1
感染症	5 (35.7) 71.7	8 (34.8) 68.7	5 (38.5) 77.2	7 (50.0) 53.2	12 (52.2) 64.2	28 (52.8) 57.3	396 (77.0) 31.9	198 (58.1) 44.9
重篤な感染症	0	0	0	0	1 (4.3) 2.9	1 (1.9) 1.2	34 (6.6) 2.7	8 (2.3) 1.8
日和見感染	0	0	0	0	0	0	24 (4.7) 1.9 ^{a)}	1 (0.3) 0.2
結核	0	0	0	0	0	0	0.0 ^{a)}	0
ウイルスの再活性化	1 (7.1) 10.8	1 (4.3) 6.4	0	1 (7.1) 5.4	3 (13.0) 9.7	6 (11.3) 7.8	116 (22.6) 9.4	42 (12.3) 9.5
帯状疱疹	0	1 (4.3) 6.4	0	0	2 (8.7) 6.1	2 (3.8) 2.4	80 (15.6) 6.5	12 (3.5) 2.7
単純ヘルペス	1 (7.1) 10.8	1 (4.3) 6.5	1 (7.7) 11.3	1 (7.1) 5.4	2 (8.7) 6.1	5 (9.4) 6.4	37 (7.2) 3.0	32 (9.4) 7.3
皮膚細菌感染症	0	1 (4.3) 6.4	0	0	1 (4.3) 2.9	2 (3.8) 2.4	— ^{b)}	13 (4.0) 3.0 ^{c)}
皮膚真菌感染症	0	0	0	0	0	0	33 (6.4) 2.7	10 (2.9) 2.3
好中球数減少	0	0	0	0	0	1/53 (1.9) 1.2	4 (0.8) 0.3	1/340 (0.3) 0.2
リンパ球数減少	0	1/23 (4.3) 6.3	0	0	1/23 (4.3) 2.9	1/53 (1.9) 1.2	49 (9.5) 4.0	2/340 (0.6) 0.5
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	4 (0.8) 0.3	0
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	14/513 (2.7) 1.1	7/339 (2.1) 1.6
総コレステロール増加	2/14 (14.3) 20.6	6/22 (27.3) 38.0	1/12 (8.3) 11.1	3/14 (21.4) 15.8	10/22 (45.5) 28.9	18/49 (36.7) 21.4	232/446 (52.0) 18.7	43/311 (13.8) 9.7
主要な心血管系イベント (MACE)	0	0	0	0	0	0	4/371 (1.1) 0.4 ^{a,d)}	1 (0.3) 0.2
その他の心血管系イベント	0	0	0	0	0	0	4/371 (1.1) 0.4 ^{a,d)}	1 (0.3) 0.2
静脈血栓塞栓関連事象 (VTE)	0	0	0	0	0	0	4 (0.8) 0.3 ^{a)}	0
CPK 増加	0	0	0	0	1/23 (4.3) 2.9	1/53 (1.9) 1.2	19/514 (3.7) 1.5	13/340 (3.8) 2.9
横紋筋融解症／ミオパチー	0	0	0	0	0	0	24 (4.7) 1.9	3 (0.9) 0.7
非黒色腫皮膚癌 (NMSC)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) 0.1 ^{a)}	0
非黒色腫皮膚癌 (NMSC) 以外の悪性腫瘍	0	0	0	0	0	0	14 (2.7) 1.1	2 (2.6) 0.5
リンパ腫	0	0	0	0	0	0	3 (0.6) 0.2	1 (0.3) 0.2
ALT 増加	0	1/23 (4.3) 6.3	0	0	1/23 (4.3) 2.9	1/53 (1.9) 1.2	39/514 (7.6) 3.1	6/340 (1.8) 1.4
AST 増加	0	0	0	0	1/23 (4.3) 2.9	1/53 (1.9) 1.2	18/514 (3.5) 1.5	8/340 (2.4) 1.8
総ビリルビン増加	0	1/23 (4.3) 6.3	0	0	1/23 (4.3) 2.9	1/53 (1.9) 1.2	0	1/340 (0.3) 0.2
ALP 増加	0	0	0	0	0	0	18/514 (3.5) 1.5	0
血清クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管穿孔	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) 0.08 ^{a)}	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	5 (1.0) 0.4	0
うつ病又は自殺／自殺念慮	0	0	0	0	0	0	4 (0.8) 0.3	1 (0.3) 0.2

上段：例数又は例数/対象となる例数（%）、下段：総観察期間（AA）又は総曝露期間（RA 及び AD）で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 総曝露期間にフォローアップ期間（1,269.5 人・年）を含む

b) All BARI RA では皮膚細菌感染症に関する詳細な情報収集をしていない。

c) I4V-MC-JAHG 試験では皮膚細菌感染症に関する詳細な情報収集はしていないため解析から除外した。（例数：329、総曝露期間：437.5 人・年）

d) 第 II 相試験及び第 III 相試験（総曝露期間：1,097.3 人・年）

また、RA 患者又は AD 患者を対象としてそれぞれ実施中の特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験、最新の定期的安全性報告（20■年■月■日～20■年■月■日）並びに国内安全性定期報告（20■年■月■日～20■年■月■日）等を踏まえた国内外の製造販売後における既承認効能・効果での安全性プロファイルとの比較においても、AA 患者において新たな安全性上の懸念は認められていない。

以上より、既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して、AA 患者における本剤の安全性について現時点で明らかな懸念は示唆されていないことから、現在実施されている既承認効能・効果と同様の安全対策を実施することにより、AA 患者における本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

AA 患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して、現時点で明らかな安全性上の懸念は示唆されていないことから、既承認効能・効果で実施されている安全対策を AA においても実施することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、想定される本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

AA は脱毛症状の自覚後、急速な病変部拡大が進むおよそ半年間の急性期とそれ以降の症状固定期から成り、病期により異なる治療戦略が提案されている（国内ガイドライン）。AA の治療について、国内ガイドラインでは患者の重症度や症状に応じて治療が行われるとされ、ステロイド局所注射療法、ステロイド外用療法、局所免疫療法等が用いられている。脱毛斑が少数の場合には発症後 1 年以内に毛髪が回復するが多く、経過観察のみでもよいとされているが、症状固定期の重症の AA に対しては、局所免疫療法、紫外線療法等の使用を考慮することとされている（国内ガイドライン）。

このような AA 治療の実態を踏まえ、症状固定期で、過去 6 カ月間に自然回復が認められない、頭部の脱毛面積が 50%以上の重症の AA 患者を対象とした臨床試験において、本剤は、主要評価項目である SALT スコア 20 以下達成率やその他複数の評価項目において改善傾向が認められ（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）。また、表 19 に示す、I4V-MC-JAHO 試験第Ⅲ相パート及び I4V-MC-JAIR 試験の部分集団解析結果から、病型や頭部以外の脱毛の有無、前治療等によらず、脱毛面積が広範囲な重症の AA に対する本剤の有効性は期待できると考える。

なお、臨床試験では、過去 8 年間に頭部の脱毛巣の毛髪再生が認められていない患者は除外され、8 年以上の長期にわたり脱毛巣の毛髪再生が認められない AA 患者における本剤の有効性は検討されていない。しかしながら、非瘢痕型の脱毛である AA では、発毛の可能性は生涯にわたって保持されるとの報告（Br J Dermatol 2012; 166: 916-926）を考慮すると、発毛効果は低い可能性はあるものの、長期脱毛患者に対しても有効性を示す可能性はあると考える。

また、本剤の臨床試験では、ステロイド外用療法、ステロイド局所注射療法等との併用は禁止されており、本剤との併用に関する成績は得られていないが、ステロイド外用療法については AD 患者を対象とした臨床試験において本剤との併用に安全性上の懸念は認められておらず、ステロイド局所注射療法については、その使用は局所に限定され投与間隔も長いことから、本剤との併用について安全性の観点からは許容可能と考える。

以上より、本剤は、毛髪の自然再生が認められない固定期であって、脱毛面積が広範囲な重症の AA 患者に対する新たな治療薬の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。

臨床的位置付けに関する申請者の説明は理解でき、提出された臨床試験成績及び AA に対する治療体系を踏まえると、本剤は毛髪の自然再生が認められない固定期であって、脱毛面積が広範囲な重症の AA 患者に対する新たな治療選択肢の一つになり得ると考える。また、本剤の安全性プロファイル等を踏まえると、本剤の AA 患者への投与にあたっては、AA の診断及び治療に精通した医師が、臨床試験の対象患者等も含めた臨床試験成績を理解した上で、個々の患者の状態で想定されるベネフィットとリスクを慎重に判断し、診療ガイドライン等の最新の情報も参考に、本剤の投与の適否を慎重に判断することが重要と考える。なお、AA の治療体系及び本剤の位置付けは、製造販売後の調査等も踏まえ、関連学会等において議論されていくことを期待したい。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 における検討を踏まえ、本剤の投与対象となる AA 患者は、脱毛面積が広範囲であって、一定期間、毛髪の自然再生が認められない難治の症例と考えることが適切と判断する。また、国内ガイドラインでは頭部の脱毛面積が 25%以上の患者が重症と定義されているものの、過去の研究報告等を参考に本剤の臨床試験は、重症の AA 患者として頭部の脱毛面積が 50%以上の AA 患者を対象に実施されていることから、申請効能・効果（重症の円形脱毛症）から、「円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲で難治の場合に限る）」等に効能・効果を変更することが適切と判断する。なお、本剤の投与にあたっては、臨床試験の対象患者等も含めた臨床試験成績を理解した上で本剤の投与対象患者を選択することが重要であることから、臨床試験の対象患者及び試験成績、並びに AA 以外の脱毛症に対する有効性及び安全性は検討されていない旨を添付文書等において情報提供することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 における検討を踏まえ、本剤の用法・用量は申請のとおり、AD 等の既承認効能・効果における用法・用量と同様に、通常 4 mg の 1 日 1 回投与とした上で、患者の状態に応じて 2 mg への減量の選択肢を設定すること、及び中等度の腎機能障害を有する患者に対する用法・用量を 2 mg の 1 日 1 回投与と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項及び安全対策について

機構は、以下のように考える。

7.R.3 における検討のとおり、現時点では既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して、AA 患者に特有の新たな安全性上の懸念は示唆されていないことから、本剤についての十分な知識と AA 治療の知識・経験をもつ医師のもとで使用されること、重篤な感染症等の発現時には必要に応じて他科、他施設と連携して対応すること等、既承認効能・効果と同様の安全対策を講じることで本剤の安全性リスクは管理可能と考える。

しかしながら、本剤長期投与時の日本人 AA 患者における検討例数は限られていること等から、製造販売後の調査等において、日本人 AA 患者における本剤投与時の安全性及び有効性を引き続き検討し、得られた情報は適宜臨床現場に適切に提供することが重要である。

さらに、本剤の投与対象患者が適切に選択されるよう、医療関係者及び患者に資材等を用いて情報提供を行うことが適切である。

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

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.3) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の脱毛部位が広範囲な難治の AA に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は脱毛部位が広範囲な難治の AA 治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。また、製造販売後の調査等において、日本人 AA 患者における使用実態下での安全性等について、更に検討が必要と考える。

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

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
SALT スコア	頭皮 4 領域（頭頂部、後頭部、右側頭部、左側頭部）の脱毛割合の視覚的評価（0%～100%）に、各領域の割合（頭頂部=40%、後頭部=24%、右側頭部=18%、左側頭部=18%）を乗じて合計したスコア。硬毛のみが評価対象であり、軟毛や細い産毛は評価しない。
SALT スコア 10 以下達成率 SALT スコア 20 以下達成率	SALT スコアが 10 又は 20 以下に減少した被験者の割合
AA-IGA	SALT スコアから自動的に判定される指標 0 = 脱毛なし (SALT スコア 0) 1 = 軽症 (SALT スコア 1～20) 2 = 中等症 (SALT スコア 21～49) 3 = 重症 (SALT スコア 50～94) 4 = 極めて重症 (SALT スコア 95～100)
AA-IGA (0/1) 達成率	AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA が 0 又は 1 となった被験者の割合
The Scalp Hair Assessment PRO™	被験者が頭皮の現在の症状範囲を評価したスコア 0 = 脱毛なし：私の頭皮の 0%に脱毛がみられ、頭髪が十分に生えている 1 = ごく一部：私の頭皮の 1%～20%に脱毛がみられる 2 = 中程度の範囲：私の頭皮の 21%～49%に脱毛がみられる 3 = 広範囲：私の頭皮の 50%～94%に脱毛がみられる 4 = ほぼ全体又は全体：私の頭皮の 95%～100%に脱毛がみられる
PRO 頭髪評価スコア (0/1) 達成率	ベースラインで PRO による頭髪評価スコアが 3 以上であった被験者のうち、ベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 となった被験者の割合
ClinRO による 眉毛及び睫毛脱毛評価	ClinRO による眉毛脱毛の評価 : ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™ 0 = 左右の眉毛が完全に生えており、脱毛がない 1 = 眉毛の生え方に微小な間隙あり、かつ眉毛の分布が均一 2 = 眉毛の生え方に大きな間隙あり、又は眉毛の分布が不均一 3 = 眉毛がない ClinRO による睫毛脱毛の評価 : ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™ 0 = 左右の眼瞼に沿って睫毛が完全に生えている 1 = 眼瞼上で睫毛の生え方に微小な間隙あり、かつ眼瞼上の睫毛の分布が均一 2 = 眼瞼上で睫毛の生え方に大きな間隙あり、又は眼瞼上の睫毛の分布が不均一 3 = 睫毛がない
ClinRO 眉毛スコア (0/1) 達成率	ベースラインで ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 となった被験者の割合
ClinRO 睫毛スコア (0/1) 達成率	ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 となった被験者の割合
HADS	14 項目の自己評価スケールであり、被験者が前週全体で経験した不安（7 項目）と抑うつ（7 項目）のレベルを判定する。各項目に対して 4 ポイント（0～3）で評価し、各領域（不安及び抑うつ）の総スコア範囲は 0～21 であり、総スコアが高いほど不安又は抑うつが大きいことを示す。HADS 不安総スコア又は HADS 抑うつ総スコアが 8 以上のとき、被験者は不安又は抑うつを経験していることを示す。

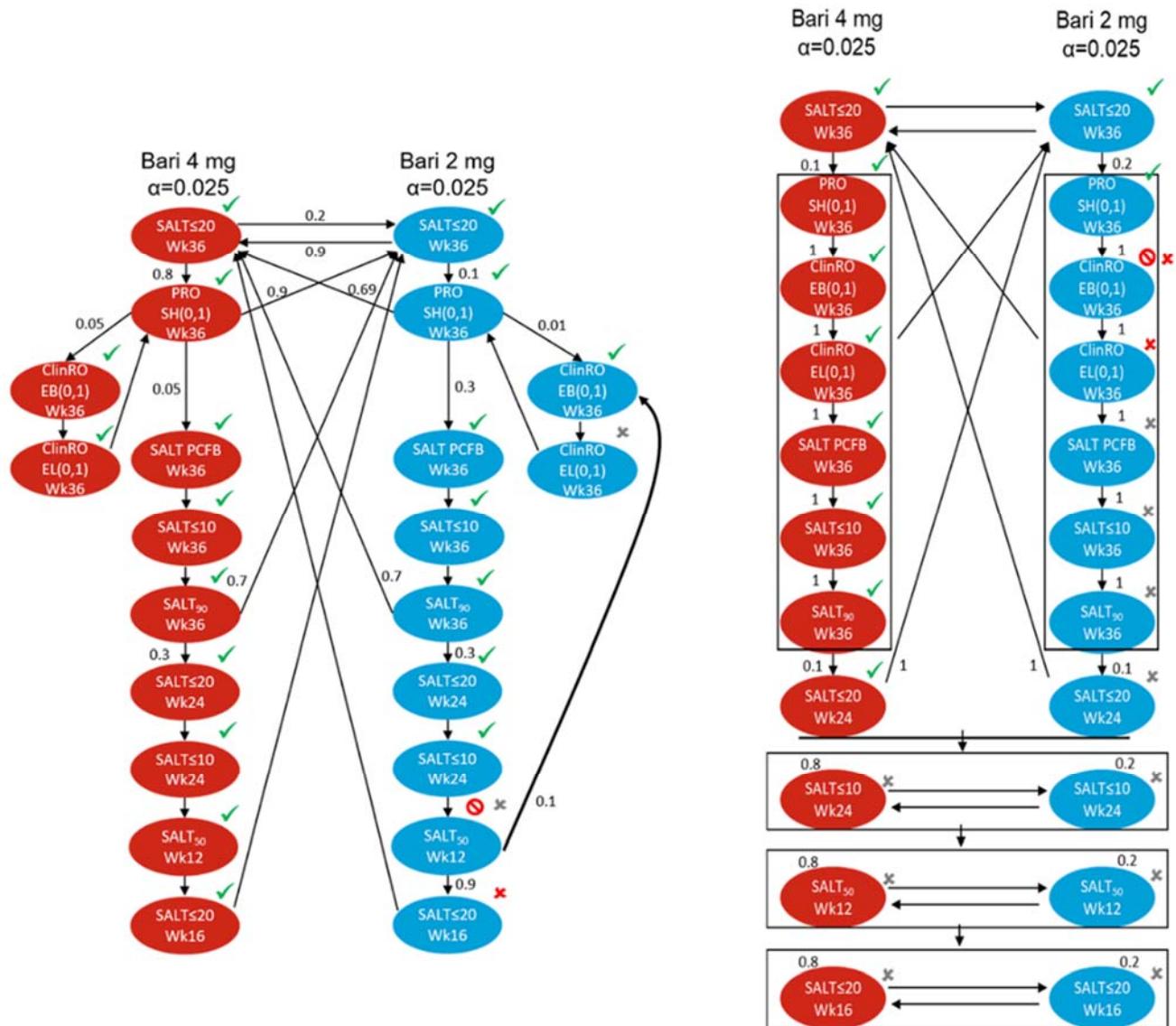
7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
単純ヘルペス	口腔ヘルペス、カポジ水痘様発疹、ヘルペス性状湿疹、眼部単純ヘルペスを含む。
皮膚細菌感染症	皮膚細菌感染症（抗生素による治療を要した皮膚感染症）、皮膚真菌感染症、皮膚ウイルス感染症
皮膚真菌感染症	Fungal infections NEC or Tinea infections HLT.
好中球数減少	Neutrophils (billions/L) Maximum Post-Baseline CTCAE grade 3 以上
リンパ球数減少	Lymphocytes (billions/L) Maximum Post-Baseline CTCAE grade 3 以上
ヘモグロビン減少	Hemoglobin (mmol/L) Maximum Post-Baseline CTCAE grade 3 以上
血小板数増加	Platelets (billions/L) Thrombocytosis: change from <=600 to > 600
総コレステロール増加	Total Cholesterol (mmol/L) Maximum Post-Baseline NCEP criteria 'High' (≥ 6.21 mmol/L)
CPK 増加、血清クレアチニン増加	Maximum Post-Baseline Grade 3 以上
ALT 増加、AST 増加	Maximum Post-Baseline ULN3 以上
総ビリルビン増加	Maximum Post-Baseline ULN2 以上
ALP 増加	Maximum Post-Baseline ULN1.5 以上

臨床試験における主要評価項目及び副次評価項目の解析に関して、グラフィカルアプローチを用いた多重性を調整した解析が行われた。グラフィカルアプローチの詳細は下図のとおりであった。

〈I4V-MC-JAHO 試験第Ⅲ相パート〉

＜I4V-MC-JAIR 試験＞



黒矢印及び添え字は、配分する有意水準の割合を示す。チェックマークはグラフィカルアプローチにおいてエンドポイントが統計学的に有意であったことを示す。トップシンボルはエンドポイントが統計学的に有意ではなく、グラフィカルアプローチによる仮説検定が停止したことを示す。

以上

審査報告（2）

令和4年5月12日

申請品目

[販売名] オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg
[一般名] バリシチニブ
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和3年7月30日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の有効性及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、専門委員から、本剤は脱毛面積が広範囲に及ぶ難治のAAに対する治療薬として位置付けられるとの機構の判断は支持された。

なお、臨床試験では除外されていた、脱毛面積が頭部全体の50%を超えていない一部のAA患者においても、治療に難渋している場合があり、本剤の投与対象に対する脱毛面積に係る厳格な規定を設けることは避けることが望ましいとの意見が出された。また、本剤の安全性プロファイルを踏まえると、AA以外の脱毛症や、難治ではないAAに安易に使用されないよう注意喚起することが重要との意見が出された。

機構は、審査報告（1）に示した検討及び専門協議での議論を踏まえ、効能・効果は「円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）」とした上で、効能及び効果に関連する注意において、本剤の投与対象の目安として、概ね頭部全体の50%又はそれ以上の脱毛が認められ、過去6カ月程度毛髪に自然再生が認められないこと、またAA以外の脱毛症に対する適応はないことを記載することが適切と判断した。以上の点について、機構は申請者に対応を指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.2 安全性、製造販売後の検討事項及び安全対策について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の安全性、製造販売後の検討事項及び安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、本邦での使用実態下において、AA患者における特に本剤長期投与時の安全性等について製造販売後の調査等で情報収集を行うことが重要との意見が出された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項及び安全対策について」の項における検討、専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 25 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること（現行から変更なし）、表 26 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 25 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・帶状疱疹 ・重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモンシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む） ・消化管穿孔 ・B型肝炎ウイルスの再活性化 ・間質性肺炎 ・好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少 ・肝機能障害 ・静脈血栓塞栓症 	<ul style="list-style-type: none"> ・横紋筋融解症、ミオパチー ・悪性腫瘍 ・心血管系事象 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における有効性（関節リウマチ） 		（変更なし）

表 26 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（関節リウマチ） ・特定使用成績調査（アトピー性皮膚炎） ・一般使用成績調査（SARS-CoV-2による肺炎） ・製造販売後データベース調査（重篤な感染症）（関節リウマチ） ・製造販売後データベース調査（悪性腫瘍）（関節リウマチ） ・製造販売後臨床試験（JADY 試験）（関節リウマチ） ・製造販売後臨床試験（JAIN 試験）（アトピー性皮膚炎） ・製造販売後臨床試験（JAHN 試験）（アトピー性皮膚炎） ・製造販売後臨床試験（JAHO 試験）（円形脱毛症）^{a)} ・製造販売後臨床試験（JAIR 試験）（円形脱毛症）^{a)} ・特定使用成績調査（円形脱毛症） 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（関節リウマチ） 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材の作成と配布（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、SARS-CoV-2による肺炎、円形脱毛症） ・患者向け資材の作成と配布（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症） ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供 ・

a) 本剤の承認取得後に、I4V-MC-JAHO 試験及び I4V-MC-JAIR 試験を製造販売後臨床試験に切り替えて継続する。

（下線部：今回追加）

申請者は、以下のとおり説明した。

表 27 のとおり、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の AA 患者を対象に、観察期間 12 カ月（最長 24 カ月）、目標例数 170 例の特定使用成績調査を実施し、使用実態下における長期にわたる本剤投与時の安全性及び有効性について検討する。

表 27 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	長期使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	連続登録方式
対象患者	脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の AA 患者
観察期間	12 カ月（ただし、予定観察期間終了までに 24 カ月の観察が可能な症例は 24 カ月）
予定症例数	170 例（安全性解析対象症例として）（うち、約 60 例が 24 カ月の観察期間となる見込み）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（体重、年齢、病型、重症度、頭部以外の脱毛有無、罹病期間、前治療歴、既往歴・合併症等） ・本剤の投与状況、併用薬剤、併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性評価

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] 既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

アトピー性皮膚炎

SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）

重症の円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[用法・用量] <関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症>

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

<SARS-CoV-2 による肺炎>

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

（申請時より変更なし）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AA	Alopecia areata	円形脱毛症
AA-IGA	Alopecia areata investigator global assessment	医師による円形脱毛症の総合評価
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{τ,ss}	Area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BMI	Body mass index	—
C _{avg,ss}	Average plasma drug concentration under steady state conditions during multiple dosing	定常状態における平均血漿中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
ClinRO 眉毛スコア、ClinRO 睫毛スコア	ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss TM 、ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss TM	—
CL _{nr} /F	Apparent non-renal clearance	見かけの腎外クリアランス
CL _r /F	Apparent renal clearance	見かけの腎クリアランス
C _{max,ss}	Maximum plasma drug concentration during a dosing interval at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CV	Coefficient of variation	変動係数
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HADS	Hospital anxiety depression scale	—
IFN	Interferon	インターフェロン
IL	Interleukin	インターロイキン
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
NRI	Nonresponder imputation	ノンレスポンダー補完法
PRO 頭髪評価スコア	The Scalp Hair Assessment PRO TM	—
QOL	Quality of life	クオリティ・オブ・ライフ
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SALT	Severity of alopecia tool	—
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2
STAT	Signal transducers and activators of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
V ₁ /F	Apparent central volume of distribution	見かけの中央コンパートメントの分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
国内ガイドライン	—	日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン 2017 (日皮会誌 2017; 127: 2741-2762)

略語	英語	日本語
本剤	—	オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg
本薬	—	バリシチニブ