

オルミエント錠 4 m g

オルミエント錠 2 m g

2.5 臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5	臨床に関する概括評価	1
2.5.1	製品開発の根拠	3
2.5.1.1	円形脱毛症	3
2.5.1.1.1	円形脱毛症の有病割合	4
2.5.1.1.2	円形脱毛症の診断	4
2.5.1.1.3	円形脱毛症の影響	5
2.5.1.1.4	円形脱毛症の治療	6
2.5.1.1.5	円形脱毛症のアンメットメディカルニーズ	6
2.5.1.2	バリシチニブを円形脱毛症に対して開発する科学的背景	7
2.5.1.2.1	円形脱毛症の発症機序	7
2.5.1.2.2	バリシチニブの作用機序	8
2.5.1.3	臨床開発の経緯	8
2.5.1.3.1	円形脱毛症を対象とした臨床試験計画	8
2.5.1.3.2	医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守	9
2.5.1.3.3	日本での AA を対象とした臨床開発の経緯	11
2.5.1.4	規制当局によるガイダンス及び助言	11
2.5.1.5	本申請の臨床データパッケージ	11
2.5.1.6	申請する効能又は効果（案）、並びに用法及び用量	12
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	14
2.5.2.1	製剤開発	14
2.5.2.2	生物製剤学試験	14
2.5.2.3	分析法	14
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	15
2.5.3.1	背景	15
2.5.3.2	薬物動態	15
2.5.3.3	曝露量－反応関係	16
2.5.4	有効性の概括評価	17
2.5.4.1	臨床試験デザイン	17
2.5.4.1.1	対象被験者の選択	17
2.5.4.1.2	用法及び用量	18
2.5.4.1.3	有効性評価項目	18
2.5.4.1.4	有効性評価項目の解析	19
2.5.4.2	全試験を通しての結果の比較と解析	23
2.5.4.2.1	試験対象集団	23
2.5.4.2.2	全試験を通しての結果の比較検討	25
2.5.4.2.2.1	毛髪再生関連の評価項目	25
2.5.4.2.2.1.1	主要評価項目	25
2.5.4.2.2.1.2	重要な副次評価項目	25
2.5.4.2.2.1.2.1	PRO による頭髪評価	25
2.5.4.2.2.1.2.2	SALT 関連の重要な副次評価項目	25
2.5.4.2.2.1.2.3	ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛評価	26
2.5.4.2.2.1.3	感度分析	28
2.5.4.2.2.2	第 III 相試験の併合解析の結果	29
2.5.4.2.2.3	その他の副次評価項目	29
2.5.4.2.3	部分集団解析	30
2.5.4.2.3.1	全体集団の部分集団解析の結果	30
2.5.4.2.3.2	日本人集団の結果	32
2.5.4.2.3.2.1	JAH0 試験第 II 相部分	32
2.5.4.2.3.2.2	JAIR 試験	32

2.5.4.2.3.2.3	日本人集団の結果の考察及び結論	33
2.5.4.3	効果の持続	33
2.5.4.4	有効性の結論	34
2.5.5	安全性の概括評価	36
2.5.5.1	安全性の評価方法	36
2.5.5.2	被験者の内訳	36
2.5.5.3	曝露状況の要約	37
2.5.5.4	有害事象の要約	37
2.5.5.4.1	比較的良好に見られる有害事象	39
2.5.5.5	死亡及び重篤な有害事象	39
2.5.5.6	治験薬の投与中止に至った有害事象	40
2.5.5.7	注目すべき有害事象	40
2.5.5.7.1	潜在的な日和見感染を含む感染症	43
2.5.5.7.2	主要な心血管系イベント	44
2.5.5.7.3	悪性腫瘍	44
2.5.5.7.4	臨床検査値異常	45
2.5.5.7.5	その他の注目すべき有害事象	46
2.5.5.8	有害事象の結論	47
2.5.5.9	臨床検査	47
2.5.5.10	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	47
2.5.5.11	特別な患者集団及び状況下における安全性	48
2.5.5.11.1	部分集団での検討	48
2.5.5.11.1.1	内因性要因	48
2.5.5.11.1.2	外因性要因	48
2.5.5.11.2	その他の特別な部分集団	49
2.5.5.11.3	日本人集団と全体集団の安全性比較の要約	49
2.5.5.11.4	バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の安全性の比較	49
2.5.5.11.5	関節リウマチ (RA) 及びアトピー性皮膚炎 (AD) との安全性の比較	50
2.5.5.12	安全性の結論	50
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	51
2.5.6.1	治療の背景	51
2.5.6.1.1	疾患又は症状	51
2.5.6.1.2	現行の治療	51
2.5.6.2	ベネフィット	51
2.5.6.3	リスク	54
2.5.6.4	ベネフィット・リスク評価	54
2.5.7	参考文献	56

2.5 臨床に関する概括評価

略語及び定義一覧

略号	用語の説明
AA	alopecia areata：円形脱毛症
AA-IGA	Alopecia Areata Investigator Global Assessment：治験責任医師又は治験分担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
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT	alopecia areata totalis：全頭型円形脱毛症
AU	alopecia areata universalis：汎発型円形脱毛症
ATE	arterial thromboembolic event：動脈血栓塞栓関連事象
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 _{av,ss}	average plasma drug concentration under steady state conditions during multiple dosing
CI	confidence interval：信頼区間
CL/F	apparent total body clearance：見かけのクリアランス
ClinRO	clinician-reported outcome：医療者評価アウトカム
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	creatinine phosphokinase：クレアチンホスホキナーゼ
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale：コロンビア自殺評価スケール
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation：変動係数
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GBD	Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study：世界の疾病負担研究
HADS	Hospital Anxiety Depression Scale
HADS-A	Hospital Anxiety Depression Scale - Anxiety
HADS-D	Hospital Anxiety Depression Scale - Depression
HDL	high-density lipoprotein：高比重リポ蛋白
IFN γ	Interferon-gamma：インターフェロン γ
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
LDL	low-density lipoprotein：低比重リポ蛋白
LSM	least squares mean value：最小二乗平均値
MACE	major adverse cardiovascular event：主要心血管イベント
mFAS	modified full analysis set：修正された最大の解析対象集団
MHC	major histocompatibility complex：主要組織適合遺伝子複合体

略号	用語の説明
mLOCF	modified last observation carried forward : 最終観測値の代入 (修正版)
NCEP	National Cholesterol Education Program : 全米コレステロール教育プログラム
NMSC	non-melanoma skin cancer : 非黒色腫皮膚癌
NRI	nonresponder imputation
PK	pharmacokinetics : 薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PopPK	population pharmacokinetics : 母集団薬物動態
PPS	per protocol set : 治験実施計画書に適合した対象集団
PRO	Patient-reported outcome : 患者報告アウトカム
PT	preferred term : 基本語
QD	once daily : 1日1回
QoL	quality of life : クオリティ・オブ・ライフ
RA	rheumatoid arthritis : 関節リウマチ
RR	relative risk : 相対的リスク
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
SALT	Severity of Alopecia Tool
SALT ₅₀	SALT スコアのベースラインからの 50%以上の改善
SALT ₉₀	SALT スコアのベースラインからの 90%以上の改善
Skindex-16 AA	円形脱毛症評価のための Skindex-16 改変版
SOC	system organ class : 器官別大分類
STAT	signal transducers and activators of transcription
TEAE	treatment-emergent adverse event : 治験薬の投与開始後に生じたもしくは悪化した、あらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも治験薬との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。
t _{max}	time of maximum plasma drug concentration : 最高血漿中濃度到達時間
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin
t _{1/2}	elimination half-life : 消失半減期
ULN	upper limit of normal : 基準範囲上限
V/F	apparent volume of distribution : 見かけの分布容積
VTE	venous thromboembolic event : 静脈血栓塞栓関連事象

試験名一覧

本項で使用する試験名	正式な試験名
JAHO (BARVE AA-1)	I4V-MC-JAHO
JAIR (BRAVE AA-2)	I4V-MC-JAIR
JAGA	I4V-MC-JAGA

2.5.1 製品開発の根拠

バリシチニブは、ヤヌスキナーゼ（Janus kinase : JAK）1 及び JAK2 に選択性を有する経口の JAK 阻害剤である。日本では、2017 年 7 月 3 日に、既存治療で効果不十分な関節リウマチ（rheumatoid arthritis : RA）に対する治療薬、2020 年 12 月 25 日に既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis : AD）に対する治療薬、2021 年 4 月 23 日に SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）に対する治療薬として承認されている（既提出申請資料 [RA]、既提出申請資料 [AD]、既提出申請資料 [COVID-19]）。

今回、以下に示すバリシチニブの円形脱毛症（alopecia areata : AA）を対象とした日本を含む国際共同試験を実施し、バリシチニブの AA に対する有効性及び安全性が確認されたことから、承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

第 II/III 相プラセボ対照試験 : I4V-MC-JAHO (JAHO) 試験（評価資料）

第 III 相プラセボ対照試験 : I4V-MC-JAIR (JAIR) 試験（評価資料）

2.5.1.1 円形脱毛症

AA は主として類円形の脱毛斑を生じる後天性脱毛症であり、免疫特権を失った毛包を標的とした自己免疫反応による慢性の臓器特異的自己免疫疾患と考えられている（Christoph et al. 2000; Gilhar et al. 2012; Hordinsky 2013; MacLean and Tidman 2013）。AA による脱毛の程度は患者によって異なり、頭髪の一部又は全体や、顔面及び身体への脱毛に及ぶ場合など様々である（Islam et al. 2015）。AA は、小児、青少年及び成人で発症が認められる（Hordinsky and Donati 2014）。

AA による脱毛は、頭部のみならず、毛髪が存在するあらゆる部位に及ぶ。頭部や体毛のほか、爪甲に変化をみることがあり、AA 発症時や再燃時期に一致して、爪甲に小さな点状陥凹がみられる（[JDA GL]）。このように、毛包及び爪甲に変化を来し、頭部や体部に脱毛や爪甲の陥凹を認めるが、その他の臓器は侵さず、皮膚の癒痕は伴わないことを特徴とする（Olsen 2011）。AA による脱毛及び爪甲の陥凹の症状は、定常でも周期的でもなく、一度にすべて脱毛するとも限らない。散発的に脱毛し、生涯にわたって異なる時期に頭部の異なる部位に影響が認められたり、即座に全頭型（alopecia totalis : AT）や汎発型（alopecia universalis : AU）にまで重症化することもある（Olsen 2004）。これらの結果、AA は、頭部に部分的に認められる類円形の脱毛斑が単発又は多発する脱毛症、全頭部が脱毛する AT、頭部に加えて全ての体毛が脱毛する AU を呈することになる。これらの類円形の脱毛症、AT や AU のいずれも、同じ疾患の臨床像であると考えられている（Hordinsky and Junqueira 2015）。

国内でも、同様な臨床的分類が日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン（2017 年版）により定義されており（[JDA GL]）、脱毛斑の数、範囲や形態などにより、通常型（単発型又は多発型）、AT、AU 及び蛇行型に分類されている（表 2.5.1-1）。

表 2.5.1-1 AAの臨床的分類（日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン2017年版）

		脱毛斑と脱毛巣の形態
通常型	単発型	脱毛斑が単発のもの
	多発型	複数の脱毛斑を認めるもの
全頭型（AT）		脱毛巣が全頭部に拡大したもの
汎発型（AU）		脱毛が全身に拡大するもの
蛇行型（Ophiasis）		頭髪の生え際が帯状に脱毛するもの

2.5.1.1.1 円形脱毛症の有病割合

AAは全人口の約2%が生涯で一度以上罹患し、罹患率は全人口の0.1%～0.2%であり、性別や毛髪の色による差はないと報告されている（Villasante Fricke and Miteva 2015）。一方、北米毛髪研究協会（The North American Hair Research Society）は、米国（人口約3.3億人）でのAA罹患率は460万人（約1.4%）と推定している。このように、各罹患率の調査にかい離がみられる原因として、効果的な治療法が存在しないため、治療法を求めるとさえ止めてしまうAA患者が多く、実際よりもAA患者数が少なく見積もられている可能性が示唆されている。

日本での調査は存在しないが、罹患率は全人口の0.1%～0.2%と考えられている（Safavi 1992）。すなわち、日本で約12万～24万人のAA患者が存在すると考えており、これらの患者のうち、14%～25%（約17,000～60,000人）がATやAUまでに進行すると推測している（Pratt 2017）。

AAは3歳未満の小児が罹患することはほとんどないが、患者の大半は比較的若年層であり、40%の患者が20歳までに、83%～88%の患者が40歳までに発症すると報告されている（Villasante Fricke and Miteva 2015）。また、複数の研究において、AAの早期（すなわち、小児期）の発症は、広範的で重症な症状に繋がることが報告されている（Goh et al. 2006）。736例のAA患者を対象とした大規模なレビューでは、ATやAUとも判断される広範的で重症な症状が認められたAA患児は54%であったが、成人のAA患者では24%のみであり、ATとAUの割合は10歳年齢が上がるごとに減少していた（Muller and Winkelmann 1963）。

2.5.1.1.2 円形脱毛症の診断

診断

AAの診断は、一般的に脱毛症状によって行われる。ダーモスコープを用いて毛髪状態や脱毛部位を観察する。また、皮膚の生検を行う場合もあるが、一般的には実施されない。他の自己免疫疾患合併を疑う場合、必要に応じて血液検査が実施される（[AAD]）。

日本のガイドラインでも、ダーモスコープを用いて毛髪状態や脱毛部位を観察することやAAが急速に進行している場合には脱毛斑がない部位で牽引試験を行うことが記載されている。さらに、円形脱毛症の診断にあたっては、脱毛症状の経過や治療歴、家族歴、既往歴、合併症などを注意深く問診することにも言及されている（[JDA GL]）。

重症度

米国の AA 評価ガイドラインでは、頭部全体の面積に占める脱毛巣面積の割合（S）と、頭部以外の脱毛の程度（B）により、重症度を決定している（表 2.5.1-2）。また、重症度の定義は確定されていないが、脱毛巣 25%未満（S1）を限局性、50%以上（S3、S4 及び S5）を広範性と示されている（Olsen 1999; Olsen 2011）。多くの臨床試験は、米国の AA 評価ガイドラインの広範性を重症と定義して実施している（Alabdulkareem et al. 1998; Ferrando and Grimalt 1999; Kim et al. 2008; Strober et al. 2009）。毛髪が自然に再生する可能性は、重症度に依存しており、ベースラインでの脱毛範囲が広範であるほど、その可能性は低くなる（Olsen et al. 2004）。

表 2.5.1-2 AA の重症度を表す指標（1999 年版米国 AA 臨床評価ガイドライン編）

脱毛巣面積の割合 (S)	脱毛の程度
S0	脱毛がみられない
S1	脱毛巣が頭部全体の 25%未満
S2	脱毛巣が 25～49%
S3	脱毛巣が 50～74%
S4	脱毛巣が 75～99%
S5	100%（全頭）脱毛
B0	頭部以外の脱毛なし
B1	頭部以外に部分的な脱毛がみられる
B2	全身全ての脱毛

注：脱毛の程度の定義は Olsen A 1999 を引用した。

AA の重症度についても、日本のガイドラインは、米国のガイドライン（Olsen 1999）を参照している。一方、重症度分類には異なる点があり、米国のガイドラインでは頭皮の脱毛巣面積の割合 50%以上を広範性としているとの記載がある（Olsen 2011）が、日本のガイドラインでは、重症度と疾患の活動性に基づき B に関係なく頭皮の脱毛巣面積の割合 25%以上（S2 以上）を重症としている。

2022 年、米国の AA の臨床の専門家集団によって、AA の重症度のスケールが公表された（King et al. 2022）。このスケールは脱毛の範囲で区分けされ、実臨床で AA の専門家によって一般的に利用される主な AA の症状及び状態が考慮されている。

- 頭部脱毛巣の割合：20%以下（軽症）、21% - 49%（中等症）、50% - 100%（重症）
- 以下のいずれかの臨床所見が該当する場合は、重症度を 1 ランクあげる。
 - AA に起因する心理社会的機能への悪影響が認められる。
 - 眉毛又は睫毛の顕著な脱毛が認められる。
 - 少なくとも 6 ヶ月の AA 治療で効果不十分である。
 - 急速進行性 AA に一致して広範性（多巣性）に毛髪の牽引試験が陽性を示す。

2.5.1.1.3 円形脱毛症の影響

脱毛症は重大な感情的、心理社会的苦痛を伴うことが指摘されている（Hunt and McHale 2005）。AA 患者での精神疾患の生涯有病率は 66%～74%であり、うつ病（抑うつ）の生涯有病

率は 39%、全般性不安障害の生涯有病率は 39%～62%との報告がある (Colón et al. 1991; Villasante Fricke and Miteva 2015)。AA 患者の生活の質 (QoL) も一貫して低下している (Janković et al. 2016; Liu et al.2016; Rencz et al.2016)。世界の疾病負担研究 (GBD) では、北米の AA の疾病負荷により健康な生活が失われた期間は 18.6 年と計算されている (Karimkhani et al. 2015)。なお、GBD の研究は、かゆみや外見を損なうことによる後遺症は算出に考慮されているが、感情的苦痛や財務的影響などの他の潜在的な障害については考慮されていない。日本においても同様に、日本のガイドラインでは、AA は外見上の印象を大きく左右するので患者自身の悩みは深く、QoL にも大きく影響することが明記されている ([JDA GL])。

2.5.1.1.4 円形脱毛症の治療

海外の状況

現在、米国で AA の治療薬として承認されている医薬品は存在しない。症状が軽度の場合や間欠的な場合があるため、すべての AA 患者が治療を要するとは限らない (Tan et al. 2002; Wasserman et al. 2007)。これまで、適応外の薬剤の使い分けが重症度によって行われている。限局性で類円形の脱毛斑を有する患者には、外用ステロイド、外用ミノキシジル又は脱毛斑の病巣部にコルチコステロイド注射 (トリアムシノロン) を局所注入する方法などの治療が実施されてきた (Hordinsky and Donati 2014)。しかし、治療法の多くは、臨床試験による効能・効果が確認されていない。

国内の状況

日本のガイドラインに AA の治療法が示されており、米国と同様にステロイド局所注射療法、局所免疫療法、ステロイド外用治療が推奨されているが、いずれも推奨度 B 「行うよう勧める」となっている ([JDA GL])。また、承認された治療薬のうち、日本のガイドラインで固定期の重症の AA に対して推奨されているものはない。このほか、日本のガイドラインでは、治療推奨レベルは局所免疫療法に比べ劣るが、抗ヒスタミン薬の内服療法、セフェランチン内服療法、グリチルリチン、グリシン、メチオニン配合錠の内服療法、カルプロニウム塩化物の外用療法、ミノキシジル外用療法等が単発型及び多発型の症例に併用療法の 1 つとして治療を行ってもよいとされている ([JDA GL])。また、経口ステロイドの内服は短期的には有効であるが、再発例が多く、長期的な予後の改善や再発例への有効性のエビデンスはなく、原則固定期には使用しないとされている。

2.5.1.1.5 円形脱毛症のアンメットメディカルニーズ

第 2.5.1.1.3 項で述べたように、脱毛症は重大な感情的、心理社会的苦痛を伴うことが指摘されており (Hunt and McHale 2005)、AA による患者自身の悩みは深く、QoL にも大きく影響することが日本のガイドラインにも明記されている ([JDA GL])。

また、第 2.5.1.1.4 項で述べたように、日本のガイドラインに AA の治療法が示されているものの、以下の課題から、十分な治療選択肢があるとは言えない状況である。

- 推奨度 A 「行うよう強く勧める」の治療法はない。

- 推奨度 B「行うよう勧める」治療法のうち、薬物療法はステロイド局所注射療法及びステロイド外用療法のみである。
- 推奨度 B「行うよう勧める」治療法のうち、局所免疫療法は、重症（S2 以上）の多発型 AA、AT 及び AU への治療の第一選択肢として推奨されているが、承認された医薬品による治療ではない。
- 治療推奨レベルは局所免疫療法に比べ劣るが、単発型及び多発型の症例に併用療法の 1 つとして用いてよいとされるものには、AA への保険適応がない、無作為化比較試験が実施されていない、重症の AA において整容的に満足できる程度に毛髪が回復する結果は見出されていない、といった限界がある。経口ステロイドの内服は短期的には有効であるが、原則固定期には使用しないとされている。

日本のガイドラインでは、紫外線や外傷防御の点に加えて、重大な情緒的及び心理社会的苦痛を軽減するために、AA 患者（多発型 AA、AT 及び AU）にかつらの使用が推奨されている。かつらは、重大な情緒的及び心理社会的苦痛を伴う AA 患者にとって、治療中又は治療効果が不十分な時に、貴重な選択肢となるかもしれないが (Alkhalifah et al. 2010)、AA の治療とはなり得ない。以上、重症で持続的な症状を有する AA 患者に対して、臨床試験で有効性及び安全性が確認された治療薬が必要と考えられる。

2.5.1.2 バリシチニブを円形脱毛症に対して開発する科学的背景

2.5.1.2.1 円形脱毛症の発症機序

AA は免疫特権を失った毛包を標的とした自己免疫反応による慢性の臓器特異的自己免疫疾患と考えられている (Christoph et al. 2000; Gilhar et al. 2012; Hordinsky 2013; MacLean and Tidman 2013)。毛包組織が免疫特権を失う生理学的機序については諸説あるものの、完全には理解されていない。一説として、自己免疫反応の素因を持つ患者では、毛髪の成長過程で生じる抗原に免疫原性を獲得しやすいことが報告されている (Christoph et al. 2000; Gilhar et al. 2012; Hordinsky 2013; MacLean and Tidman 2013)。

毛包は眼や精巣と同様に免疫特権を有する組織である (Paus et al. 2005)。毛包が免疫特権を失うと、自己反応性 CD8 陽性 T 細胞が毛包周囲に浸潤し、主要組織適合遺伝子複合体 (Major histocompatibility complex : MHC) クラス I 及び II 抗原が増加し、炎症を誘発することにより毛包が傷害される (Islam 2015; Strazzulla et al. 2018)。

自己反応性 T 細胞の活性化はインターフェロン γ (IFN γ) 産生を促進する。IFN γ は MHC クラス I 及びクラス II 抗原、並びにインターロイキン (IL) -15 の産生を亢進するだけでなく、様々なサイトカイン (IL-2、IL-13、IL-23、Thymic stromal lymphopoietin [TSLP] 等) の産生も促進させる (Suárez-Fariñas et al. 2015)。これらの炎症関連サイトカインの働きはいずれも JAK-STAT (signal transducers and activators of transcription) 経路に依存しており、特に IFN γ は、JAK1 と JAK2 を介したシグナル伝達を行う。

自己反応性 T 細胞 (NKG2D 陽性) は、IFN γ や上述の炎症関連遺伝子の発現を促進することにより脱毛を誘発すること、この脱毛は JAK の阻害により回復することが AA の動物モデルで示されている (Xing et al. 2014)。

2.5.1.2.2 バリシチニブの作用機序

Th2 関連サイトカイン及び IFN γ を調節できる化合物は AA の治療の選択肢になると考えられる。これらのサイトカインは、それぞれ対応する受容体が JAK1 及び JAK2 を介して細胞内情報伝達を行うことから、バリシチニブ投与により調整されると期待される (Xing et al. 2014, Harel et al. 2015)。

AA の動物モデルにおいて、ルキシリチニブ等により JAK1 及び JAK2 や IFN γ を薬理的に阻害することで、AA の発症が抑制されたとの報告がある (Xing et al. 2014)。同様に、マウスモデルにおいて、バリシチニブによる薬理的な JAK1 及び JAK2 の阻害により、毛の成長が十分に促進された (Jabbari et al. 2015)。

なお、臨床では、JAK 阻害薬 (ルキシリチニブ及びトファシチニブ) の投与により、SALT スコアがベースラインから 50%以上改善した患者の割合は 58%~75%に達したと報告されている (Mackay-Wiggan et al. 2016; Liu et al. 2017)。また、限られた情報ではあるが、バリシチニブの I 型インターフェロン関連自己炎症性疾患に対する拡大治験・人道的使用プログラム (JAGA 試験) において、バリシチニブ 7 mg~11 mg を 1 日 1 回投与したとき、1 例の AA 患者に毛髪再生が報告されている (Jabbari 2015)。

2.5.1.3 臨床開発の経緯

2.5.1.3.1 円形脱毛症を対象とした臨床試験計画

バリシチニブの AA に関する臨床開発プログラムでは、重症 (SALT スコア 50~94) 又は極めて重症 (SALT スコア 95~100) の AA 患者での、バリシチニブの有効性及び安全性を評価した (表 2.5.1-3)。

バリシチニブの AA に関する臨床開発プログラムでは、JAHO 試験の第 II 相部分で JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験で検討するバリシチニブの用量を決定した (第 2.7.3.1.1.1.2 項)。JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験でバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の有効性 (第 2.7.3.2 項) 及び安全性 (第 2.7.4.2 項) を評価した。主要評価時点を Week 36 とした。本申請にあたり、Week 36 データカットオフ時点で得られた Week 36 以降の有効性の持続及び長期の安全性を評価した。個別試験での結果の評価に加え、併合解析を用い有効性及び安全性を評価した。審査期間中に JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の長期投与期間のデータが得られ、このデータを追加して有効性及び安全性を評価した。

- 申請時点での有効性の持続は、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の主要評価時点である Week 36 及び Week 36 のデータカットオフ時点までに Week 52 の来院を完了した被験者、又は初回の治験薬投与から 52 週間が経過しており、かつ Week 52 の来院までに試験を中止した被験者のデータを用いて併合解析を行った (第 2.7.3.3 項、第 2.7.3.5 項)。
- 申請時点での長期の安全性は、JAHO 試験第 II 相部分、第 III 相部分及び JAIR 試験の Week 36 のデータカットオフ時点で得られたデータを用いて併合解析を行った (第 2.7.4.2 項、第 2.7.4.3 項、第 2.7.4.4 項)。

また、JAHO 試験では薬物動態 (pharmacokinetics : PK)、及び曝露量-反応関係を評価した (第 2.7.2.2 項)。

試験デザイン

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験は、重症（SALT スコア 50～94）又は極めて重症（SALT スコア 95～100）の AA 患者でのバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の有効性及び安全性をプラセボと比較するように設計された、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。

- JAHO 試験及び JAIR 試験は、以下の 5 つの期間で構成される。
 - Period 1：スクリーニング期間（3 日間～35 日間）
 - Period 2：二重盲検投与期間（36 週間）
 - Period 3：長期投与期間（68 週間）
 - Period 4：ブリッジング投与期間（96 週間）
 - Period 5：追跡調査期間（4 週間）

被験者をプラセボ群あるいはバリシチニブ 2 mg 群又は 4 mg 群に 2：2：3 の比で無作為に割り付けた。被験者は、Week 36 までの二重盲検投与期間の後、Week 104 までの長期投与期間に移行した。以下のように Week 52 まで治験薬を連日投与した。

- ベースライン時にプラセボ群に無作為割付された被験者は、Week 36 の有効性に基づき、Week 52 まで治験薬を連日投与した。
 - Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者は、プラセボの投与を継続した。
 - Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成できなかった被験者は、バリシチニブ 2 mg 群又は 4 mg 群に 1：1 の比で無作為に再割付した。
- ベースライン時にバリシチニブ群に無作為割付された被験者は、同じ用量で Week 52 まで治験薬を連日投与した。

Week 52 以降の治験薬投与は、第 2.7.6 項に示す。

用量設定

JAHO 試験の第 II 相部分では、二重盲検投与期間（36 週間）中に中間解析を行い、JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験で用いるバリシチニブの投与量を決定した。

被験者は、バリシチニブ 1 mg、2 mg、4 mg、又はプラセボに割付比 1：1：1：1 で無作為に割り付けられた。すべての被験者が Week 12 を完了するか試験を早期中止した時点で中間解析を実施し、バリシチニブの 3 用量から JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験で用いる適格な用量を決定した。中間解析の結果、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の 2 用量が選択された。

ベースライン時にバリシチニブ 1 mg 群に割り付けられた被験者は、用量を決定した時点以降、バリシチニブ 4 mg 投与に変更して試験を継続した。

2.5.1.3.2 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守

AA 患者を対象にバリシチニブの有効性及び安全性を評価したすべての試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice）及び実施地域での関連する規制を遵守して実施した。

表 2.5.1-3 円形脱毛症効能追加申請に係わる臨床データパッケージ

試験番号	BARVE AA-1 I4V-MC-JAHO		BRAVE AA-2 I4V-MC-JAIR
添付資料番号	第 5.3.5.1.1 項 (第 II 相部分) 及び第 5.3.5.1.2 項 (第 III 相部分)		第 5.3.5.1.3 項
資料区分	評価資料		評価資料
試験の種類	国際共同第 II/III 相試験		国際共同第 III 相試験
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験		多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
投与期間	最長 200 週間 (二重盲検投与期間 : 36 週間、長期投与期間 : 68 週間、ブリッジング投与期間 : 96 週間)		
	I4V-MC-JAHO の第 II 相部分	I4V-MC-JAHO の第 III 相部分	I4V-MC-JAIR
主要目的	<ul style="list-style-type: none"> ● 第 III 相部分のバリシチニブの用量を Week 12 での中間解析により決定すること ● 決定した第 III 相部分のバリシチニブの用量の適切性を Week 36 での解析により確認すること 	<ul style="list-style-type: none"> ● Week 36 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合に関して、バリシチニブ 4 mg 又は 2 mg がプラセボよりも優れているとの仮説を検証すること 	
評価項目	有効性、安全性、薬物動態		有効性、安全性
無作為化された被験者数	110 例、うち日本人 12 例	654 例、日本人を含まない	546 例、うち日本人 41 例
投与群	<ul style="list-style-type: none"> ● プラセボ (28 例、うち日本人 3 例) ● バリシチニブ 1 mg^a (28 例、うち日本人 3 例) ● バリシチニブ 2 mg (27 例、うち日本人 3 例) ● バリシチニブ 4 mg (27 例、うち日本人 3 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ● プラセボ (189 例) ● バリシチニブ 2 mg (184 例) ● バリシチニブ 4 mg (281 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ● プラセボ (156 例、うち日本人 10 例) ● バリシチニブ 2 mg (156 例、うち日本人 11 例) ● バリシチニブ 4 mg (234 例、うち日本人 20 例)
割付比 ^b	プラセボ群 : バリシチニブ 1 mg 群 : 2 mg 群 : 4 mg 群 = 1 : 1 : 1 : 1	プラセボ群 : バリシチニブ 2 mg 群 : 4 mg 群 = 2 : 2 : 3	
実施地域	米国及び日本	米国、韓国及びメキシコ	米国、日本、中国、台湾、韓国、オーストラリア、ブラジル、アルゼンチン及びイスラエル
データカットオフ日	20■■年■■月■■日 (Week 36) 、20■■年■■月■■日 (併合解析)	20■■年■■月■■日 (Week 36、併合解析) 、20■■年■■月■■日 (Week 52、併合解析)	20■■年■■月■■日 (Week 36、併合解析) 、20■■年■■月■■日 (Week 52、併合解析)
試験実施状況	継続中	継続中	継続中

a 第 II 相部分の被験者を対象に第 III 相部分で検討するバリシチニブの用量を特定するための中間解析を実施し、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg が選択された。これに伴い、バリシチニブ 1 mg 群に割り付けられた被験者は、バリシチニブの投与量を 4 mg に変更した。

b 二重盲検投与期間の開始時の割付比を示す。Week 36 以降の割付については第 2.7.6.2.1 項 (JAHO 試験) 及び第 2.7.6.3.1 項 (JAIR 試験) を参照。

2.5.1.3.3 日本での AA を対象とした臨床開発の経緯

AA 患者を対象とした第 II/III 相試験である JAHO 試験の第 II 相部分、第 III 相試験である JAIR 試験に日本から参加し、日本人 AA 患者でのバリシチニブの有効性及び安全性を評価した。

日本からの参加の検討にあたって、AA 患者でのバリシチニブの外因性及び内因性の民族的要因の評価結果は以下のとおりであった。

外因性民族的要因

- 日本とその他の国において、AA の診断及び重症度の定義に大きな相違はない（第 2.5.1.1.2 項）
- 米国と日本の重症の AA 患者の治療環境に大きな違いはない（第 2.5.1.1.4 項）

内因性民族的要因

- 健康成人、RA 患者を対象に実施した臨床試験の結果、日本人と外国人の間で PK はおおむね同様であった（既提出申請資料 [RA] 第 2.5.3.1.2 項）

以上より、日本人 AA 患者と外国人 AA 患者を同一の患者集団として国際共同治験を実施することは妥当と考えた。また、日本が参加する国際共同試験の成績から、日本人 AA 患者での有効性及び安全性を評価することは妥当と考えた。なお、これらの外因性及び内因性の民族的要因の評価後に利用可能となった AD 患者を対象とした臨床試験の結果も内因性民族的要因の評価を支持するものであった（既提出申請資料 [AD] 第 2.5.3.2 項）。

2.5.1.4 規制当局によるガイダンス及び助言

バリシチニブの成人 AA 患者を対象とした臨床開発の実施に関して、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA）と以下の相談を実施した。

医薬品 [] 相談（P []、20 [] 年 [] 月 [] 日）

この相談では、主に [] 及び [] を相談し、[] 及び [] に関する助言を得た。

2.5.1.5 本申請の臨床データパッケージ

本承認申請では、表 2.5.1-3 に示す臨床試験を評価資料とする臨床データパッケージを構築し、重症の AA 患者を対象とした、日本を含む国際共同第 II/III 相試験 1 試験及び第 III 相試験 1 試験の成績を提出した。

これらの試験は、長期投与期間を継続中であり、Week 52 のデータカットオフ時点で得られた有効性及び安全性データを審査期間中に提出した。

本申請では、JAHO 試験及び JAIR 試験の被験者の以下のデータを含めた。

- 有効性
 - Week 36 までの有効性データ
 - Week 36 のデータカットオフ時点までに Week 52 の来院を完了した被験者、又は初回の治験薬投与から 52 週間が経過しており、かつ Week 52 の来院までに試験を中止した被験者の有効性併合データ（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験）

- Week 52 のデータカットオフ時点で Week 52 の来院を完了した被験者、又は Week 52 の来院までに試験を早期中止した被験者の有効性データ及び有効性併合データ (JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験)

- 安全性

- Week 36 までの安全性データ、安全性併合データ
- Week 36 のデータカットオフ時点で得られた安全性併合データ
- Week 52 のデータカットオフ時点で得られた安全性データ、安全性併合データ

臨床データパッケージに含まれる臨床薬理試験はないが、JAHO 試験では PK を評価していることから、本試験のデータを用いた母集団薬物動態 (population pharmacokinetics : PopPK) 解析の結果を提出する。

臨床データパッケージの妥当性

本申請で提出する 2 試験では、重症 (SALT スコア 50~94) 又は極めて重症 (SALT スコア 95~100) の AA 患者を対象とした。これらの患者を対象とする JAHO 試験第 III 相部分、第 III 相 JAIR 試験では、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の有効性が示された (第 2.5.4.2.2 項)。なお、JAHO 試験第 II 相部分及び JAIR 試験では、ほとんどの有効性評価項目で、日本人集団の結果と全体集団の結果に一貫性がみられた (第 2.5.4.2.3.2 項)。また、QoL の観点では、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験ともにバリシチニブ 4 mg 投与で改善が認められた (第 2.5.4.2.2.2 項)。

安全性の観点では、本申請で提出する 2 試験で得られた AA 患者でのバリシチニブの安全性プロファイルは、RA 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験で確立されたバリシチニブの安全性プロファイルと同様であり、安全性の懸念は新たに特定されず、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の安全性プロファイルは許容可能なものであった。最新のデータカットオフ時点 (20██年██月) までバリシチニブを長期投与した AA 患者で、新たな安全性の懸念は特定されなかった。また、全体集団と日本人集団で、安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められず、日本人に特異的な安全性の懸念はなかった (第 2.5.5.11.3 項)。

以上より、本申請で提出する 2 試験の結果をもとに、バリシチニブの日本での有効性及び安全性を評価することが可能と考えた。

2.5.1.6 申請する効能又は効果 (案)、並びに用法及び用量

今回申請する効能又は効果 (案)、用法及び用量は以下のとおりである (下線部追加)。

効能又は効果 (案)

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)

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 4mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2mg 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 4mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、総投与期間は 14 日間までとする。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

バリシチニブの生物薬剤学に関する評価は、RA を対象とした既提出申請資料 (RA) 第 2.5.2 項から変更はない。

2.5.2.1 製剤開発

臨床試験で使用した海外市販用錠剤 (1 mg 錠) に、既提出申請資料 (AD) 第 2.7.1 項から変更はない。

承認された市販用錠剤 (2 mg 錠及び 4 mg 錠) に、既提出申請資料 (RA) 第 2.5.2 項から変更はない。

2.5.2.2 生物製剤学試験

本申請のための新たな生物製剤学試験は実施していない。

2.5.2.3 分析法

血漿中バリシチニブ濃度は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析 (liquid chromatography with tandem mass spectrometry : LC-MS/MS) 法で測定した (第 2.7.1.1.3 項)。AA 患者の試料測定に用いた分析法は、既提出申請資料 (RA) 及び既提出申請資料 (AD) 第 2.7.1 項に記載された方法と同じである。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 背景

本申請では、日本を含む国際共同第 II/III 相試験である JAH0 試験で得られたバリシチニブ濃度データを用いて PopPK 解析を行った。また、JAH0 試験の主要評価項目である 36 週時に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合を用いて、曝露量-反応関係を評価した。

なお、バリシチニブの臨床薬理に関する評価は、RA を対象とした既提出申請資料 (RA) 第 2.5.3 項から変更はなく、本申請のための新たな臨床薬理試験は実施していない。

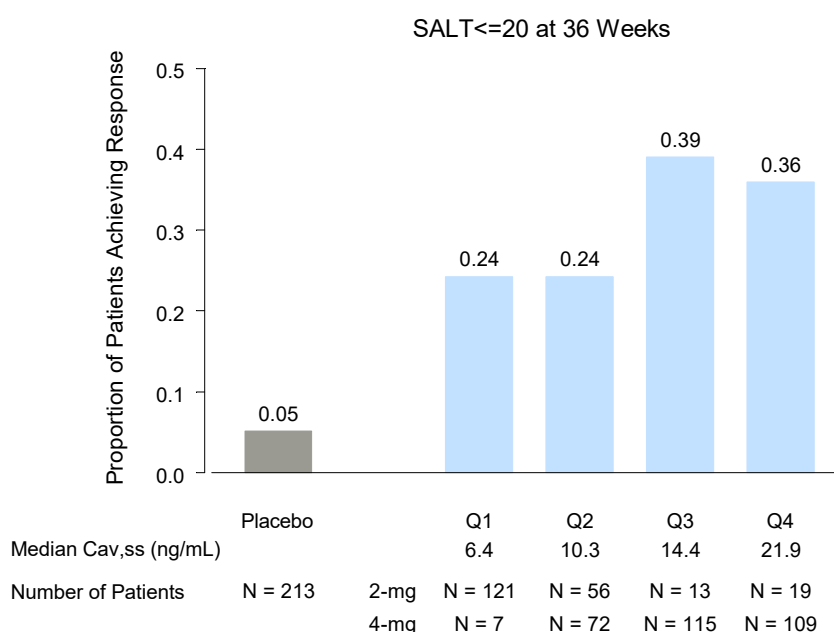
2.5.3.2 薬物動態

臨床薬理プログラムで認められた AA 患者の PK に関する主な所見を以下に示す。

- AA 患者に経口投与したときのバリシチニブの PK は、RA 及び AD 患者で構築した PopPK モデルと同一の 0 次吸収及び 1 次消失を仮定した 2-コンパートメントモデルで適切に表された。
- PK モデリングに基づいて要約した PK パラメータを以下に示す。
 - 吸収
AA 患者に 1 日 1 回経口投与したときのバリシチニブの最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) の中央値は約 0.5 時間であり、RA 及び AD 患者と同様に速やかに吸収された。
 - 分布
AA 患者に経口投与したときの見かけの分布容積 (V/F) の平均値 (変動係数 [CV]) は 127 L (19%) で、AD 患者 (126 L) と同様であり、RA 患者 (108 L) と比較してわずかに高かった (18%)。
 - 消失
バリシチニブは主に腎より排泄される。AA 患者の CL/F の平均値は 11.0 L/h (36%) で、AD 患者での推定値 (11.2 L/h) と同様であり、RA 患者での推定値 (9.42 L/h) よりも 17% 高かった。消失半減期 ($t_{1/2}$) の平均値は 15.8 時間 (35%) で、RA 及び AD 患者 (約 13 時間) と同様であった。
- RA 及び AD 患者と同様に、腎機能は AA 患者にバリシチニブを投与したときの定常状態における最高血漿中濃度 ($C_{max,ss}$) に影響を及ぼさなかったが、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 ($AUC_{\tau,ss}$) に有意な影響を及ぼした。腎機能が正常な AA 患者に対する中等度及び軽度の腎機能障害を有する AA 患者の $AUC_{\tau,ss}$ の推定平均値の比は、それぞれ 1.52 及び 1.22 であった。その結果、軽度の腎機能障害を有する AA 患者ではバリシチニブの用量調整は必要ないこと、及び中等度の腎機能障害を有する AA 患者では 2 mg QD 投与が推奨されることが示された。これらは、RA 及び AD 患者で認められた腎機能障害の影響と一致していた。
- 民族 (日本人/外国人の別) はバリシチニブの PK に有意な影響を及ぼす共変量ではなかった。AA 患者の体重、性別、人種、及び民族はバリシチニブの PK に臨床上問題となる影響を及ぼさないと考えられ、これらの要因によりバリシチニブの用量調整は必要ないと考えられた。
- PK パラメータの推定値は、日本人 AA 患者と外国人 AA 患者で同程度であった。

2.5.3.3 曝露量－反応関係

母集団 PK モデルから推定された定常状態における平均血漿中濃度 ($C_{av,ss}$) を曝露指標とした四分位解析によって、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg 投与後の、主要な有効性の指標である 36 週時における SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合には明らかな曝露量依存性が認められた。解析の結果、低曝露側の 2 つの四分位群の大半はバリシチニブ 2 mg 投与群の被験者であったのに対し、高曝露側の 2 つの四分位群の大半はバリシチニブ 4 mg 投与群の被験者であった (図 2.5.3-1)。有効性の指標とした 36 週時に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、低曝露側の 2 つの四分位群 (Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合の平均 : 0.24) と比較して、高曝露側の 2 つの四分位群 (Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合の平均 : 0.38) は高く、その差は臨床的に意義のあるものであった。



Abbreviations: Cav,ss = average plasma drug concentration under steady state conditions during multiple dosing; GFR = glomerular filtration rate; N = number of subjects analyzed; Q = quartile; SALT = Severity of Alopecia Tool.

Note: Patients with a baseline GFR <60 mL/min/1.72 m² were excluded in the analysis to avoid confounding due to the effect of renal impairment on the exposure of baricitinib.

図 2.5.3-1 曝露量－反応関係解析 : バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を QD 投与したときの定常状態における平均血漿中濃度の四分位群別の 36 週時の SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合 (JAHO 試験)

2.5.4 有効性の概括評価

本項では、本申請に含めた臨床試験成績に基づく有効性の概括評価の結果を述べる。

本申請では、以下に示す無作為化二重盲検プラセボ対照試験 2 試験で AA に対するバリシチニブの有効性を評価した。これらの試験の結果より、バリシチニブによって AA 患者での毛髪の成長を回復することが示唆された。

- 第 II/III 相試験 JAHO 試験 (継続中)
- 第 III 相試験 JAIR 試験 (継続中)

Week 36 の有効性評価には、すべての被験者が Week 36 までの治験薬投与を完了又は早期中止した時点で得られたデータ (第 2.5.4.2 項) を含めた。また、有効性の持続の評価には、以下の有効性併合データを用いた (第 2.5.4.3 項)。

- Week 36 のデータカットオフ時点までに Week 52 の来院を完了した被験者、又は初回の治験薬投与から 52 週間が経過しており、かつ Week 52 の来院までに試験を中止した被験者 (Pooled Week 52 Efficacy Population (Week 36 data cut-off)) のデータ
- Week 52 の来院を完了した被験者、又は Week 52 の来院までに試験を早期中止した被験者 (Pooled Week 52 Efficacy Population (Week 52 data cut-off)) のデータ

なお、JAHO 試験の第 II 相部分の結果は第 2.7.3.2.1.2 項参照。

2.5.4.1 臨床試験デザイン

試験デザインの概要は表 2.7.3.1-1 参照。

2.5.4.1.1 対象被験者の選択

JAIR 試験及び JAHO 試験の対象被験者は、男性は 18 歳以上 60 歳以下、女性は 18 歳以上 70 歳以下で、以下のすべてにより定義される重症の AA を有した患者とした。男性型脱毛症は年齢が上がるほど併発し、かつ女性より男性の方がより男性型脱毛症の有病率が高いことから、男性と女性では異なる上限年齢を設定した。

- 6 ヶ月を超える AA の罹患期間を有し、スクリーニング期間 (Visit 1) 及び Week 0 (Visit 2) の両時点で、SALT スコアが 50 以上*
- 過去 6 ヶ月間にわたって毛髪に自然再生が認められないこと**
- 現在の重症 (SALT スコア 50~94) 又は極めて重症 (SALT スコア 95~100) の AA の症状が持続している期間が 8 年未満

*SALT スコア 50 以上は Alopecia Areata Investigator Global Assessment (AA-IGA) が 3 又は 4 に相当する。

**SALT スコアが 10 以上改善した場合を自然再生とみなした。

ただし、重症又は極めて重症の AA の症状が 8 年を超えて持続している患者は、過去 8 年間に自然な又は治療による頭部の脱毛巣の毛髪再生が認められていた場合、治験に組み入れることができることとした。対象被験者の詳細は第 2.7.3.1.1.1.1 項参照。

2.5.4.1.2 用法及び用量

JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験では、JAHO 試験第 II 相部分の中間解析結果に基づいて、バリシチニブの 2 用量（2 及び 4 mg QD）を選択した（第 2.7.3.1.1.1.2 項）。重症の AA の適応を有する薬剤が存在しないことから、実薬対照ではなく、プラセボ対照とした。

JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験の各試験期間での投与期間を以下に示す。

- 二重盲検投与期間：36 週
- 長期投与期間：68 週
- ブリッジング投与期間：96 週間

他の JAK 阻害剤のデータより、概して JAK 阻害剤投与開始 24～36 週間後に頭髮の完全な再生又は完全に近い再生が認められることが示唆されている（Mackay-Wiggan et al. 2016; Jabbari et al. 2018）。これは AA の臨床試験実施に際した外部専門医との協議でも確認されており、JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験の主要評価時点を Week 36 とした（第 2.7.3.1.1.1.4 項）。

2.5.4.1.3 有効性評価項目

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験で用いた主要評価項目及び重要な副次評価項目はいずれも適切に解釈及び使用可能で、臨床的に意味がある評価尺度として知られている。加えて、二値変数の評価項目はいずれも臨床的に意味のある徴候又は症状の変化を評価できるものであった（第 2.7.3.1.2 項）。

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験で用いた主要評価項目及び重要な副次評価項目の要約を表 2.5.4-1 に示す。JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験で用いた主要評価項目及び重要な副次評価項目の詳細は第 2.7.3.1.2 項参照。

表 2.5.4-1. JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験で用いた主要評価項目及び重要な副次評価項目の要約

AA の症状	有効性の評価項目	評価項目の種類	評価項目の詳細
頭髮脱毛	Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合 (Olsen et al. 1999, 2004; Wyrwich et al 2020a)	主要評価項目	第 2.7.3.1.2.1.1 項
	ベースラインで患者報告アウトカム (patient-reported outcome : PRO) による頭髮評価スコアが 3 以上であった被験者のうち、Week 36 に PRO による頭髮評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合 (Wyrwich et al. 2020b)	重要な副次評価項目	第 2.7.3.1.2.2.2 項
眉毛脱毛	ベースラインで医療者評評価アウトカム (clinician-reported outcome : ClinRO) による眉毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合 (Wyrwich et al 2020c)	重要な副次評価項目	第 2.7.3.1.2.2.3 項
睫毛脱毛	ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合 (Wyrwich et al 2020c)	重要な副次評価項目	

AA による患者の負担は非常に大きく、QoL 及び自尊心への影響はしばしば深刻である（第 2.7.3.1.2.3 項）。JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験では、既述の評価項目に加えて、以下の指標を評価した。

- 円形脱毛症評価のための Skindex-16 改変版（Skindex-16 AA）（第 2.7.3.1.2.3.1 項）
- Hospital Anxiety Depression Scale（HADS）（第 2.7.3.1.2.3.2 項）

2.5.4.1.4 有効性評価項目の解析

有効性解析対象集団

特記しない限り、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごとの解析は最大の解析対象集団（Full Analysis Set : FAS）を対象として実施した。FAS には以下の被験者を含めた（第 2.7.3.1.3.2 項）。

- JAHO 試験第 III 相部分に組み入れられ、Stage 1 及び Stage 2 の両方で、バリシチニブ 4 mg 投与群、バリシチニブ 2 mg 投与群又はプラセボ投与群に無作為割付されたすべての被験者
- JAIR 試験で無作為割付されたすべての被験者

統計の全般的考察

二値変数の主要な解析には、ロジスティック回帰分析を用い、連続変数の主要な解析には、共分散分析（ANCOVA）を用いた（第 2.7.3.1.3.1 項）。

二値変数の解析方法

二値変数の主要な解析には、以下をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いた。

- 地域
- ベースライン時点での症状の持続期間：4 年未満と 4 年以上
- ベースライン値
- 投与群

潜在的な sparse response data に対応するために Firth 補正を用いた。主要な統計的推定には、ロジスティック回帰モデルによるオッズ比の p 値及び 95%信頼区間（CI）を用いた。Firth 補正が依然として準分離の場合には、Fisher の直接確率計算を用いることとした。また、割合（%）の差及び連続性を補正しない Newcombe-Wilson 法を用いた割合（%）の差の CI を示した。加えて、相対的リスク（RR）及び正規近似法を用いた CI を示した。欠測値は、主に nonresponder imputation（NRI）を用いて補完した。

なお、併合解析では、試験もモデルに含めた。試験及び地域を含めることによりモデルが収束しない場合、モデルには地域のみを含めた。

連続変数の解析方法

連続変数の主要な解析には、以下をモデルに含めた共分散分析（ANCOVA）を用いた。

- 地域
- ベースライン時点での症状の持続期間：4 年未満と 4 年以上

- ベースライン値
- 投与群

投与群間の統計学的比較には、LSM の Type III 検定を用いた。以下を示した。

- LSM 値の差
- 標準誤差
- p 値
- 95% CI

欠測値は、主に modified last observation carried forward (mLOCF) を用いて、最も直近の非欠測ベースライン後評価で補完した。

なお、併合解析では、試験もモデルに含めた。試験及び地域を含めることによりモデルが収束しない場合、モデルには地域のみを含めた。

多重性の調整

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の主要評価項目及び主な副次評価項目では、グラフィカルアプローチ (Bretz et al 2011) を用いて多重性を調整した解析を行った。その他の有効性評価項目では、多重性を調整しなかった。

グラフィカルアプローチでは、各試験で両側有意水準 5%として全体的な第 1 種の過誤確率をコントロールした。いずれの試験でも、バリシチニブの 2 用量群で有意水準を分割した。グラフィカルアプローチでは、各仮説検定に対して調整した有意水準を算出した (第 2.7.3.1.3.3 項)。

中止例及び欠測値の取り扱い

Censoring Rule

JAHO 試験及び JAIR 試験では、事前に規定した以下の 2 種類の Censoring Rule の適用後に欠測値を補完した (第 2.7.3.1.3.4 項)。

Censoring Rule	打ち切り理由	対象集団
primary censoring rule	<ul style="list-style-type: none"> • 治験薬の永続的な投与中止の後に得られたデータ • COVID-19 パンデミック期間中の遠隔来院^aで得られたデータ 	JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の Week 52 までの、定義されたすべての有効性解析対象集団
secondary censoring rule	治験薬の永続的な投与中止の後に得られたデータ	FAS

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; FAS = full analysis set.

^a詳細は第 2.7.3.1.3.5 項参照。

本項での毛髪再生関連の評価項目では、いずれも primary censoring rule を適用した解析結果を示す。Secondary censoring rule を適用した JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験での感度分析の解析結果は、それぞれ第 2.7.3.2.1.1 項及び第 2.7.3.2.2 項に示す。

欠測値の補完方法

各試験では以下の事象に対して欠測値を補完した。

- いずれかの Censoring Rule の適用
- 試験中止

- 来院の欠測
- 追跡不能

主要な解析では、Censoring Rule の適用後に、二値変数の欠測値は NRI を、連続変数の欠測値は mLOCF を用いて補完した（第 2.7.3.1.3.4 項）。

感度分析

様々な欠測値の補完方法及び解析対象集団を用いた感度分析により、有効性の結果が欠測値の主要な取り扱い方法及び解析対象集団に対して不変であることを確認した。感度分析では、ハイブリッド補完法又は tipping point 解析（主要評価項目を対象）を用いて欠測値を補完した（表 2.7.3.1-3）。また、修正された最大の解析対象集団（Modified Full Analysis Set : mFAS）及び治験実施計画書に適合した対象集団（Per-Protocol Set : PPS）の集団を対象として感度分析を実施した。加えて、Secondary censoring rule を適用して、感度分析を実施した。

COVID-19 パンデミックの影響による欠測値の扱い及びその評価

COVID-19 パンデミック期間中、公衆衛生上の安全性の観点から、及び JAHO 試験及び JAIR 試験の被験者の治験参加を維持するため、FDA ガイダンス（FDA 2020）及び EMA ガイダンス（EMA 2021）に従って、スクリーニング及びベースラインの来院以外で可能な場合はビデオ会議による遠隔来院で、遠隔でのデータ収集が技術的に可能な以下のデータ及び文書を遠隔来院で収集した。

- SALT
- PRO による頭髪評価
- ClinRO による眉毛脱毛及び睫毛脱毛の評価

遠隔来院が電話であった場合は、PRO による頭髪評価のデータのみを収集した。これらの遠隔来院で収集されたデータは欠測値と判断され、Primary censoring rule では打ち切りとされた。一方、Secondary censoring rule ではこれらの遠隔来院で収集されたデータは打ち切りとはみなされなかった（第 2.7.3.1.3.4 項）。

加えて、COVID-19 パンデミックの影響による欠測値が主要評価項目及び重要な副次評価項目に及ぼす影響を検討するために、ハイブリッド補完法（表 2.7.3.1-3）を用いた感度分析を実施した。欠測値には以下のデータを含めた。

- 遠隔来院で収集されたが「欠測」とみなされたデータ
- COVID-19 パンデミックの影響により以下の理由で収集されなかったデータ
 - 遠隔来院で収集されなかった、有効性評価のデータ
 - COVID-19 パンデミックによる来院自体の欠測

併合解析

JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験の試験デザインが同一であることから、これらの試験を併合した Pooled Week 36 Efficacy Population 及び Pooled Week 52 Efficacy Population を事前に規定した。各 population の定義及び各 population を対象に行った解析を以下に示す。

有効性解析対象集団	定義	対象とした解析
Pooled Week 36 Efficacy Population	JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験に組み入れられ、無作為化されたすべての被験者	<ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目及び重要な副次評価項目 被験者の内訳、人口統計学的データ、ベースラインの疾患特性、及び AA に対する前治療及び併用療法 部分集団解析
Pooled Week 52 Efficacy Population	<p><Week 36 data cut-off> JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験に組み入れられ、Week 0 でバリシチニブ 2 mg 又は 4 mg に無作為化された被験者のうち、以下のいずれかを満たした被験者</p> <ul style="list-style-type: none"> 主要評価時点（すべての被験者が Week 36 を完了した時点）のデータカットオフ日までに Week 52 の来院を完了した被験者 初回の治験薬投与から主要評価時点（すべての被験者が Week 36 を完了した時点）のデータカットオフ日までに 52 週間が経過しており、かつ Week 52 の来院までに試験を中止した被験者 <p><Week 52 data cut-off> JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験に組み入れられ、Week 0 でバリシチニブ 2 mg 又は 4 mg に無作為化された被験者のうち、以下のいずれかを満たした被験者</p> <ul style="list-style-type: none"> Week 52 の来院を完了した被験者 Week 52 の来院までに試験を中止した被験者 	<ul style="list-style-type: none"> 有効性の持続 以下の部分集団解析 <ul style="list-style-type: none"> ベースラインでの SALT スコア（50～94、95 以上） ベースラインでの現在の AA 症状の持続期間（4 年未満、4 年以上）

Pooled Week 36 Efficacy Population を対象とした解析で用いた解析方法

Pooled Week 36 Efficacy Population を対象とした解析では、個別試験での FAS を対象とした解析と同様に、二値変数の主要な解析には、ロジスティック回帰分析を用い、連続変数の主要な解析には、共分散分析（ANCOVA）を用いた。また、二値変数の欠測値は NRI を、連続変数の欠測値は mLOCF を用いて補完した（第 2.7.3.1.3.4 項）。

Pooled Week 52 Efficacy Population を対象とした解析で用いた解析方法

Pooled Week 52 Efficacy Population は Week 36 以降のバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の有効性を評価するために規定した。Pooled Week 52 Efficacy Population を対象とした解析では、正式な統計学的検定は実施せず、投与群ごとに「Week 52 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合」の記述統計量の要約を示した。二値変数の欠測値は NRI を、連続変数の欠測値は mLOCF を用いて補完した。

部分集団解析

治験薬服用時の結果に対するベースラインでの人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性の影響を評価するために、JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験の結果を併合した Pooled Week 36 Efficacy Population を対象として、「Week 36 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合」の評価項目で部分集団解析を実施した。

以下のカテゴリーの部分集団で解析を行った。

- ベースラインでの人口統計学的特性
 - 地域（北米、アジア、その他）
 - 性別（女性、男性）
 - 年齢
 - ◇ 年齢（40歳未満、40歳以上）
 - ◇ 年齢（65歳未満、65歳以上）
 - 人種（アメリカンインディアン又はアラスカ先住民、アジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、ハワイ先住民又は太平洋諸島住民、白人、複合人種）
 - 体重（60 kg 未満、60 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上）
 - BMI（25 kg/m² 未満、25 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満、30 kg/m² 以上）
 - スクリーニング期間の腎機能障害（あり [eGFR が 60 mL/分/1.73 m² 未満]、なし [eGFR が 60 mL/分/1.73 m² 以上]）
- ベースラインでの疾患特性
 - ベースラインでの SALT スコア（重症、極めて重症）
 - ベースラインでの現在の AA 症状の持続期間（4年未満、4年以上）

部分集団解析では、ロジスティック回帰分析を用いた。また、primary censoring rule を適用し、NRI で欠測値を補完した。投与群 - 部分集団の交互作用を、有意水準 10%として検定を行った。投与群 - 部分集団の p 値が 0.1 未満の場合には交互作用をより分析するための検討を実施した。事前に規定した部分集団のうち、被験者数が全体集団の 10%未満の部分集団では、投与群ごとに記述統計量の要約のみを示し、投与群間の比較は行わなかった（第 2.7.3.1.3.7 項）。

2.5.4.2 全試験を通しての結果の比較と解析

2.5.4.2.1 試験対象集団

被験者の内訳

Week 36 を完了した被験者の割合及び Week 36 までに試験を中止した被験者の割合は、JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験と同様であった。合計で 1200 例が無作為化され、FAS に含まれた。無作為化された被験者のうち 1088 例（90.7%）が 36 週間の二重盲検投与期を完了した（第 2.7.3.3.1.1 項）。

ベースラインでの人口統計学的特性

ベースラインでの人口統計学的特性は JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験の間で同様であり、また各試験の投与群間でおおむね同様であった（第 2.7.3.3.1.2 項）。

JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験に組み入れられた被験者の年齢の平均値は 37.5 歳であった。組入れ基準に年齢制限を設け、男性は 60 歳、及び女性は 70 歳を上限としたため、65 歳以上の被験者の割合は低かった（2.4%）。

男女比は、男性よりも女性の割合が高かった（男性 39%、女性 61%）。疫学調査では AA の発現割合に性別差がないことが示されていることから、女性被験者の割合が高かった結果は、男性

よりも女性で AA の治療の要望が高いことが反映されていると考える（Villasante Fricke and Miteva 2015）。

いずれの群でも、またいずれの試験でも、約 52%が白人、約 36%がアジア人、約 8%が黒人であった。

JAHO 試験の第 III 相部分は 3 カ国（米国、韓国、及びメキシコ）のみで実施したため、JAIR 試験と比較して北米及びアジアで組み入れられた被験者の割合が高かった。しかし、各地域の被験者の割合は各試験の投与群間で均衡がとれていた。

ベースラインでの疾患特性

ベースラインでの疾患特性は JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験の間で同様であり、また各試験の投与群間でおおむね同様であった（第 2.7.3.3.1.3 項）。

JAIR 試験及び JAHO 試験では、眉毛又は睫毛の脱毛の有無及び汎発型 AA の有無に限らず、重症（SALT スコア 50 以上）の AA 患者が組み入れの対象であった。50%以上の被験者がベースライン時に極めて重症（SALT スコア 95～100）の AA を有していた。JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験の併合での SALT スコアの中央値は 96 であった。治験担当医師により、被験者の約 44%が汎発型 AA と診断された。また、被験者の約 9%が蛇行型 AA と診断された。

AA を発症してからの期間が長いほど治療効果が低いことが知られていることから、重症又は極めて重症の AA の症状が 8 年を超えて持続している患者は、過去 8 年間に自然な又は治療による頭部の脱毛巣の毛髪再生が認められていた場合のみ、組み入れることとした。AA を発症してからの期間の平均値は 12.2 年であり、ベースラインでの現在の AA 症状の持続期間の平均値は 3.9 年であった。

両試験のベースラインで、全体の被験者の約 69%が著しい又は完全な眉毛脱毛（ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上）、約 58%が著しい又は完全な睫毛脱毛（ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上）であった。アトピー及び AA は併存疾患であることが知られており、被験者の約 38%がアトピー素因（第 2.7.3.3.1.3 項）を有していた。

AA に対する前治療及び併用療法

無作為化前に、被験者は全身及び局所の AA 治療薬の交絡効果を最小化するために、適切なウォッシュアウトを行った（第 2.7.3.1.1.1.2 項）。

JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験の被験者全体で、AA に対する前治療歴を有する被験者は約 90%であった。前治療のうち、免疫抑制又は免疫調整薬を用いた全身性治療を行った被験者は約 53%で、全身性治療ではコルチコステロイドが最も多かった。試験期間中に使用可能な AA に対する併用療法は限られており、JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験の試験中に併用療法を受けた被験者の割合は約 4.3%のみであった。併用療法の内訳は各群で同様であり、有効性の結果に影響を及ぼさなかったと考える（第 2.7.3.3.1.4 項）。

2.5.4.2.2 全試験を通しての結果の比較検討

JAIR 試験及び JAHO 試験第 III 相部分の主要な解析では primary censoring rule を適用した。主要評価項目及び主な副次評価項目では、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整した解析を行った。その他の有効性評価項目では、多重性を調整しなかった。

2.5.4.2.2.1 毛髪再生関連の評価項目

本項での毛髪再生関連の評価項目では、いずれも primary censoring rule を適用した解析結果を示す。Secondary censoring rule を適用した JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験での感度分析の解析結果は、それぞれ第 2.7.3.2.1.1 項及び第 2.7.3.2.2 項に示す。JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目では、グラフィカルアプローチ (第 2.5.4.1.4 項) を用いて多重性を調整した解析を行った。

2.5.4.2.2.1.1 主要評価項目

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験で、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の両群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった (表 2.5.4-2)。

各試験で、バリシチニブ 4 mg 群で Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、2 mg 群と比較して約 14% 高かった。

2.5.4.2.2.1.2 重要な副次評価項目

2.5.4.2.2.1.2.1 PRO による頭髪評価

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験で、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した結果、Week 36 に PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の両群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった (表 2.5.4-2)。群ごとの Week 36 に PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、治験担当医師の評価した SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合と同程度であった。

各試験で、バリシチニブ 4 mg 群で Week 36 に PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較して約 18% 高かった (第 2.7.3.3.2.2.1 項)。

2.5.4.2.2.1.2.2 SALT 関連の重要な副次評価項目

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の各試験での、SALT 関連の重要な副次評価項目 (第 2.7.3.2.1.1 項、第 2.7.3.2.2 項) のレスポンスの割合 (二値変数) 又は平均変化率 (連続変数) は、試験間で同様であった。しかし、グラフィカルアプローチの違いにより、試験ごとの結果には差がみられた。

特に、JAHO 試験第 III 相部分では、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合、Week 36 に SALT₉₀ を達成した被験者の割合、及び Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率の項目で、バリシチ

ニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の両群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。JAIR 試験では、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、これらの評価項目で、バリシチニブ 4 mg 群のみがプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した (表 2.5.4-2)。

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の両試験で、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、SALT 関連の重要な副次評価項目のうち SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合について、バリシチニブ 4 mg 群は Week 24 でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した (図 2.5.4-1)。

いずれの試験でも、SALT 関連の重要な副次評価項目のレスポンスの割合 (二値変数) 又は平均変化率 (連続変数) は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった (第 2.7.3.3.2.2.2 項)。

2.5.4.2.2.1.2.3 ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛評価

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験で、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した結果、Week 36 に ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった (表 2.5.4-2)。

バリシチニブ 2 mg 群では、JAHO 試験第 III 相部分で、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した結果、Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。JAHO 試験第 III 相部分のバリシチニブ 2 mg 群での Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、多重性を調整せずに両側有意水準 5% で検定した場合、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。JAIR 試験では、バリシチニブ 2 mg 群での Week 36 に ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、プラセボ群と比較して数値的に高かったが、統計学的な有意差は認められなかった (第 2.7.3.3.2.2.3 項)。

表 2.5.4-2. 主要評価項目及び重要な副次評価項目のうち、Week 36 で評価した項目の結果の要約
(二値変数 : NRI、連続変数 : mLOCF、FAS) (JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、投与群別)

	BRAVE-AA1 Study JAHO			BRAVE-AA2 Study JAIR		
	Placebo	BARI 2 mg	BARI 4 mg	Placebo	BARI 2 mg	BARI 4 mg
Number of subjects with at least 50% scalp hair loss at baseline						
N	189	184	281	156	156	234
SALT ≤ 20	5%	22%	35%	3%	17%	32%
p-value vs placebo ^a	NA	<0.001	<0.001	NA	<0.001	<0.001
SALT ≤ 10	4%	13%	26%	1%	11%	24%
p-value vs placebo ^a	NA	0.002	<0.001	NA	<0.001	<0.001
SALT ₉₀	3%	11%	22%	1%	8%	21%
p-value vs placebo ^a	NA	0.003	<0.001	NA	0.008	<0.001
Least Squares Mean Percent change in SALT score from baseline	-8	-31	-46	-3	-28	-47
p-value vs placebo ^b	NA	<0.001	<0.001	NA	<0.001	<0.001
Number of subjects with Scalp Hair Assessment PRO™ score ≥ 3 at baseline						
N ^f	181	175	275	151	149	215
Scalp Hair Assessment PRO™ score of 0 or 1 with a ≥ 2 point improvement from baseline ^c	5%	16%	33%	4%	16%	34%
p-value vs placebo ^a	NA	<0.001	<0.001	NA	0.001	<0.001
Number of subjects with ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™ score of ≥ 2 at baseline						
N ^g	124	136	188	112	104	161
ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™ score of 0 or 1 with a ≥ 2 point improvement from baseline ^d	3%	19%	31%	4%	12%	35%
p-value vs placebo ^a	NA	<0.001	<0.001	NA	0.076	<0.001
Number of subjects with ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™ score of ≥ 2 at baseline						
N ^g	96	111	167	90	89	140
ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™ score of 0 or 1 with a ≥ 2 point improvement from baseline ^e	3%	14%	34%	6%	10%	34%
p-value vs placebo ^a	NA	0.012	<0.001	NA	0.260	<0.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; ClinRO = clinician-reported outcome; FAS = full analysis set; mLOCF = modified last observation carried forward; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; PRO = patient-reported outcome; SALT = Severity of Alopecia Tool; SALT₉₀ = at least 90% improvement from baseline in SALT score; W = week.

^a Odds ratio p-value from logistic regression.

^b p-value from mLOCF ANCOVA analysis methods.

^c 0 = No missing hair, 1 = A limited area (1% to 20%) of scalp hair loss.

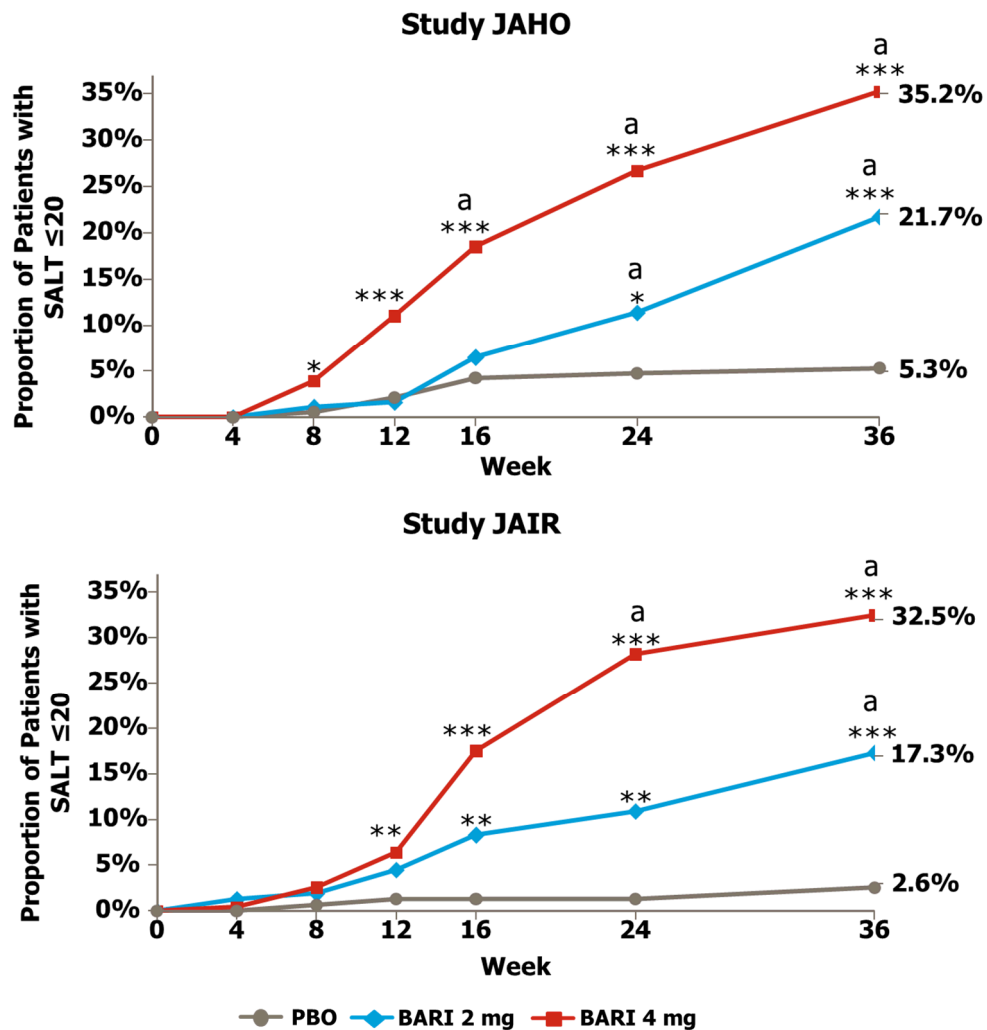
^d 0 = Eyebrows have full coverage and no areas of hair loss, 1 = There are minimal gaps in eyebrow hair and distribution is even.

^e 0 = Eyelashes form a continuous line along the eyelids on both eyes, 1 = There are minimal gaps and the eyelashes are evenly spaced along the eyelids on both eyes.

^f number of patients with PRO for Scalp Hair Assessment score ≥ 3 at baseline.

^g number of patients with ClinRO Measures for Eyebrow or Eyelash Hair Loss ≥ 2 at baseline.

Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.



Abbreviations: FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; SALT = Severity of Alopecia Tool.

a Statistically significant after adjustment for multiplicity.

*p-Value for baricitinib versus placebo ≤ 0.05 .

**p-Value for baricitinib versus placebo ≤ 0.01 .

***p-Value for baricitinib versus placebo ≤ 0.001 .

Note: Only Weeks 16, 24, and 36 were adjusted for multiplicity.

Source: [REDACTED]

図 2.5.4-1. Week 4、8、12、16、24 及び 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合の経時的評価 (NRI、FAS) (JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、投与群別)

2.5.4.2.2.1.3 感度分析

JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験で、すべての感度分析の結果は、主要な解析結果と同様であり、主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析結果と同様に結論を支持した。感度分析の結果は、JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験の主要な解析で用いた欠測値の補完方法又は解析対象集団での有効性結果が、異なる欠測値の補完方法又は解析対象集団を用いたときの結果

でも不変であることを示唆した。また、JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験で、secondary censoring 及びハイブリッド補完法を用いた感度分析結果は主要な解析結果と同様であり、COVID-19 パンデミックの影響による欠測値が主要な解析結果に大きな影響を及ぼしていないことを示唆した (第 2.7.3.2.1.1 項、第 2.7.3.2.2 項)。

2.5.4.2.2.2 第 III 相試験の併合解析の結果

概して、Pooled Week 36 Efficacy Population では、個別試験での結果と同様に、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群はプラセボ群と比較して高いレスポンスを示した。

主要評価項目

Pooled Week 36 Efficacy Population では、Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の両群でプラセボ群と比較して高かった。また、バリシチニブ 4 mg 群で Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較して約 14%高かった (表 2.7.3.3-11)。

重要な副次評価項目

Pooled Week 36 Efficacy Population では、以下の評価項目で、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群はプラセボ群と比較して高いレスポンスを示した。

- Week 36 に PRO による頭髮評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合
- ベースラインで ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

また、これらの評価項目で、バリシチニブ 4 mg 群は 2 mg 群と比較して高いレスポンスを示した (表 2.7.3.3-12、表 2.7.3.3-14)。

Pooled Week 36 Efficacy Population では、以下の 7 つのすべての SALT 関連の重要な副次評価項目で、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群はプラセボ群と比較して高いレスポンスを示した (表 2.7.3.3-13)。

- Week 16、Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合
- Week 24、Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合
- Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率
- Week 36 に SALT₉₀ を達成した被験者の割合
- Week 12 に SALT₅₀ を達成した被験者の割合

2.5.4.2.2.3 その他の副次評価項目

QoL の改善は Skindex-16 AA、Hospital Anxiety Depression Scale – Anxiety (HADS-A) (不安)、及び Hospital Anxiety Depression Scale – Depression (HADS-D) (抑うつ) のベースラインからの変化量で評価した。これらの評価項目は JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験ではその他の副次評価項目又は探索的な評価項目であり、グラフィカルアプローチには含めなかった。

Skindex-16 AA

Skindex-16 AA は、症状（4 項目）、感情（7 項目）及び機能（5 項目）の 3 領域に分類された 16 の項目で構成される。

Skindex-16 AA（症状）スコア

症状の領域の質問項目には、脱毛が起こっているときに報告される可能性があるが、AA 患者ではあまり頻繁に報告されることはない症状（頭皮のかゆみ、灼熱感又は刺すような感じ、痛み、いらだちを感じる）が含まれていた。このように、質問項目には AA 患者であまり頻繁に報告されない症状も含まれていたものの、JAIR 試験では、Week 36 での Skindex-16 AA（症状）スコアのベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を達成した。

JAHO 試験第 III 相部分では、Week 36 での Skindex-16 AA（症状）スコアのベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を達成した（第 2.7.3.3.2.3 項）。

Skindex-16 AA（感情）スコア

JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験で、Week 36 での Skindex-16 AA（感情）スコアのベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の両群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を達成した（第 2.7.3.3.2.3 項）。

Skindex-16 AA（機能）スコア

JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験で、Week 36 での Skindex-16 AA（機能）スコアのベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を達成した（第 2.7.3.3.2.3 項）。

HADS

JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験で、Week 36 での HADS-A（不安）総スコアのベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した。JAIR 試験では、Week 36 での HADS-D（抑うつ）総スコアのベースラインからの平均変化量でも、バリシチニブ 4 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した（第 2.7.3.3.2.3 項）。

2.5.4.2.3 部分集団解析

2.5.4.2.3.1 全体集団の部分集団解析の結果

全体集団の部分集団解析の結果

Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の点推定値は、すべての部分集団で全体集団の結果と一致しており、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群はプラセボ群と比較して一貫して高かった（第 2.7.3.3.3.1 項）。したがって、いずれの人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

による部分集団でも、バリシチニブ 4 mg 又は 2 mg の治療効果の消失又は治療効果に対する好ましくない影響を示唆するエビデンスはなく、質的な交互作用は認められなかった。全体集団の結果と同様に、各部分集団での Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高く、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg での用量に依存した反応の増大を示唆した。

統計学的に有意な投与群一部分集団の交互作用は、スクリーニング期間の腎機能障害の有無による部分集団でのみ認められたが、腎機能障害を有した集団 (eGFR が 60 mL/分/1.73 m² 未満) の被験者は全被験者中 6 例と非常に限られていたことから、実際に交互作用があると結論づけるのは難しいと考える。同様に、人種による部分集団でも、一部の集団の被験者数が限られていたことから、交互作用について結論づけるのは難しいと考える。その他の統計学的に有意な投与群一部分集団の交互作用は認められなかった (第 2.7.3.3.3.1 項)。

AA の重症度別の部分集団解析結果

ベースラインでの AA の重症度及びベースラインでの現在の AA 症状の持続期間の影響をさらに評価するために、以下のカテゴリ内の部分集団で解析を行った。

- ベースラインでの AA の重症度 (重症 [SALT スコア 50~94]、極めて重症 [SALT スコア 95~100])
- ベースラインでの現在の AA 症状の持続期間 (4 年未満、4 年以上)

Pooled Week 36 Efficacy Population では、ベースラインでの AA の重症度及びベースラインでの現在の AA 症状の持続期間による部分集団のいずれでも、Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して高かった。

また、以下の評価項目について、ベースラインでの AA の重症度及びベースラインでの現在の AA 症状の持続期間による部分集団のいずれでも、バリシチニブ 4 mg 群はプラセボ群と比較して高いレスポンスを示した。

- Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率
- Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合
- Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

同様に、バリシチニブ 2 mg 群では、各評価項目について、以下の部分集団でプラセボ群と比較して高い結果が得られた (第 2.7.3.3.3.2 項)。

評価項目	バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群と比較して高いレスポンスが認められた部分集団
Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインでの AA の重症度：重症及び極めて重症の部分集団 ベースラインでの現在の AA 症状の持続期間：4 年未満及び 4 年以上の部分集団
Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインでの AA の重症度：極めて重症の部分集団のみ ベースラインでの現在の AA 症状の持続期間：4 年未満及び 4 年以上の部分集団
Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインでの AA の重症度：極めて重症の部分集団のみ

2.5.4.2.3.2 日本人集団の結果

JAHO 試験の第 II 相部分及び JAIR 試験では、ほとんどの有効性評価項目で、日本人集団の結果と全体集団の結果に一貫性がみられた。両試験のベースラインでの人口統計学的特性及び疾患特性は第 2.7.3.3.4.1 項参照。

2.5.4.2.3.2.1 JAHO 試験第 II 相部分

JAHO 試験の第 II 相部分の日本人集団では、JAHO 試験第 II 相部分の全体集団と同様に、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の有効性が認められた (第 2.7.3.3.4.2.1 項)。

2.5.4.2.3.2.2 JAIR 試験

主要評価項目

日本人集団の症例数は限られていたものの、JAIR 試験の日本人集団で Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、JAIR 試験の全体集団と同様に、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して高かった。またバリシチニブ 4 mg 群ではバリシチニブ 2 mg 群と比較して Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合が数値的に高かった (第 2.7.3.3.4.2.2.1 項)。

重要な副次評価項目

PRO による頭髪評価

日本人集団の症例数は限られていたものの、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、Week 36 に PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、全体集団と同様に、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に高かった。またバリシチニブ 4 mg 群ではバリシチニブ 2 mg 群と比較して Week 36 に PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合が数値的に高かった (第 2.7.3.3.4.2.2.2.1 項)。

SALT 関連の重要な副次評価項目

日本人集団の症例数は限られていたものの、重要な副次評価項目のうち、以下の SALT 関連の重要な副次評価項目では、全体集団と同様に、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に高い改善が認められた。また、いずれの項目でも、バリシチニブ 4 mg 群の結果はバリシチニブ 2 mg 群と比較して数値的に高かった（第 2.7.3.3.4.2.2.2 項）。

- Week 16、Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合
- Week 24、Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合
- Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率
- Week 12 に SALT₅₀ を達成した被験者の割合
- Week 36 に SALT₉₀ を達成した被験者の割合

ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価

日本人集団の症例数は限られていたものの、ベースラインで ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、全体集団と同様に、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に高かった。またバリシチニブ 4 mg 群ではバリシチニブ 2 mg 群と比較して Week 36 に ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合が数値的に高かった（第 2.7.3.3.4.2.2.3 項）。

2.5.4.2.3.2.3 日本人集団の結果の考察及び結論

JAHO 試験の第 II 相部分及び JAIR 試験では、ほとんどの有効性評価項目で、日本人集団の結果と全体集団の結果に一貫性がみられた。

2.5.4.3 効果の持続

JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験の併合解析で、Pooled Week 52 Efficacy Population を対象として有効性の持続を以下の項目を用いて評価した。

- Week 52 までの、SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合
- Week 52 までの、ClinRO による眉毛脱毛の評価
- Week 52 までの、ClinRO による睫毛脱毛の評価

なお、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験で、ベースライン時（Week 0）にバリシチニブ群に割り付けられた被験者は、Week 52 まで同じ用量のバリシチニブ投与を受けた。

Pooled Week 52 Efficacy Population (Week 36 data cut-off)にはバリシチニブ 2 mg 群の 251 例、バリシチニブ 4 mg 群の 378 例を含めた。このうち、主要評価時点のデータカットオフ日までに Week 52 での来院で治験薬投与を完了した被験者はバリシチニブ 2 mg 群で 215 例（85.7%）、バリシチニブ 4 mg 群で 338 例（89.4%）であった（第 2.7.3.5 項）。

Pooled Week 52 Efficacy Population (Week 52 data cut-off)にはバリシチニブ 2 mg 群の 340 例、バリシチニブ 4 mg 群の 515 例を含めた。このうち、Week 52 の治験薬投与を完了した被験者はバリシチニブ 2 mg 群で 297 例 (87.4%)、バリシチニブ 4 mg 群で 461 例 (89.5%) であった (第 2.7.3.5 項)。

SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合

SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の両群で、Week 52 にかけて継続して増加した。Week 36 data cut-off のバリシチニブ 4 mg 群で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較して約 19% 高かった (第 2.7.3.5.1 項)。また、Week 52 data cut-off のバリシチニブ 4 mg 群で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較して約 16% 高かった (第 2.7.3.5.1 項)。

ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価

ベースラインで ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合では、Week 36 data cut-off 及び Week 52 data cut-off のバリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でのレスポンスは Week 52 にかけて継続して増加した。いずれの項目でも、Week 52 でのバリシチニブ 4 mg 群のレスポンスはバリシチニブ 2 mg 群と比較して約 20% 高かった (第 2.7.3.5.1 項)。

2.5.4.4 有効性の結論

JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験で、バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg は、AA 患者の Week 36 での頭髮の再生について、医療者による評価項目 (SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合) 及び患者報告アウトカム (PRO による頭髮評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合) の両方で、プラセボと比較して統計学的に有意で、臨床的に意味のある有効性を示した。

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の両試験で、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合で、バリシチニブ 4 mg 投与は Week 24 以降でプラセボ投与と比較して統計学的に有意な改善を示した。さらに、ベースラインでの人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性の影響を評価した、Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合の部分集団解析結果は、全体集団での結果と同様に、バリシチニブの有効性を支持した。

さらに、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の両試験で、バリシチニブ 4 mg 投与は、医師及び患者にとって臨床的に重要な指標である、眉毛及び睫毛の再生 (重要な副次評価項目) で、プラセボに対し、統計学的に有意で、臨床的に意味のある改善を示した。バリシチニブ 2 mg 投与では、眉毛及び睫毛の再生について、試験間で一貫した有効性は認められなかった。

また、バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg 投与により、Week 52 にかけて AA 患者での頭髮、眉毛及び睫毛再生の継続的な改善が認められた。

全体として、バリシチニブ 4 mg 投与での有効性はいずれの有効性評価項目でも一貫してバリシチニブ 2 mg 投与と比較して 10%超高く、用量反応性が示された。この差は AA 患者にとっても処方医にとっても臨床的に重要であると考えられる。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価方法

AA に対するバリシチニブの安全性評価では、日本を含む国際共同第 II/III 相試験 1 試験 (JAHO 試験)、及び日本を含む国際共同第 III 相試験 1 試験 (JAIR 試験) を評価資料とした。

安全性解析対象集団は、JAHO 試験及び JAIR 試験のいずれかで治験薬を 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なかったすべての被験者とした。

本安全性評価には AA 患者を対象とする 5 つの併合解析セットを用いて総合的に評価した (第 2.7.4.1.1.2 項)。併合解析は、Week 36 のデータカットオフ時点で得られた安全性併合データ (Week 36 data cut-off) 及び Week 52 のデータカットオフ時点で得られた安全性併合データ (Week 52 data cut-off) を用いて行った。

- BARI AA placebo-controlled analysis set (BARI AA PC) では、Week 36 までのプラセボ対照期間のデータを用い、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg とプラセボの安全性を比較した。また、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の安全性を比較した。
- Extended BARI 2-mg and 4-mg AA dose comparison analysis set (Ext BARI AA) では、BARI AA PC のデータに加え、データカットオフ日までのデータを用い、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の長期安全性を評価した。
- All BARI AA analysis set (All BARI AA) では、バリシチニブの安全性を評価するため、JAHO 試験及び JAIR 試験の試験期間を問わず、バリシチニブを投与されたすべての被験者の安全性を評価した。
- All BARI 4-mg AA analysis set (All BARI 4-mg AA) 及び All BARI 2-mg AA analysis set (All BARI 2-mg AA) では、それぞれバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の安全性を評価するため、JAHO 試験及び JAIR 試験の試験期間を問わず、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を投与されたすべての被験者の安全性を評価した。

各併合解析の内訳を表 2.7.4.1-2 に示す。なお、個別試験の安全性評価結果を第 2.7.6 項に示した。

2.5.5.2 被験者の内訳

BARI AA PC では、各バリシチニブ群の 6.9%~9.0%、プラセボ群の 11.3%が Week 36 の前に治験薬の投与を中止した。治験薬の投与を中止した主な理由は、同意撤回、追跡不能、有害事象であった (表 2.7.4.1-4)。

Ext BARI AA (Week 36 data cut-off) では、いずれかの理由でバリシチニブの投与を中止した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群で 20.0%、バリシチニブ 4 mg 群で 20.4%であった。治験薬の投与を中止した主な理由は、同意撤回、有害事象、追跡不能、効果不十分であった (表 2.7.4.1-5)。Ext BARI AA (Week 52 data cut-off) でバリシチニブの投与を中止した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群で 39.2%、バリシチニブ 4 mg 群で 39.8%であった。治験薬投与中止の理由で最も多い「その他」の内訳は、主に試験手順 (Week 76 でのノンレスポンドの治験中止 [第 2.7.6.2.1 項及び第 2.7.6.3.1 項]) であった (追加表 2.7.4.1-1)。

2.5.5.3 曝露状況の要約

本申請に含まれる2つの臨床試験では、All BARI AA (Week 36 data cut-off) で合計1243例のAA患者がバリシチニブを投与された。これは総曝露量1229.5人年に相当し、このうち641例が52週以上バリシチニブを投与された(表2.7.4.1-6)。バリシチニブ2mgを52週以上投与されたのは216例、4mgを52週以上投与されたのは377例であった。また、All BARI AA (Week 52 data cut-off) では、合計1244例のAA患者がバリシチニブを投与された。これは総曝露量1668.4人年に相当し、このうち898例が52週以上バリシチニブを投与された(追加表2.7.4.1-2)。バリシチニブ2mgを52週以上投与されたのは308例、4mgを52週以上投与されたのは564例であった。

2.5.5.4 有害事象の要約

AA患者での有害事象の発現状況(Week 36 data cut-off)を評価した(表2.5.5-1)。

BARI AA PC、Ext BARI AA、及びAll BARI AA (Week 36 data cut-off)では、

- 死亡は報告されなかった。
- 重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に、バリシチニブ群とプラセボ群で差は認められなかった。
- TEAEの発現割合は、バリシチニブ群でプラセボ群と比較して高かった。
 - TEAEの発現割合及び発現率に、バリシチニブ2mg群とバリシチニブ4mg群で大差はみられなかった。また、TEAEの重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。
- 重篤な有害事象、TEAE、重症度が高度のTEAEの発現率は、総曝露量がBARI AA PCより大きいExt BARI AA及びAll BARI AAでBARI AA PCと比較して同程度又は低かった。

また、長期投与時(Week 52 data cut-off)の有害事象の発現状況の評価した(追加表2.5.5-1)。Ext BARI AA及びAll BARI AA (Week 52 data cut-off)で死亡は報告されず、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、TEAEの発現率は、Week 36 data cut-offの値と同程度であった。

AA患者での有害事象の発現状況は、RA患者及びAD患者を対象とした臨床試験の成績で認められた有害事象の発現状況の範囲内であった。

表 2.5.5-1 有害事象の要約 (Week 36 data cut-off、Safety、全体)
(BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA)

	Week 36 data cut-off					
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]
Deaths	0	0	0	0	0	0
SAE	6 (1.6) [2.5]	8 (2.2) [3.3]	14 (2.6) [3.9]	9 (2.5) [2.4]	21 (3.9) [3.6]	39 (3.1) [3.1]
TEAE ^a	211 (56.9) [153.1]	221 (60.5) [160.9]	341 (63.1) [172.1]	239 (65.5) [132.9]	374 (69.3) [139.1]	763 (61.4) [126.7]
Mild	122 (32.9) [66.2]	136 (37.3) [76.2]	200 (37.0) [75.1]	134 (36.7) [50.0]	203 (37.6) [47.2]	434 (34.9) [47.8]
Moderate	78 (21.0) [36.8]	79 (21.6) [37.7]	120 (22.2) [37.7]	97 (26.6) [31.8]	141 (26.1) [28.6]	283 (22.8) [27.2]
Severe	11 (3.0) [4.6]	6 (1.6) [2.5]	21 (3.9) [5.8]	8 (2.2) [2.2]	30 (5.6) [5.1]	46 (3.7) [3.7]
Permanent DC from study drug due to AE	6 (1.6) [2.5]	8 (2.2) [3.3]	12 (2.2) [3.3]	9 (2.5) [2.4]	16 (3.0) [2.7]	28 (2.3) [2.2]
DC from study due to AE	6 (1.6) [2.5]	8 (2.2) [3.3]	8 (1.5) [2.2]	8 (2.2) [2.2]	10 (1.9) [1.7]	21 (1.7) [1.7]

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; DC = discontinuation; IR = incidence rate; N=number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PYE = patient years of exposure; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

MedDRA version 23.1.

Source: ██████████

追加表 2.5.5-1 有害事象の要約 (Week 52 data cut-off、Safety、全体)
(Ext BARI AA、All BARI AA)

	Week 52 data cut-off		
	Extended BARI AA		All BARI AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=420.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]
Deaths	0	0	0
SAE	9 (2.5) [2.1]	25 (4.6) [3.4]	54 (4.3) [3.2]
TEAE ^a	246 (67.4) [129.5]	399 (73.9) [132.7]	872 (70.1) [118.5]
Mild	132 (36.2) [43.4]	205 (38.0) [38.9]	466 (37.5) [38.3]
Moderate	105 (28.8) [30.9]	162 (30.0) [27.1]	349 (28.1) [25.2]
Severe	9 (2.5) [2.1]	32 (5.9) [4.4]	57 (4.6) [3.4]
Permanent DC from study drug due to AE	9 (2.5) [2.1]	19 (3.5) [2.6]	33 (2.7) [1.9]
DC from study due to AE	7 (1.9) [1.6]	18 (3.3) [2.4]	29 (2.3) [1.7]

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; DC = discontinuation; IR = incidence rate; N=number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PYE = patient years of exposure; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

MedDRA version 24.0.

Source: ██████████

2.5.5.4.1 比較的良好に見られる有害事象

比較的良好に見られる有害事象は、プラセボ群を含むいずれかの群で 2.0%以上（四捨五入前）の被験者に認められた TEAE と定義した。

AA 患者で比較的良好に見られる TEAE の発現状況（Week 36 data cut-off）を評価した（第 2.7.4.2.1.3 項、表 2.7.4.2-5）。

BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA（Week 36 data cut-off）では、

- 発現割合の高かった TEAE (PT) は、上気道感染、上咽頭炎、頭痛、ざ瘡、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び尿路感染であった。
 - BARI AA PC で、ざ瘡及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は、バリシチニブ群でプラセボ群と比較して高かった。
 - Ext Bari AA での血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった。All BARI AA でも同様であった。
- 上気道感染、上咽頭炎、頭痛、ざ瘡、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び尿路感染の発現率は、総曝露量が BARI AA PC より大きい Ext BARI AA 及び All BARI AA で BARI AA PC と比較して増加しなかった。

また、長期投与時（Week 52 data cut-off）の比較的良好に見られる TEAE の発現状況の評価した（第 2.7.4.2.1.10.1.3 項、追加表 2.7.4.2-5）。Ext BARI AA 及び All BARI AA（Week 52 data cut-off）で発現割合の高かった TEAE (PT) は、上気道感染、頭痛、上咽頭炎、ざ瘡、尿路感染、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり、Week 36 data cut-off で認められた TEAE (PT) と同様であった。これら発現割合の高かった TEAE の発現率は、長期投与で増加しなかった。COVID-19 の発現割合が高かったが、COVID-19 パンデミックの影響と考える。

AA 患者で比較的良好に見られる有害事象は、RA 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験で認められたものと同様であり、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.5 死亡及び重篤な有害事象

死亡

AA を対象とした臨床試験では、Week 52 data cut-off までに死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象

AA 患者での重篤な有害事象（SOC、PT）の発現状況（Week 36 data cut-off）を評価した（第 2.7.4.2.1.5.1 項、表 2.7.4.2-9）。

BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA（Week 36 data cut-off）では、

- SOC 及び PT 別重篤な有害事象の発現状況は、バリシチニブ群とプラセボ群で同様であった。
 - BARI AA PC で 1 件以上の重篤な有害事象が報告された被験者は、いずれの投与群でも 3%未満であった。
 - バリシチニブ群で最も多く認められたのは、「傷害、中毒および処置合併症」（SOC）の事象であり、大部分は、骨折関連の PT であった。
 - 重篤な有害事象（PT）の発現率は、低かった。

また、長期投与時 (Week 52 data cut-off) の重篤な有害事象 (SOC、PT) の発現状況を評価した (第 2.7.4.2.1.10.1.5 項、追加表 2.7.4.2-8)。Ext BARI AA 及び All BARI AA (Week 52 data cut-off) では、重篤な有害事象 (PT) の発現率は Week 36 data cut-off と同様に低かった。All BARI AA (Week 52 data cut-off) で最も多く認められたのは、「傷害、中毒および処置合併症」 (SOC) の事象であり、Week 36 data cut-off で認められたのと同様、骨折関連の PT であった。

死亡及び重篤な有害事象の結果から、現状の注意喚起内容を変更する必要がある事象は特定されなかった。

2.5.5.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

AA 患者で治験薬の投与中止に至った有害事象 (Week 36 data cut-off) を評価した (第 2.7.4.2.1.6.1 項、表 2.7.4.2-10)。

BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA (Week 36 data cut-off) では、

- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に、バリシチニブ群とプラセボ群で差は認められなかった。
 - 治験薬の投与中止に至った有害事象で、いずれかの解析セットで 2 例以上に認められたのは、体重増加 (3 例、All BARI AA) 及びトランスアミナーゼ上昇 (2 例、All BARI AA) のみであった。
 - 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、総曝露量が BARI AA PC より大きい Ext BARI AA 及び All BARI AA で BARI AA PC と比較して増加しなかった。

また、長期投与 (Week 52 data cut-off) で治験薬の投与中止に至った有害事象を評価した (第 2.7.4.2.1.10.1.6.1 項、追加表 2.7.4.2-9)。Ext BARI AA 及び All BARI AA (Week 52 data cut-off) での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は Week 36 data cut-off と同様に低かった。All BARI AA (Week 52 data cut-off) で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肝酵素上昇 (3 例)、体重増加 (3 例)、及びトランスアミナーゼ上昇 (2 例) であった。

2.5.5.7 注目すべき有害事象

文献で知られている情報、バリシチニブの作用機序、RA 患者及び AD 患者でのバリシチニブの安全性プロファイル並びに AA 患者での第 II 相試験の安全性結果に基づき、注目すべき有害事象として事前に設定し、評価した (表 2.5.5-2、第 2.7.4.2.1.9 項及び追加表 2.5.5-2、第 2.7.4.2.1.10.1.8 項)。

表 2.5.5-2 注目すべき有害事象の概要 (Week 36 data cut-off、Safety、全体)

(BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA)

	Week 36 data cut-off					
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]
Any TE infection	108 (29.1) [55.5]	118 (32.3) [62.9]	165 (30.6) [57.3]	140 (38.4) [53.3]	209 (38.7) [48.7]	424 (34.1) [47.2]
Serious infections	0	2 (0.5) [0.8]	1 (0.2) [0.3]	2 (0.5) [0.5]	3 (0.6) [0.5]	7 (0.6) [0.6]
Infections led to study treatment discontinuation	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]
Infections led to study treatment interruption	10 (2.7) [4.1]	12 (3.3) [5.0]	11 (2.0) [3.0]	14 (3.8) [3.9]	20 (3.7) [3.4]	40 (3.2) [3.2]
Opportunistic infections	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	2 (0.5) [0.8]	5 (1.4) [2.1]	5 (0.9) [1.4]	6 (1.6) [1.6]	9 (1.7) [1.5]	19 (1.5) [1.5]
Herpes simplex	12 (3.2) [5.0]	9 (2.5) [3.8]	7 (1.3) [1.9]	10 (2.7) [2.8]	15 (2.8) [2.5]	30 (2.4) [2.4]
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0
TE viral hepatitis	0	0	0	0	0	0
Patients with ≥1 skin infection requiring antibiotic treatment	4 (1.1) [1.6]	4 (1.1) [1.7]	2 (0.4) [0.5]	7 (1.9) [1.9]	6 (1.1) [1.0]	16 (1.3) [1.3]
Hyperlipidemia	12 (3.2) [5.0]	13 (3.6) [5.5]	36 (6.7) [10.2]	15 (4.1) [4.2]	45 (8.3) [8.0]	68 (5.5) [5.6]
Positively adjudicated MACE	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]
Venous thromboembolic events	0	0	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	0	0	0	0	0	0
Arterial thromboembolic events	0	0	0	0	0	0
Muscle symptoms	3 (0.8) [1.2]	3 (0.8) [1.2]	5 (0.9) [1.4]	7 (1.9) [1.9]	9 (1.7) [1.5]	17 (1.4) [1.4]
Malignancies other than NMSC	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.2) [0.3]	0	2 (0.4) [0.3]	2 (0.2) [0.2]
NMSC	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]
Hepatic disorders based on SMQ	10 (2.7) [4.1]	7 (1.9) [2.9]	23 (4.3) [6.4]	10 (2.7) [2.7]	27 (5.0) [4.6]	43 (3.5) [3.5]
Gastrointestinal perforations	0	0	0	0	0	0
Depression and suicide/ self-injury	7 (1.9) [2.9]	5 (1.4) [2.1]	4 (0.7) [1.1]	7 (1.9) [1.9]	5 (0.9) [0.8]	15 (1.2) [1.2]

	Week 36 data cut-off					
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]
Narrow search and anaphylactic reaction	24 (6.5) [10.2]	17 (4.7) [7.2]	30 (5.6) [8.4]	25 (6.8) [7.0]	41 (7.6) [7.2]	84 (6.8) [7.0]
Anaphylactic reaction (algorithm)	0	0	0	0	0	0
Photosensitivity reactions	2 (0.5) [0.8]	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]

Abbreviations: BARI = baricitinib; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; PYE = patient years of exposure.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

MedDRA version 23.1.

Source:

[REDACTED]

追加表 2.5.5-2 注目すべき有害事象の概要 (Week 52 data cut-off、Safety、全体)
(Ext BARI AA、All BARI AA)

	Week 52 data cut-off		
	Extended BARI AA		All BARI AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]
Any TE infection	150 (41.1) [51.6]	227 (42.0) [44.4]	509 (40.9) [43.3]
Serious infections	2 (0.5) [0.5]	5 (0.9) [0.7]	14 (1.1) [0.8]
Infections led to study treatment discontinuation	1 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]
Infections led to study treatment interruption	16 (4.4) [3.9]	24 (4.4) [3.3]	69 (5.5) [4.1]
Opportunistic infections	0	0	1 (0.1) [0.1]
Herpes zoster	9 (2.5) [2.1]	11 (2.0) [1.5]	30 (2.4) [1.8]
Herpes simplex	11 (3.0) [2.6]	15 (2.8) [2.0]	35 (2.8) [2.1]
Tuberculosis	0	0	0
TE viral hepatitis	0	0	0
Patients with ≥1 skin infection requiring antibiotic treatment	10 (2.7) [2.4]	10 (1.9) [1.4]	30 (2.4) [1.8]
Hyperlipidemia	20 (5.5) [4.9]	51 (9.4) [7.4]	90 (7.2) [5.5]
Positively adjudicated MACE	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]
Venous thromboembolic events	0	0	0
Deep vein thrombosis	0	0	0
Pulmonary embolism	0	0	0
Arterial thromboembolic events	0	0	0
Muscle symptoms	7 (1.9) [1.7]	10 (1.9) [1.4]	20 (1.6) [1.2]

	Week 52 data cut-off		
	Extended BARI AA		All BARI AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]
Malignancies other than NMSC	0	2 (0.4) [0.3]	3 (0.2) [0.2]
NMSC	1 (0.3) [0.2]	0	2 (0.2) [0.1]
Hepatic disorders based on SMQ	12 (3.3) [2.9]	30 (5.6) [4.2]	56 (4.5) [3.4]
Gastrointestinal perforations	0	0	0
Depression and suicide/ self-injury	7 (1.9) [1.7]	5 (0.9) [0.7]	16 (1.3) [0.9]
Narrow search and anaphylactic reaction	28 (7.7) [6.9]	52 (9.6) [7.4]	110 (8.8) [6.8]
Anaphylactic reaction (algorithm)	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]
Photosensitivity reactions	1 (0.3) [0.2]	2 (0.4) [0.3]	4 (0.3) [0.2]

Abbreviations: BARI = baricitinib; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; PYE = patient years of exposure.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

MedDRA version 24.0.

Source: [REDACTED]

2.5.5.7.1 潜在的な日和見感染を含む感染症

感染症の発現状況 (Week 36 data cut-off) を評価した (表 2.5.5-2、第 2.7.4.2.1.9.1 項、表 2.7.4.2-16)。

BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA (Week 36 data cut-off) では、

- 感染症、重篤な感染症、治験薬の投与中断又は投与中止に至った感染症の発現状況は、バリシチニブ群とプラセボ群で同様であった。
 - 重篤な感染症の発現率は低かった。
 - 大部分の感染症の重症度は軽度又は中等度であった。
- 日和見感染及び結核は認められなかった。
- 帯状疱疹の発現状況は、バリシチニブ群とプラセボ群で同様であった。
 - 治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は認められなかった。
 - 重篤な帯状疱疹 1 例を除き、重症度は軽度又は中等度であった。いずれも限局性であり、多神経分節性ではなかった。
- 単純ヘルペスの発現状況は、バリシチニブ群とプラセボ群で同様であった。
 - いずれも重症度は軽度又は中等度であり、いずれの被験者も回復した。

また、長期投与時 (Week 52 data cut-off) の感染症の発現状況を評価した (追加表 2.5.5-2、第 2.7.4.2.1.10.1.8 項、追加表 2.7.4.2-15)。Ext BARI AA 及び All BARI AA (Week 52 data cut-off) では、Week 36 以降、新たに日和見感染 (多神経分節性の帯状疱疹、All BARI 2-mg AA) が 1 例にのみ認められたが、結核は認められなかった。Ext BARI AA 及び All BARI AA (Week 52 data cut-off) での感染症の発現状況は、Week 36 data cut-off と同様であり、感染症、重篤な感染症、治験薬の投与中断又は投与中止に至った感染症の発現率は Week 36 data cut-off の値と同程度であった。

AA 患者での重篤な感染症の発現率は、RA 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験の成績と比較して低かった。単純ヘルペス及び帯状疱疹は、RA 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験の成績から注意喚起の対象として特定されており、感染症全般に関して現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.7.2 主要な心血管系イベント

主要な心血管系イベント (major adverse cardiovascular event : MACE) の発現状況 (Week 36 data cut-off) を評価した (表 2.5.5-2、第 2.7.4.2.1.9.4 項、表 2.7.4.2-22)。

- BARI AA PC でバリシチニブ 2 mg 群の 1 例にのみ MACE (急性心筋梗塞) が認められたが、治験薬との因果関係はないと判断された (第 2.7.4.2.1.9.4 項)。

また、長期投与時 (Week 52 data cut-off) の MACE の発現状況の評価した (追加表 2.5.5-2、第 2.7.4.2.1.10.1.8 項、追加表 2.7.4.2-21)。Ext BARI AA 及び All BARI AA (Week 52 data cut-off) では、Week 36 data cut-off 以降、新たに MACE は認められなかった。

AA 患者での MACE の発現率 (0.08 [Week 36 data cut-off] ; 0.06 [Week 52 data cut-off]) は、RA 患者の臨床試験での MACE の発現率 (0.46) と比べて低く、MACE に関して現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.7.3 悪性腫瘍

非黒色腫皮膚癌 (non-melanoma skin cancers : NMSC) 及び NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する有害事象の発現状況 (Week 36 data cut-off) を評価した (表 2.5.5-2、第 2.7.4.2.1.9.8 項、表 2.7.4.2-25)。

- BARI AA PC 及び Ext BARI AA (Week 36 data cut-off) でバリシチニブ群の 2 例に NMSC 以外の悪性腫瘍が認められたが、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。なお、プラセボ群の 1 例で前立腺癌が認められた。
 - BARI AA PC のバリシチニブ 4 mg 群で B 細胞性リンパ腫が 1 例に認められた (第 2.7.4.2.1.9.8.1 項)。
 - Ext BARI AA のバリシチニブ 4 mg 群で乳癌が 1 例に認められた (第 2.7.4.2.1.9.8.1 項)。
- Ext BARI AA のバリシチニブ 2 mg 群で NMSC (皮膚有棘細胞癌) が 1 例に認められたが、治験薬との因果関係はないと判断された (第 2.7.4.2.1.9.8.2 項)。

また、長期投与時 (Week 52 data cut-off) の NMSC 及び NMSC 以外の悪性腫瘍の発現状況の評価した (追加表 2.5.5-2、第 2.7.4.2.1.10.1.8 項、追加表 2.7.4.2-24)。Ext BARI AA (Week 52 data cut-off) では、Week 36 data cut-off 以降、新たに NMSC 及び NMSC 以外の悪性腫瘍は認められなかった。All BARI AA (Week 52 data cut-off) では、Week 36 data cut-off 以降、新たに NMSC (基底細胞癌、All BARI 2-mg AA) が 1 例、NMSC 以外の悪性腫瘍 (慢性リンパ性白血病、All BARI 2-mg AA) が 1 例に認められた。いずれも、治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

AA 患者での NMSC の発現率 (0.1、Week 36 data cut-off ; 0.1、Week 52 data cut-off) 及び NMSC 以外の悪性腫瘍の発現率 (0.2、Week 36 data cut-off ; 0.2、Week 52 data cut-off) は、RA 患

者の臨床試験での NMSC 及び NMSC 以外の悪性腫瘍発現率（それぞれ 0.4 及び 0.72）と比べて低く、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.7.4 臨床検査値異常

AA 患者での臨床検査値の変化は、RA 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験で認められたものと同様であった。

脂質レベルへの影響（第 2.7.4.2.1.9.3 項）

BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA（Week 36 data cut-off）では、

- 総コレステロール、LDL、及び HDL で NCEP 基準の区分が上昇した被験者の割合は、バリシチニブ群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.4.2-20）。
- 総コレステロール、LDL、及び HDL で NCEP 基準の区分が上昇した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かったが、ベースライン値からの変化量にバリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった。

また、長期投与時（Week 52 data cut-off）の脂質レベルの変化を評価した（第 2.7.4.2.1.10.1.8 項、追加表 2.7.4.2-19）。Ext BARI AA 及び All BARI AA（Week 52 data cut-off）での総コレステロール、LDL、及び HDL の NCEP 基準の区分が上昇した被験者の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で大きな差は認められなかった。総コレステロール、LDL、及び HDL のベースライン値からの変化量にバリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった。

脂質レベルへの影響は RA 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験の成績から注意喚起の対象として特定されており、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

血液学的変化（第 2.7.4.2.1.9.2 項）

BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA（Week 36 data cut-off）では、

- バリシチニブ群で、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少が CTCAE グレード 3 以上に悪化した被験者は少なかった（表 2.7.4.2-19）。
- バリシチニブ群で、 $600 \times 10^9/L$ 超の血小板増加症を発現した被験者は少なかった（表 2.7.4.2-19）。

また、長期投与時（Week 52 data cut-off）の血液学的変化を評価した（第 2.7.4.2.1.10.1.8 項、追加表 2.7.4.2-18）。Ext BARI AA 及び All BARI AA（Week 52 data cut-off）では、Week 36 data cut-off と同様に好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少が CTCAE グレード 3 以上に悪化した被験者は少なかった。また、 $600 \times 10^9/L$ 超の血小板増加症を発現した被験者は少なかった。

好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、及び血小板数増加は RA 患者を対象とした臨床試験の成績から注意喚起の対象として特定されている。AA を対象とした臨床試験で認められた結果は、RA 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験で確立されたバリシチニブの安全性プロファイルと一致しており、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 増加 (第 2.7.4.2.1.9.7 項)

BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA (Week 36 data cut-off) では、

- CPK 増加の CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群、バリシチニブ 2 mg 群、プラセボ群の順に高かったが、大部分はグレード 1 又は 2 の悪化であった (表 2.7.4.2-23)。

また、長期投与時 (Week 52 data cut-off) の CPK 増加を評価した (第 2.7.4.2.1.10.1.8 項、追加表 2.7.4.2-22)。Ext BARI AA 及び All BARI AA (Week 52 data cut-off) では、Week 36 data cut-off と同様に CPK 増加の CTCAE グレードが悪化した被験者の割合はバリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かったが、大部分はグレード 1 又は 2 の悪化であった。CPK 増加の CTCAE グレードが悪化した被験者の発現率にバリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で大きな差はみられなかった。

CPK 増加は RA 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験の成績から注意喚起の対象として特定されており、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

肝機能異常 (第 2.7.4.2.1.9.9 項)

BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA (Week 36 data cut-off) では、

- ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上に増加した被験者の割合に、バリシチニブ群とプラセボ群で差は認められなかった (表 2.7.4.2-26)。
 - バリシチニブ群で ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上又は 10 倍以上に増加した被験者はほとんどいなかった。また、曝露量と ALT 又は AST の増加の関連も認められなかった。
- バリシチニブの投与と肝障害に関連する重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は投与中断に至った TEAE のリスク増加の関連性を示すエビデンスは認められなかった。

また、長期投与時 (Week 52 data cut-off) の肝機能異常を評価した (第 2.7.4.2.1.10.1.8 項、追加表 2.7.4.2-25)。Ext BARI AA 及び All BARI AA (Week 52 data cut-off) では、Week 36 data cut-off と同様にバリシチニブ群で ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上又は 10 倍以上に増加した被験者はほとんどいなかった。また、曝露量と ALT 又は AST の増加の関連も認められなかった。肝機能異常は RA 患者を対象とした臨床試験の成績から注意喚起の対象として特定されており、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.7.5 その他の注目すべき有害事象

その他の注目すべき有害事象の結果は以下のとおり。

- Week 52 data cut-off までに、静脈血栓塞栓関連事象 (VTE)、動脈血栓塞栓関連事象 (ATE)、及び消化管穿孔は認められなかった (表 2.5.5-2、追加表 2.5.5-2)。なお、Week 52 data cut-off 以降に MACE の 1 例 (急性心筋梗塞、バリシチニブ 2 mg 群) (第 2.5.5.7.2 項) が、外部判定委員会により、ATE と判定された。
- バリシチニブが腎機能障害のリスクの増加と関連するエビデンスは認められなかった (第 2.7.4.2.1.9.10 項、第 2.7.4.2.1.10.1.8 項、追加表 2.7.4.2-27)。

- コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) の評価から、バリシチニブが投与された被験者に自殺念慮又は自殺行為のリスクは示唆されなかった (第 2.7.4.2.1.9.12 項、第 2.7.4.2.1.10.1.8 項、追加表 2.7.4.2-28)。
- バリシチニブがアレルギー反応/過敏症のリスク増加と関連するエビデンスは認められなかった (第 2.7.4.2.1.9.13 項、第 2.7.4.2.1.10.1.8 項、追加表 2.7.4.2-29)。
- バリシチニブ投与と光線過敏性反応との因果関係を示唆するデータは得られなかった (第 2.7.4.2.1.9.14 項、第 2.7.4.2.1.10.1.8 項、追加表 2.7.4.2-30)。

2.5.5.8 有害事象の結論

AA 患者に対する安全性プロファイルは、RA 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験で確立されたバリシチニブの安全性プロファイルと同様であった。

- 総じて、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、バリシチニブ群とプラセボ群で差は認められなかった。
- 発現割合の高かった TEAE は、RA 患者及び AD 患者で認められた事象と同様であり、長期投与で TEAE の発現率は増加しなかった。
- MACE、悪性腫瘍、帯状疱疹など注目すべき有害事象の調整済み発現割合は概して低く、長期投与で新たな安全性の懸念は特定されなかった。

以上から、バリシチニブの AA 患者への投与で、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.9 臨床検査

事前に規定した注目すべき有害事象で言及していない臨床検査項目 (Week 36 data cut-off) を評価した (第 2.7.4.3 項)。

BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA (Week 36 data cut-off) では、

- 生化学的検査、血液学的検査、免疫グロブリン、及び尿検査が高値、低値又は異常となった被験者の割合に、いくつかの項目でバリシチニブ 2 mg、バリシチニブ 4 mg、及びプラセボ群の間で差が認められたものの、ベースライン値からの変化量は概して小さく、臨床的に意味のある変化ではないと考えた。

長期投与時 (Week 52 data cut-off) の臨床検査値を評価した結果も Week 36 data cut-off での結果と同様であった (第 2.7.4.3.3 項)。

以上から、バリシチニブの AA 患者への投与で、臨床検査値に関して、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.10 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、及び体重 (Week 36 data cut-off) を評価した (第 2.7.4.4 項、表 2.7.4.4-1)。

BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA (Week 36 data cut-off) では、

- 収縮期血圧、拡張期血圧、及び脈拍数が高値又は低値となった被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg、バリシチニブ 4 mg、及びプラセボ群の間で差は認められず、ベースライン値からの変化量は小さかった。
- 体重がベースラインから 7%以上増加した被験者の割合は、バリシチニブ群でプラセボ群と比べて高い傾向がみられた。

また、長期投与時 (Week 52 data cut-off) の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、及び体重を評価した結果も Week 36 data cut-off での結果と同様であった (第 2.7.4.4.3 項)。

ベースラインからの体重増加は、AD 患者を対象とした臨床試験の成績で認められたものと同様であり、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.11 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.11.1 部分集団での検討

2.5.5.11.1.1 内因性要因

腎機能

AD 患者を対象とした臨床試験の PK データから、RA 患者を対象とした臨床試験と同様に、腎機能低下がバリシチニブの曝露に影響することが確認された。AA 患者を対象とした臨床試験で、腎機能が低下した被験者はほとんど組み入れられなかった。

以上のことから、現状の注意喚起内容を変更する根拠となる新たな安全性の知見は得られなかった (第 2.7.4.5.1.1 項)。

年齢

AA 患者を対象とした臨床試験では、All BARI AA に含まれる 65 歳以上の被験者が 29 例 (65 歳未満は 1214 例) と少なかった。年齢 (65 歳以上/未満) に基づく部分集団解析の結果、重篤な有害事象、TEAE の発現率は、65 歳以上の集団で 65 歳未満の集団と比較して高かったが、各年齢群の被験者数に大きな偏りがあるため、データの解釈は限定的である (第 2.7.4.5.1.2 項)。

一般的に高齢者は合併症を有している可能性が高く、多剤併用により有害事象発現のリスクが高まることから、添付文書の高齢者の項で、用量に留意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨が注意喚起されている。

その他の内因性要因

性別、人種、体重、及び body mass index の各部分集団間の違いについて、BARI AA PC での 2%以上に認められた TEAE の発現割合を評価した。TEAE の発現割合にいずれの部分集団の影響も認められなかった (第 2.7.4.5.1.3 項)。

現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.11.1.2 外因性要因

地域、全身療法の前治療の各部分集団の違いについて、BARI AA PC での 2%以上に認められた TEAE の発現割合を評価した。ほとんどの TEAE は発現例数が少ない又は部分集団の例数が少ないため、部分集団間の比較は困難であった (第 2.7.4.5.2 項)。

現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.11.2 その他の特別な部分集団

薬物相互作用（第 2.7.4.5.4 項）、妊娠及び授乳時の使用（第 2.7.4.5.5 項）、過量投与（第 2.7.4.5.6 項）、薬物乱用（第 2.7.4.5.7 項）、離脱症状及び反跳現象（第 2.7.4.5.8 項）、自転車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害（第 2.7.4.5.9 項）に関して、AA 患者を対象とした臨床試験で新たな安全性の知見は認められず、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.11.3 日本人集団と全体集団の安全性比較の要約

本申請に含まれる AA 患者を対象とした評価資料 2 試験（Week 36 data cut-off）で、合計 53 例の日本人 AA 患者がいずれかの用量でバリシチニブを投与された。これは 59.7 人年に相当し、このうち 35 例が少なくとも 52 週間バリシチニブを投与された。4 mg を 52 週間以上投与されたのは 21 例、2 mg を 52 週間以上投与されたのは 12 例であった。評価資料 2 試験の長期投与（Week 52 data cut-off）での曝露量は 84.0 人年に相当し、このうち 45 例がバリシチニブを 52 週間以上投与された。4 mg を 52 週間以上投与されたのは 27 例、2 mg を 52 週間以上投与されたのは 16 例であった。

併合解析で、被験者特性について全体集団と日本人集団との間にいくつかの項目で数値的な不均衡が認められたものの、安全性データの解釈に影響するものではなかった。

すべての試験で日本人集団に死亡は認められなかった。日本人集団の被験者数は限られており、解釈に限界はあるものの、併合解析（Week 36 data cut-off 及び Week 52 data cut-off）では、TEAE、高度の TEAE、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況に、全体集団と日本人集団で大きな差はないと考える（第 2.7.4.5.3.2.4 項、第 2.7.4.5.3.3.2 項）。

注目すべき有害事象のうち、代表的な事象である感染症の発現状況に、併合解析（Week 36 data cut-off 及び Week 52 data cut-off）で全体集団と日本人集団で大きな差はなかった。また、日本人集団では MACE、筋肉症状に関連する有害事象、悪性腫瘍、うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象、光線過敏性に関連する有害事象は認められなかった（第 2.7.4.5.3.2.5 項、第 2.7.4.5.3.3.2 項）。

以上、全体集団と日本人集団で、安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められず、日本人に特異的な安全性の懸念はなかった。

2.5.5.11.4 バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の安全性の比較

バリシチニブ 4 mg 群では、一部の事象又は安全性の評価項目でバリシチニブ 2 mg と比較して発現割合又は発現率に差が認められたものの、重篤な有害事象や注目すべき有害事象の発現状況に大きな差はなかった。全体として、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群の安全性プロファイルに大きな差はなく、添付文書を含む医薬品リスク管理計画を通じて管理可能であると考えられる。

2.5.5.11.5 関節リウマチ (RA) 及びアトピー性皮膚炎 (AD) との安全性の比較

AA 患者を対象とした臨床試験で認められた有害事象の発現率は、RA 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験で認められた結果と比較して全体的に低い傾向であり、確立されたバリシチニブの安全性プロファイルと同様であった (既提出申請資料 [RA]、既提出資料 [AD])。AA 患者を対象とした臨床試験結果から、新たに注意が必要な事象は特定されなかった。

2.5.5.12 安全性の結論

以上より、AA 患者を対象とした臨床試験で安全性の懸念は新たに特定されず、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の安全性プロファイルは許容可能なものであった。

- AA 患者での安全性プロファイルは、RA 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験で確立されたバリシチニブの安全性プロファイルと同様であった (第 2.5.5.8 項、第 2.5.5.9 項、第 2.5.5.10 項)。
- 最新のデータカットオフ時点 (20██年██月) までバリシチニブを長期投与した AA 患者で、新たな安全性の懸念は特定されなかった (第 2.5.5.8 項、第 2.5.5.9 項、第 2.5.5.10 項)。
- 全体集団と日本人集団で、安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められず、日本人に特異的な安全性の懸念はなかった (第 2.5.5.11.3 項)。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

AA は、通常、頭部及び体部に出現し、皮膚の癬痕を伴わないことを特徴とする自己免疫疾患である (Olsen 2011)。AA は、頭部 (又はその他の有毛部) に 1 箇所又は複数箇所の輪郭が明確な円形の脱毛斑を生じる通常型として出現する場合もあれば、全頭部 (AT) や頭部に加えて全身 (AU) に拡大する場合もある (Olsen et al.2004)。

脱毛症は重大な感情的、心理社会的苦痛を伴うことが指摘されている (Hunt and McHale 2005)。AA 患者での精神疾患の生涯有病率は 66%~74%であり、うつ病 (抑うつ) の生涯有病率は 39%、全般性不安障害の生涯有病率は 39%~62%との報告がある (Colón et al 1991; Hunt and McHale 2005; Villasante Fricke and Miteva 2015)。

AA 患者における自殺及び自殺念慮の発現率に関する報告はないが、AA 患者 73 例を対象とした試験で約 20%の被験者で自殺念慮が確認され、それは AU の患者で最も高く (3/5 例、60%)、ざ瘡患者 (2.6%)、乾癬患者 (3.2%) での自殺念慮と比較して高値であった (Layegh et al. 2010)。

2.5.6.1.2 現行の治療

世界的に広く認められた AA の治療法はなく、AA に対する標準治療は不十分である。現在 AA 患者に用いられている治療法は、一貫した治療効果を示すわけではない。海外では、一般的にステロイド局所注射療法、ステロイド外用療法、ステロイド内服療法及びミノキシジル外用療法などが AA の治療に用いられているが、広範性の AA の治療に対応できていない (Strazzulla et al 2018)。このため、薬物療法とともにかつらやメイクなどが使用されることが多い。広範性の AA に対する治療法として局所免疫療法が挙げられるものの、医薬品による治療ではなく、安全性に対する配慮が必要である (Pratt et al. 2017)。広範性の AA では、薬物療法で十分な治療効果が得られないことが多く、予後は特に悪い。このため、AA の治療を中止してしまう患者がいる (Pratt et al. 2017)。

日本では、ガイドラインに AA の治療法が示されており、米国と同様にステロイド局所注射療法、局所免疫療法、ステロイド外用治療が推奨されているが、いずれも推奨度 B「行うよう勧める」となっている ([JDA GL])。また、承認された治療薬のうち、日本のガイドラインで固定期の重症の AA に対して推奨されているものはない。

2.5.6.2 ベネフィット

バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg はいずれも、主要評価項目を含む複数の有効性評価項目でプラセボと比較して臨床的に意味のある有効性を示した。バリシチニブ 4 mg は、一貫してバリシチニブ 2 mg よりも高い有効性を示し、効果の発現も早かった。

主要評価時点での AA の症状改善

バリシチニブ 4 mg の投与によって、Week 36 での AA の症状に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

- 頭髪脱毛の改善が認められた。
 - SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合 (第 2.5.4.2.2.1.1 項)
 - PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合 (第 2.5.4.2.2.1.2.1 項)
- 眉毛及び睫毛脱毛の改善が認められた (第 2.5.4.2.2.1.2.3 項)。
 - ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合
 - ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合
- QoL の改善が認められた (第 2.5.4.2.2.3 項)。
 - HADS-A (不安) 又は HADS-D (抑うつ) 総スコアの改善

また、バリシチニブ 2 mg の投与によって、Week 36 での AA の頭髪脱毛について統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

- 頭髪脱毛の改善が認められた。
 - SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合 (第 2.5.4.2.2.1.1 項)
 - PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合 (第 2.5.4.2.2.1.2.1 項)

効果の発現

主要評価時点より早い時点から、バリシチニブの投与で AA の症状に統計学的に有意な改善が認められた。

- SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合
 - 事前に規定したグラフィカルアプローチによる多重性を調整した検定で、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の両試験のバリシチニブ 4 mg 群は、Week 24 以降でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した (第 2.5.4.2.2.1.2.2 項)。
 - 多重性を調整せずに評価した結果、グラフィカルアプローチに含めた評価時点よりも前の時点からプラセボ群と比較して統計学的に有意な効果の発現を示した (図 2.7.3.3-1)。
 - ◇ バリシチニブ 4 mg 群 : JAHO 試験第 III 相部分では Week 8 以降、JAIR 試験では Week 12 以降に認められた。
 - ◇ バリシチニブ 2 mg 群 : JAHO 試験第 III 相部分では Week 24 及び 36、JAIR 試験では Week 16、24 及び 36 に認められた。

効果の持続

Week 52 までのデータで効果の持続を評価した結果、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の投与を Week 36 以降も継続することで、Week 52 での頭髪、眉毛及び睫毛の脱毛は Week 36 と比べて数値的に改善した（第 2.5.4.3 項）。

ベネフィットに関連するエビデンスの強さ

AA に対するバリシチニブの臨床開発では、適切な管理のもと、規制当局の助言及びガイダンスを踏まえた厳密な試験デザインのプラセボ対照国際共同第 III 相臨床試験を 2 試験実施した。JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験は、バリシチニブの AA に対する有効性を綿密に評価することを可能としている。

- 主要評価項目での、バリシチニブ 4 mg 群のプラセボ群に対する差又はバリシチニブ 2 mg 群のプラセボ群に対する差を検出するために十分な検出力を備えた被験者数で実施された。
- バリシチニブ投与で最もベネフィットを得られる患者集団を代表する被験者が組み入れられた。
 - 極めて重症の AA（SALT スコア 95～100）：被験者集団の 50%以上
 - 著しい又は完全な眉毛脱毛（ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上）：被験者集団の約 69%
 - 著しい又は完全な睫毛脱毛（ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上）：被験者集団の約 58%

重症の AA に対するバリシチニブ 4 mg 及び 2 mg の使用を支持するエビデンスが得られた。また、JAHO 試験の第 III 相部分及び JAIR 試験の 2 試験で、バリシチニブ 4 mg 投与での有効性はいずれの有効性評価項目でも一貫してバリシチニブ 2 mg 投与と比較して 10%超高く、用量反応性が示された。

AA に対するバリシチニブの臨床開発に、日本から組み入れられた被験者は限られていたものの、JAHO 試験の第 II 相部分及び JAIR 試験のほとんどの有効性評価項目で、日本人集団の結果と全体集団の結果に一貫性がみられたことから、同様のベネフィットが日本の患者に対しても期待される。

ベネフィットに関連するエビデンスの限界及び不確実性

JAHO 試験及び JAIR 試験の選択、除外基準は、加齢による脱毛及び男性型脱毛症の影響を制限するよう設定したが、これらの要因が被験者のベースライン時の SALT スコアに影響した可能性を排除できない。このため、ベースライン時の SALT スコアは、円形脱毛症の症状だけでなく、すべての脱毛の要因が影響した可能性を否定できない。また、患者の現在の AA の症状が 8 年以上持続している場合、この期間中に毛髪再生が認められていなければ、試験に適格としなかった。このような患者に対するバリシチニブのベネフィットは不明である。

JAHO 試験及び JAIR 試験では SALT スコア 50 以上の AA 患者を対象としたため、SALT スコアが 50 より低い AA 患者に対するバリシチニブの有効性データは得られていない。

2.5.6.3 リスク

AA 患者を対象としたバリシチニブの臨床開発プログラムで実施した安全性の解析では、既に承認されている RA 患者及び AD 患者で特定されているものとは異なる安全性上のリスクは認められていない。AA の治療に対するバリシチニブの総合的なベネフィットーリスク評価で重要なリスクは、感染症である。しかし、バリシチニブの投与で重篤な感染症、治験薬の投与中断又は投与中止に至った感染症が増加するリスクは認められなかった。さらに、AA 患者のリスクは、これまでに RA 患者及び AD 患者で特定されているものの範囲内であり、既に注意喚起を行っている。

AA 患者を対象とした臨床試験でのバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg 群の安全性プロファイルは許容可能なものであった。

リスクに関連するエビデンスの強さ

AA 患者を対象とした臨床試験の安全性データベース (Week 52 のデータカットオフ) には、バリシチニブの投与を受けた 1244 例の AA 患者 (総曝露量 1668.4 人年) が含まれた。このうちバリシチニブを 52 週以上投与された AA 患者は 898 例であった。また、第 III 相試験の有効性評価時点である Week 36 まで、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の 2 用量の有害事象をプラセボと比較検討した。臨床試験では、MACE、VTE 又は ATE の可能性のある事象、及び悪性腫瘍を外部判定委員会で評価した。さらに脂質レベル、血液学的検査、肝機能検査などは厳密にモニタリングした。収集された注目すべき有害事象のデータは、総合的に分析、評価された。

リスクに関連するエビデンスの限界及び不確実性

AA の臨床試験では、同意取得時に 60 歳を超える男性、70 歳を超える女性を組み入れず、治験薬投与による可能性のあるリスクを最小限とするため、妊婦、授乳婦は臨床試験から除外した。また、コントロール不良の重篤な病状が認められた被験者も臨床試験から除外した。これらの集団におけるバリシチニブの安全性評価には限界があると考えられる。

一般的に稀な有害事象を検出するにはより多くの曝露が必要とされるため、現在進行中の試験で、さらに評価を継続する予定である。

リスク管理

AA 患者でも感染症、特に重篤な感染症が主要なリスクであるが、AA 患者を対象としたバリシチニブの臨床開発プログラムで実施した安全性の解析では、既に承認されている RA 患者及び AD 患者で特定されているものとは異なる安全性上のリスクは認められていない。したがって、現行の医薬品リスク管理計画を遂行することで、リスクは十分管理できると考える。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

第 2.5.1 項及び第 2.5.6.1 項で述べたように、AA は外見上の印象を大きく左右する疾患であるため、重大な感情的、心理社会的苦痛を伴い、QoL にも大きく影響する。しかし、世界的に広く認められた AA の治療法はなく、AA に対する標準治療は不十分である。重症の AA では、薬物

療法で十分な治療効果が得られず、予後は特に悪いため、AA の治療を中止してしまう患者がいる。

日本のガイドラインでは、AA の薬物療法としてステロイド局所注射療法、ステロイド外用治療が推奨されている。しかし、重症の AA の有効な治療薬は承認されておらず、重症の AA に対する治療法として推奨されている局所免疫療法は、医薬品による治療ではなく、安全性について配慮が必要である。

バリシチニブは、重症の AA の治療に対するアンメットメディカルニーズにこたえることができる新規作用機序の経口治療薬となり得ると考える。

バリシチニブ投与のベネフィット

臨床的に意味のある AA 症状の改善が認められ、改善は Week 52 でも継続した。

- 2つの第 III 相試験の結果、AA の症状に対してバリシチニブ投与で一貫した臨床的に意味のある改善が認められた。
- AA の症状の改善は、主要評価時点の Week 36 より早い時点から認められた。
- AA の症状の改善を反映して、QoL の改善が認められた。
- バリシチニブ投与による AA の症状の改善は Week 36 を超えて Week 52 でも継続した。
- バリシチニブ投与による Week 36 での AA の症状の改善は、いずれの人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性による部分集団でも一貫して認められた。

バリシチニブ投与のリスク

AA 患者では、既に承認されている RA 患者及び AD 患者で特定されているものとは異なる安全性上のリスクは認められていない。また、AA 患者への長期投与でも RA 患者及び AD 患者で特定されているものとは異なる安全性上のリスクは認められていない。

- AA 患者を対象とした臨床試験に基づくバリシチニブの安全性プロファイルは、RA 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験で確立されたバリシチニブの安全性プロファイルと一貫しており、新たな安全性の知見は認められなかった。
- 最新のデータカットオフ時点 (20██年██月) までバリシチニブを長期投与した AA 患者で新たな安全性の懸念は特定されなかった。
- AA 患者でも、主要なリスクとして感染症が特定されたが、管理可能なものであり、既に添付文書でも注意喚起されている。
- その他、RA 患者及び AD 患者で特定されている主要なリスクのいくつかは、AA 患者でも認められたが、既に添付文書で注意喚起されている。
- 上記 AA 患者におけるバリシチニブのリスクは、現行の医薬品リスク管理計画を遂行することで十分管理できると考える。

以上、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の投与は、重症の AA 患者の治療に対して、良好なベネフィットリスクプロファイルを有すると考える。臨床試験で有効性及び安全性が確認された新規の作用機序を有する経口治療薬として、重症の AA 患者にとって重要な治療選択肢になりうると考える。

2.5.7 参考文献

参考文献	文献添付の有無
Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, et al. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis, <i>J Am Acad Dermatol</i> , 2010;62: 177-188. [PMID: 20115945]	有
[AAD] American Academy of Dermatology. Hair loss types: Alopecia areata diagnosis and treatment. Available at: https://www.aad.org/public/diseases/hair-loss/types/alopecia/treatment . Accessed July 1, 2021.	無
Bretz F, Posch M, Glimm E, et al. Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. <i>Biom J</i> . 2011;53(6):894-913.	有
Christoph T, Müller-Röver S, Audring H, et al. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. <i>Br J Dermatol</i> . 2000;142(5):862-873. [PMID: 10809841]	有
Colón EA, Popkin MK, Callies AL, et al. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in patients with alopecia areata. <i>Compr Psychiatry</i> . 1991;32(3):245-251.	有
[EMA] European Medicines Association. Guidance on the management of clinical trials during the covid-19 (coronavirus) pandemic. Version 4. Published February 04, 2021. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf . Accessed July 1, 2021.	無
[FDA] United States Food and Drug Administration. Guidance for industry, investigators, and institutional review boards. Conduct of clinical trials of medical products during COVID-19 public health emergency. Available at: https://www.fda.gov/media/136238/download . Published March 2020. Accessed July 1, 2021.	無
Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. <i>N Engl J Med</i> . 2012;366(16):1515-1525.	有
Goh C, Finkel M, Christos PJ, et al. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2006;20(9):1055-1060. [PMID: 16987257]	有
Harel S, Higgins CA, Cerise JE, et al. Pharmacologic inhibition of JAK-STAT signaling promotes hair growth. <i>Sci Adv</i> . 2015;1(9):e1500973. [PMID: 26601320]	有
Hordinsky MK. Overview of alopecia areata. <i>J Invest Dermatol Symp Proc</i> . 2013;16(1):S13- S15. [DOI: 10.1038/jidsymp.2013.4]	有
Hordinsky M, Donati A. Alopecia areata: an evidence-based treatment update. <i>Am J Clin Dermatol</i> . 2014;15(3):231-246.	有
Hordinsky M, Junqueira AL. Alopecia areata update. <i>Semin Cutan Med Surg</i> . 2015;34(2):72-75.	有
Hunt N, McHale S. The psychological impact of alopecia. <i>BMJ</i> . 2005;331(7522):951-953.	有
Islam N, Leung PS, Huntley AC, et al. The autoimmune basis of alopecia areata: a comprehensive review. <i>Autoimmun Rev</i> . 2015;14(2):81-89.	有
Jabbari A, Dai Z, Xing L, et al. Reversal of alopecia areata following treatment with the JAK1/2 inhibitor baricitinib. <i>EBioMedicine</i> . 2015;2(4):351-355.	有
Jabbari A, Sansaricq F, Cerise J, et al. An open-label pilot study to evaluate the efficacy of tofacitinib in moderate to severe patch-type alopecia areata, totalis, and universalis. <i>J Invest Dermatol</i> . 2018;138(7):1539-1545.	有
Janković S, Perić J, Maksimović N, et al. Quality of life in patients with alopecia areata: a hospital-based cross-sectional study. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2016;30(5):840-846.	有
Karimkhani C, Boyers LN, Naghavi M, et al. The global burden of disease associated with alopecia areata. <i>Br J Dermatol</i> . 2015;172(5):1424-1426.	有
Layegh P, Arshadi HR, Shahriari S, et al. A comparative study on the prevalence of depression and suicidal ideation in dermatology patients suffering from psoriasis, acne, alopecia areata and vitiligo. <i>Iran J Dermatol</i> . 2010;13:106-111.	有
Liu LY, Craiglow BG, Dai F, et al. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: a study of 90 patients. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2017;76(1):22-28.	有

参考文献	文献添付の有無
Liu LY, King BA, Craiglow BG. Health-related quality of life (HRQoL) among patients with alopecia areata (AA): a systematic review. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2016;75(4):806-812.e3.	有
Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, et al. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. <i>JCI Insight</i> . 2016;1(15):e89790.	有
MacLean KJ, Tidman MJ. Alopecia areata: more than skin deep. <i>Practitioner</i> . 2013;257(1764):29-32, 3. Review. [PMID:24383154]	有
Muller SA, Winkelmann RK. Alopecia areata: an evaluation of 736 patients. <i>Arch Dermatol</i> . 1963;88:290-7. [PMID: 14043621]	有
Olsen E, Hordinsky M, McDonald-Hull S, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. National Alopecia Areata Foundation. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 1999;40(2 Pt 1):242-246.	有
Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines – Part II. National Alopecia Areata Foundation. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2004;51(3):440-447.	有
Olsen EA. Investigative guidelines for alopecia areata. <i>Dermatol Ther</i> . 2011;24(3):311-319.	有
Paus R, Nickoloff BJ, Ito T. A ‘hairy’ privilege. <i>Trends Immunol</i> . 2005;26(1):32-40.	有
Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG, et al. Alopecia areata. <i>Nat Rev Dis Primers</i> . 2017;3:17011.	有
Rencz F, Gulácsi L, Péntek M, et al. Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. <i>Br J Dermatol</i> . 2016;175(3):561-571.	有
Safavi K. Prevalence of alopecia areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey. <i>Arch Dermatol</i> . 1992 May;128(5):702.	有
Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, et al. Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2018 Jan;78(1):15-24.	有
Suárez-Fariñas M, Ungar B, Noda S, et al. Alopecia areata profiling shows TH1, TH2, and IL-23 cytokine activation without parallel TH17/TH22 skewing. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2015;136(5):1277-1287. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.032. Epub 2015 Aug 24. [PMID: 26316095]	有
Tan E, Tay YK, Goh CL, et al. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore--a study of 219 Asians. <i>Int J Dermatol</i> . 2002;41(11):748-753. [PMID: 12452996]	有
Villasante Fricke AC, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. <i>Clin Cosmet Investig Dermatol</i> . 2015;8:397-403.	有
Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott K, et al. Alopecia areata. <i>Int J Dermatol</i> . 2007;46(2):121-131.	有
Wyrwich KW, Kitchen H, Knight S, et al. The Alopecia Areata Investigator Global Assessment scale: a measure for evaluating clinically meaningful success in clinical trials. <i>Br J Dermatol</i> . 2020a;183(4):702-709.	有
Wyrwich KW, Kitchen H, Knight S, et al. Development of the Scalp Hair Assessment PRO™ measure for alopecia areata. <i>Br J Dermatol</i> . 2020b;183(6):1065-1072.	有
Wyrwich KW, Kitchen H, Knight S, et al. Development of clinician-reported outcome (ClinRO) and patient-reported outcome (PRO) measures for eyebrow, eyelash and nail assessment in alopecia areata. <i>Am J Clin Dermatol</i> . 2020c;21(5):725-732.	有
Xing L, Dai Z, Jabbari A, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. <i>Nat Med</i> . 2014;20(9):1043-1049.	有
[JDA GL] 日本皮膚科学会円形脱毛症ガイドライン作成委員会. 日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン 2017年版. Available at: https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/AA_GL2017.pdf . Accessed July 1, 2021.	無
Alabdulkareem AS, Abahussein AA, Okoro A. Severe alopecia areata treated with systemic corticosteroids. <i>Int J Dermatol</i> . 1998;37(8):622-624.	有
Ferrando J, Grimalt R. Partial response of severe alopecia areata to cyclosporine A. <i>Dermatology</i> . 1999;199(1):67-69.	有

参考文献	文献添付の有無
<p>Kim BJ, Min SU, Park KY, et al. Combination therapy of cyclosporine and methylprednisolone on severe alopecia areata. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2008;19(4):216-220. Available at: https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/09546630701846095?needAccess=true. Accessed April 25, 2022.</p>	無
<p>King BA, Mesinkovska NA, Craiglow B, et al. Development of the alopecia areata scale for clinical use: Results of an academic-industry collaborative effort. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2022;86(2):359-364. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962221023872/pdf?md5=b3dac387856bb83e374deff87475d8b9&pid=1-s2.0-S0190962221023872-main.pdf. Accessed April 25, 2022.</p>	無
<p>Strober BE, Menon K, McMichael A, et al. Alefacept for severe alopecia areata: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Arch Dermatol.</i> 2009;145(11):1262-1266. Available at: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/articlepdf/712276/dst90023_1262_1266.pdf&hl=ja&sa=T&oi=ucasa&ct=ufr&ei=VDZZYvmFA8mUywTMkLbABQ&scisig=AAGBfm0AaQHxNvvMGnv-IsjwIvK3M74ACA. Accessed April 25, 2022.</p>	無