

審議結果報告書

令和 5 年 6 月 1 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 リットフーロカプセル50mg
〔一 般 名〕 リトレシチニブトシル酸塩
〔申 請 者 名〕 ファイザー株式会社
〔申請年月日〕 令和 4 年 8 月 25 日

〔審 議 結 果〕

令和 5 年 5 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

〔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。

審査報告書

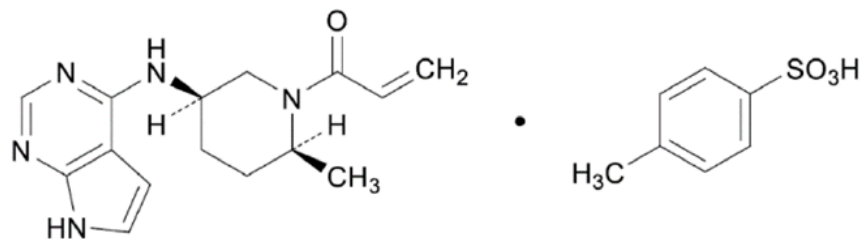
令和5年5月17日

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] リットフーロカプセル 50 mg
[一 般 名] リトレシチニブトシル酸塩
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和4年8月25日
[剤形・含量] 1カプセル中にリトレシチニブトシル酸塩 80.128 mg（リトレシチニブとして 50 mg）を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式：C₁₅H₁₉N₅O・C₇H₈O₃S

分子量：457.55

化学名：

（日 本 名） 1-[(2*S*,5*R*)-2-メチル-5-[(7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン ー(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)

（英 名） 1-[(2*S*,5*R*)-2-Methyl-5-[(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl]prop-2-en-1-one mono(4-methylbenzenesulfonate)

[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、重篤な感染症、悪性腫瘍等の重篤な副作用が発現する可能性があることから、本剤の臨床使用にあたっては既存の経口ヤヌスキナーゼ阻害薬と同様の十分な安全対策を講じる必要があり、使用実態下における本剤の安全性等について、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]

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]

通常、成人及び12歳以上の小児には、リトレンチニブとして50 mgを1日1回経口投与する。

[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。

審査報告 (1)

令和 5 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〕 リットフーロカプセル 50 mg
〔一 般 名〕 リトレシチニブトシル酸塩
〔申 請 者〕 ファイザー株式会社
〔申請年月日〕 令和 4 年 8 月 25 日
〔剤形・含量〕 1 カプセル中にリトレシチニブトシル酸塩 80.128 mg (リトレシチニブとして 50 mg) を含有するカプセル剤

〔申請時の効能・効果〕 全身治療の対象となる円形脱毛症 (全頭型及び汎発型を含む)

〔申請時の用法・用量〕 通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレシチニブとして 50 mg を 1 日 1 回 経口投与する。

〔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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	4
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	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
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	29
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	37
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	76
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	76
10. その他	77

〔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

「リットフーロカプセル 50 mg」の有効成分であるリトレチニブトシル酸塩は、米国ファイザー社により創製された、ヤヌスキナーゼ (JAK) の 1 つである JAK3 及び TEC ファミリーキナーゼの ATP 結合部位に存在するシステイン残基と共有結合する低分子化合物であり、この共有結合によりこれらの酵素を不可逆的に阻害する。

円形脱毛症 (AA) は、毛包組織に対する自己免疫疾患と考えられており、非瘢痕性脱毛を特徴とし、主として類円系の脱毛斑を後天的に生じる疾患である。脱毛症状は頭部だけでなく、眉毛、睫毛等の毛髪が存在するあらゆる部位に発生する。AA の臨床的分類は、頭部の脱毛斑の数及び範囲から、脱毛斑が単発である単発型、脱毛斑が複数存在する多発型、脱毛巣が全頭部に拡大した全頭型、頭髪の生え際が帯状に脱毛する蛇行型に分類され、脱毛が全身に拡大したものは汎発型とされる (国内診療ガイドライン)。海外の疫学調査では、AA は年齢を問わずに発症し、患者の 40.2% が 20 歳までに、82.6~88.0% が 40 歳までに発症すると報告されている (Clin Cosmet Investig Dermatol 2015; 8: 397-403)。本邦における AA の有病率は、2007~2008 年に全国 170 施設で日本皮膚科学会が実施した皮膚科受診患者の疾患の頻度調査では 2.45% (J Dermatol 2011; 38: 310-20)、2012~2019 年の JMDC データベースを用いた研究では 0.16~0.27% と報告されている。

AA に対する治療は、病型、重症度、年齢等を考慮して実施され、国内診療ガイドラインでは、対症療法としてステロイド局所注射、ステロイド外用及び局所免疫療法が勧められており、2022 年 6 月には JAK 阻害薬のバリシチニブが円形脱毛症 (ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る) の効能・効果で承認され、成人 AA 患者に対する治療選択肢に追加された。

AA の発症には CD8 陽性 T 細胞、NK 細胞及びマスト細胞が関与すると考えられており (Nat Med 2014; 20: 989-90、J Invest Dermatol 2008; 128: 1196-206、Plos One 2014; 9: e94260)、これら細胞の分化及び機能は JAK3 及び TEC ファミリーキナーゼにより制御されることが知られている (J Immunol 2006; 176: 1571-81、J Biol Chem 2012; 287: 23769-78、J Exp Med 1997; 185: 197-206 等)。本剤は、JAK3 及び TEC ファミリーキナーゼを阻害する薬剤であることから、AA への治療効果を期待して、本剤の開発が進められた。

本剤の臨床開発は 2014 年 12 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。海外において、20 年 月現在、本剤は米国及び欧州で審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色~淡紅色の固体であり、性状、溶解性、解離定数、分配係数、吸湿性、熱分析 (示差走査熱量分析、熱重量分析)、旋光度及び結晶多形 (粉末 X 線回折) について検討されている。

原薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -、 ^{15}N -NMR)、質量スペクトル、単結晶 X 線構造解析及び粉末 X 線回折により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- ・ 重要品質特性の特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく重要工程パラメータの特定

表 1 品質管理戦略（原薬）の概要

重要品質特性	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
原薬重合体	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
水分	規格及び試験方法
強熱残分	規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、■工程及び■工程が設定されている。また、重要中間体として、■及び 1-{(2*S*,5*R*)-2-メチル-5-[(7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン ー(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)（精製前の原薬）が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験〔IR、■クロマトグラフィー、トシル酸（HPLC）〕、純度試験〔類縁物質（HPLC）、原薬重合体（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、水分、強熱残分、■及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 主な安定性試験（原薬）

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）	■ カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH	+ 高密度ポリエチレンドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレンドラムで室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 80.128 mg（リトレンチニブとして 50 mg）を含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、結晶セルロース、乳糖水和物、クロスポビドン及びグリセリン脂肪酸エステルが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は[]、[]、[]、[]、[]、包装及び包装・表示・試験・保管からなる工程により製造される。なお、[]工程が重要工程とされている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- ・ 重要品質特性の特定
- ・ 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの特定

表 3 品質管理戦略（製剤）の概要

重要品質特性	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状（外観）	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、紫外可視吸収スペクトル）、純度試験〔分解生成物（HPLC）〕、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（紫外可視吸光度測定法）、水分活性及び定量法（HPLC）が設定されている。なお、審査の過程において、水分活性が設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 主な安定性試験（製剤）

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	両面アルミニウム ブリスター包装	24 カ月
	実生産 3 ロット	■℃	■%RH		■カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、両面アルミニウムブリスター（ポリアミド、アルミニウム箔及びポリ塩化ビニルから成る 3 層の容器フィルム/ヒートシールでコーティングしたアルミニウム箔の蓋フィルム）に包装し、室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、理論上で生成の可能性があるニトロソアミン化合物である *不純物A は、原薬及び製剤の不純物及び分解生成物として認められていない。

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

効力を裏付ける試験として、各種キナーゼに対する阻害作用・占有率、STAT リン酸化に対する作用、STAT リン酸化以外の各種シグナル伝達に対する作用、各種モデル動物に対する作用を検討した試験等

の成績が提出された。副次的薬理試験として、各種酵素及び受容体等に対する作用を検討した試験の成績が提出された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響を検討した試験の成績が提出された。

なお、薬理試験ではリトレンチニブとして本薬のほか、フリー体及びマロン酸塩が用いられた。本項では、いずれについてもリトレンチニブと表記し、リトレンチニブとしての用量を記載する。また、薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 各種キナーゼに対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.1～4）

組換えヒト JAK 及び TEC ファミリーを用いたアッセイにおいて、リトレンチニブ及び主要な代謝物である M2（システイン抱合体）（4.3.2 項参照）の JAK ファミリー（JAK1、JAK2、JAK3、TYK2）及び TEC ファミリー（BMX、BTK、ITK、TEC、TXK）のキナーゼ活性に対する IC₅₀ は表 5 のとおりであった。

表 5 JAK 及び TEC ファミリーに対するリトレンチニブ及び M2 の阻害活性（IC₅₀ : nmol/L）

JAK ファミリー			TEC ファミリー		
キナーゼ	リトレンチニブ	M2	キナーゼ	リトレンチニブ	M2
JAK1	>9,710	>9,890	BMX	606	>10,000
JAK2	>10,000	>10,000	BTK	608	>10,000
JAK3	33.1	>10,000	ITK	8,510	>10,000
TYK2	>10,000	>10,000	TEC	592	>10,000
1 mmol/L ATP 存在下			TXK	194	>10,000

また、TR-FRET 法を用いた JAK3 及び各種キナーゼ（BTK、BLK、BMX、ITK、TEC、TXK、SLK、FGR、FLT3）に対する阻害作用の検討の結果、リトレンチニブは、JAK3、JAK3 と同様の部位（ATP 結合ポケットの H10 の位置〔JAK3 の C909 に相当〕）にシステインを有する TEC ファミリーキナーゼ（BTK、BMX、ITK、TEC 及び TXK）及び BLK に共有結合し、これらキナーゼを不可逆的に阻害することが示唆された。一方、ATP 結合ポケットの別の部位にシステインを有するキナーゼ（SLK、FGR 及び FLT3）では、不可逆的な阻害作用は認められなかった。

3.1.2 各種キナーゼに対する占有率（CTD 4.2.1.1.15）

ヒト PBMC を用いて、リトレンチニブによる JAK3 及び TEC ファミリーキナーゼに対する占有率が検討され、JAK3 及び TEC ファミリーキナーゼ（BTK、BMX、ITK、RLK、TEC）の 50%を占有する濃度は、それぞれ 73 nmol/L 及び 58～176 nmol/L であった。

3.1.3 STAT リン酸化に対する作用（CTD 4.2.1.1.6～8、4.2.1.1.14、4.2.1.1.16）

ヒトの細胞及び全血、並びにラット及びイヌの全血における各種刺激による STAT のリン酸化に対するリトレンチニブの IC₅₀ は表 6 及び表 7 のとおりであった。

表 6 リトレスチニブの STAT リン酸化阻害活性 (ヒトの細胞及び全血)

関与する JAK	刺激 ^{a)}	リン酸化 STAT	用いられた細胞等	IC ₅₀ (nmol/L)
JAK1/TYK2	IFN α	STAT3	PBMC	12,100
			全血	>60,000
	IL-10		PBMC	>60,000
			全血	>60,000
	IL-22		角化細胞（初代培養）	>20,000
			腸管上皮細胞（初代培養）	>20,000
JAK1/JAK2/TYK2	IL-27		PBMC	17,800
			全血	>60,000
	IL-6	STAT1/3	全血（検出対象：T 細胞）	>20,000
		STAT3	巨核球前駆細胞	>20,000
	IL-13	STAT6	全血（検出対象：B 細胞）	>20,000
			全血（検出対象：単球）	>20,000
	IL-31	STAT3	HT-29 [結腸腺癌細胞]	>20,000
			THP-1 [単球細胞]	4,400
JAK1/JAK2	IFN γ	STAT1	全血	>20,000
JAK1/JAK3	IL-15	STAT5	PBMC	51.7
			全血	198
	IL-21	STAT3	全血	362
			全血（検出対象：B 細胞）	1,000
	IL-4	STAT6	全血（検出対象：T 細胞）	226
			全血（検出対象：単球）	>20,000
			HT-29 [結腸腺癌細胞]	>20,000
JAK2/TYK2	IL-23	STAT3	全血	>20,000
	IL-12	STAT4	全血	>20,000
JAK2/JAK2	EPO	STAT5	CD34 陽性細胞	>20,000
			全血 + CD34 陽性細胞	>20,000
	TPO		巨核球前駆細胞	>20,000

a) IFN α : 6,000 U/mL (PBMC は 5,000 U/mL)、IL-10: 30 ng/mL (PBMC は 15 ng/mL)、IL-22: 100 ng/mL、IL-27: 1,200 ng/mL (PBMC は 200 ng/mL)、IL-6: 100 ng/mL、IL-13: 1 ng/mL、IL-31: 1 μ g/mL、IFN γ : 500 ng/mL、IL-15: 30 ng/mL (PBMC は 41 ng/mL)、IL-21: 50 ng/mL、IL-4: 0.3 ng/mL、IL-23: 100 ng/mL、IL-12: 5 ng/mL、EPO: 2 U/mL、TPO: 100 ng/mL

表 7 リトレスチニブの STAT リン酸化阻害活性 (ラット及びビズの全血)

関与する JAK	刺激 (50 ng/mL)	リン酸化 STAT	動物種	IC ₅₀ (nmol/L)
JAK1/JAK3	IL-15	STAT5	ラット	137
			イヌ	170
	IL-21	STAT3	ラット	302
			イヌ	212

3.1.4 STAT リン酸化以外の各種シグナル伝達に対する作用 (CTD 4.2.1.1.9~13)

ヒト細胞における各種刺激による STAT リン酸化以外の各種シグナル伝達経路に対するリトレスチニブの IC₅₀ は表 8 のとおりであった。

表 8 ヒト細胞における STAT リン酸化以外の各種シグナル伝達に対するリトレスチニブの阻害活性

関与する JAK・TEC (関与するサイトカイン)	刺激	検討された反応	用いられた細胞等	IC ₅₀ (nmol/L)
JAK1/TYK2 (IL-10)	LPS ^{a)}	IL-1β 産生抑制	単球由来マクロファージ	>15,000
		IL-6 産生抑制		
		TNFα 産生抑制		
JAK1/JAK2/TYK2 (IL-27)	TNFα ^{b)} 又は IL-1β ^{b)}	IL-8 mRNA 発現抑制	IL-27 処理マクロファージ	>20,000
		SOCS1 mRNA 発現誘導		
		PD-L1 発現誘導		
JAK1/JAK2/JAK3/ TYK2/ITK	IL-2、IL-12、抗 IL-4・ 抗 CD3・抗 CD28 抗体 ^{c)}	IFNγ 産生 (Th1 細胞への分化)	CD4 陽性 T 細胞	34~49
JAK1/JAK3/TYK2	IL-2、IL-4、IL-10、 抗 IFNγ 抗体 ^{d)}	IL-5 産生 (Th2 細胞への分化)		17.1
		IL-13 産生 (Th2 細胞への分化)		24.1
JAK1/JAK2/TYK2	IL-6、IL-23、IL-1β、 TGFβ1、抗 CD28 抗体 ^{e)}	IL-17A 産生 (Th17 細胞への分化)		211~278
JAK1/JAK3	IL-21、CD40 リガンド ^{f)}	IgG 産生	CD19 陽性 B 細胞	86
BTK	抗 IgD 抗体 ^{g)}	CD69 発現誘導	全血由来白血球 (検出対象：CD19 陽性 B 細胞)	344
ITK	抗 CD3・抗 CD28・ 抗 CD2 抗体		CD4 陽性 T 細胞	380
	K562 [白血球細胞]	CD107a 細胞膜表出	PBMC	509
		IFNγ 産生	(検出対象：NK 細胞)	188
	抗 CD3・抗 CD28 抗体	CD107a 細胞膜表出	PBMC	210
		IFNγ 産生	(検出対象：CD8 陽性 T 細胞)	188

a) 20 ng/mL、b) 10 ng/mL、c) IL-2 : 10 ng/mL、IL-12 : 5 ng/mL、抗 IL-4 抗体 : 5 ng/mL、抗 CD3 抗体 : 10 µg/mL、抗 CD28 抗体 : 0.1 µg/mL、
d) IL-2 及び IL-4 : 5 ng/mL、IL-10 : 500 ng/mL、anti-IFNγ : 1,000 ng/mL、e) IL-6 及び IL-23 : 25 ng/mL、IL-1β : 12.5 ng/mL、TGFβ1 :
5 ng/mL、抗 CD28 抗体 : 1 µg/mL、f) IL-21 : 100 ng/mL、CD40 リガンド : 1 µg/mL、g) 20 µg/ml

3.1.5 モデル動物に対する作用

3.1.5.1 ラットアジュバント誘発関節炎モデルに対する作用 (CTD 4.2.1.1.18)

雌性ラットに、完全フロイントアジュバンドの皮内投与（尾部付根）により炎症を誘発し、プレチスモグラフィで後肢の関節炎発症を確認した後、溶媒又はリトレスチニブ 0.1~80 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間経口投与したとき、3 mg/kg 以上の用量で後肢容積の減少が認められた。

3.1.5.2 マウス炎症性腸疾患モデルに対する作用 (CTD 4.2.1.1.19)

雌性マウスに、DSS（飲用水の代わりに 3%水溶液を Day 0~7 に提供）又は TNBS（2 mg を Day 0 に直腸内投与）による腸炎誘発と同時に、溶媒又はリトレスチニブ 10 mg/kg を 1 日 2 回 6 又は 11 日間経口投与した結果、DSS 及び TNBS のいずれの腸炎誘発動物においても溶媒群と比較してリトレスチニブ群で疾患活動性¹⁾及び体重減少に対する抑制傾向が認められた。

3.1.5.3 マウス多発性硬化症モデルに対する作用 (CTD 4.2.1.1.21)

雌性マウスに、EAE の発症誘導²⁾と同時に、溶媒又はリトレスチニブ 20 若しくは 60 mg/kg を 1 日 2 回 29 日間経口投与した結果、溶媒群と比較してリトレスチニブ 20 及び 60 mg/kg 群では EAE の発症が 2.5 日及び 13.5 日遅延し、用量依存的に重症度スコア（平均最高 EAE スコア³⁾、終了時平均 EAE スコア）

¹⁾ DSS 投与時：便潜血の有無、便の硬さ、体重減少を 1~4 のスコアで評価、TNBS 投与時：大腸の炎症、糞便量、体重減少を 1~4 のスコアで評価

²⁾ ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質ペプチドを皮下注射し、その後、百日咳毒素を腹腔内投与することにより作製された。

³⁾ 各スコアの代表的な所見は次のとおり。0：運動機能に明らかな変化なし、0.5：尾の先端の脱力、1：尾の脱力、2：尾の脱力及び後肢が弱ることによる歩行のふらつき、3：尾の脱力及び後肢の完全麻痺又は前肢 1 本と後肢 1 本の麻痺による尾の脱力、4：後肢の完全麻痺と前肢の部分的麻痺、5：前後肢の完全麻痺及びマウスの体は檻の中で動かない状態

は低値を示した。また、別試験として EAE 発症日（EAE スコア 0.5 以上）から、溶媒又はリトレンチニブ 30 若しくは 100 mg/kg を 1 日 2 回 14 日間投与した結果、用量依存的に重症度スコアは低値を示した。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種酵素及び受容体等に対する作用（CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.2.1～3）

12 種類の酵素、35 種類の受容体、5 種類のトランスポーター及び 10 種類のイオンチャネルに対する作用の検討において、リトレンチニブ（10 $\mu\text{mol/L}$ ）により 50%以上の結合又は活性阻害作用が認められたものは Abl キナーゼ、EGFR キナーゼ及び VEGFR2 キナーゼであり、その IC_{50} はそれぞれ、2.8、2.2 及び 1.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。追加で実施された Abl キナーゼのパネルアッセイ及び VEGFR2 の細胞アッセイにおける IC_{50} はいずれも 30 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。また、JAK3 の ATP 結合ポケットと同様の位置にシステインを有する 10 種のキナーゼに対して、1 mmol/L ATP 存在下でリトレンチニブの阻害活性を検討した結果、表 5 の 5 つの TEC ファミリーキナーゼ以外では、BLK 及び HER4 に対する IC_{50} はそれぞれ 19.9 及び 25.2 $\mu\text{mol/L}$ 、EGFR、HER2 及び MAP2K7 に対する IC_{50} はいずれも 50 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 9 のとおりであった。

表 9 安全性薬理試験の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	用量 (投与経路)	所見	CTD
中枢 神経系	Wister Han ラット (雄各群 6 例)	FOB、体温、自発運動量 (無麻酔下)	75、175、400 mg/kg (経口)	影響なし	4.2.1.3.3
呼吸系		呼吸数、1 回換気量、 分時換気量（無麻酔下）		400：投与後 240 分時点の呼吸 数が約 30%増加	
心血管系	hERG 導入 HEK293 細胞	hERG 電流	30、100、300 $\mu\text{mol/L}$	100：16.5%阻害 300：31.0%阻害	4.2.1.3.2
	ビーグル犬 (雄 3 例)	心電図、血圧、心拍数、 一般状態（無麻酔下）	3、15、45 mg/kg (経口)	45：投与後 0.5～3.5 時間に心拍 数増加（15 bpm）及び QT 間隔 短縮（11 msec）	4.2.1.3.6

3.R 機構における審査の概略

申請者は、AA に対するリトレンチニブの作用機序について、以下のように説明している。

JAK3 は、普遍的に発現している JAK ファミリーに属する他のキナーゼ（JAK1、JAK2 及び TYK2）とは異なり、主に免疫細胞に発現し、共通 γ 鎖サイトカインである IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 及び IL-21 のシグナル伝達を介してリンパ球細胞の分化・増殖等に重要な役割を果たしている。また、BTK や ITK 等の TEC ファミリーキナーゼも免疫細胞に発現しており、T 細胞や B 細胞のシグナル伝達、NK 細胞の活性化に重要な役割を果たしている（J Immunol 2006; 176: 1571-81、J Biol Chem 2012; 287: 23769-78）。

AA の複雑な病態生理は完全には解明されていないが、AA の発症には、CD8 陽性 T 細胞、NK 細胞及びマスト細胞が関与していると考えられており（Nat Med 2014; 20: 989-90、J Invest Dermatol 2008; 128: 1196-206、Plos One 2014; 9: e94260）、マウス AA モデルでは IL-2 や IL-15 の阻害により AA の進行が遅延すること（Nat Med 2014; 20: 1043-9）、及び AA 患者における IL-15 の血清中濃度が AA の重症度と相関すること（Int J Trichology 2019; 11: 26-30、Egypt J Dermatology Venerology 2022; 42: 34-9）が報告されている。

リトレンチニブは、各種キナーゼアッセイ及び細胞アッセイにおいて、JAK3 及び TEC ファミリーキ

ナーゼ活性並びにこれらのキナーゼを介したシグナル伝達を阻害することが示された（3.1.1、3.1.3 及び 3.1.4 項参照）。また、リトレスチニブは、ITK を含む TEC ファミリーキナーゼの阻害によると考えられる NK 細胞及び CD8 陽性 T 細胞の溶解活性に対する阻害作用も報告されている（ACS Chem Biol 2019; 14: 1235-42）。さらに、複数の炎症モデル動物を用いた試験では、リトレスチニブ投与により炎症の抑制傾向が認められ（3.1.5 項参照）、AA モデルマウスでは、リトレスチニブによる AA の発症抑制及び改善効果が報告されている（JCI Insight 2021; 6: e142205）。以上より、リトレスチニブの JAK3 及び TEC ファミリーに対するキナーゼ阻害作用を介して、AA の発症抑制及び改善効果が期待できる可能性は示されていると考えている。

機構は、提出された資料よりリトレスチニブの薬理作用は示されており、AA に対する効果は期待できると判断した。ただし、リトレスチニブの作用機序からリンパ球数の減少が想定されること、毒性試験において赤血球パラメータやリンパ球数への影響が認められていること（5.2 項参照）から、造血系及び免疫系への影響については注意が必要であると考え（安全性については、7.R.3 項参照）。なお、安全性薬理試験で認められた心拍数及び QT 間隔への影響については、毒性試験における所見も含め、5.R.1.4 項で検討する。

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

吸収、分布、代謝、排泄に関する資料として、マウス、ラット及びイヌにおける経口又は静脈内投与時の試験成績が提出された。リトレスチニブ濃度（血漿中〔定量下限：1.0 ng/mL 又は 2.5 ng/mL〕、乳汁中〔定量下限：1.0 ng/mL〕、脳組織中〔定量下限：15.0 ng/mL〕）及び主要な代謝物（M2）濃度（定量下限：血漿中〔1.0 ng/mL〕）は LC-MS/MS により、試料中の放射能濃度は定量的全身オートラジオグラフィ法により測定された。なお、これらの試験ではリトレスチニブとして本薬のほか、フリー体及びマロン酸塩が用いられた。本項では、いずれについてもリトレスチニブと表記し、リトレスチニブとしての用量を記載する。また、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.1~3）

マウス、ラット及びイヌにリトレスチニブを単回経口又は静脈内投与したときのリトレスチニブの薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10 単回投与時のリトレスチニブの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路 ^{a)}	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	t _{1/2} (h)	F (%)
マウス	静脈内	3	雄 3	—	1.12±0.13	—	45.2±5.8	0.84±0.33	1.25±0.52	—
	経口	30	雄 3	10.2±2.3	6.91±2.42	0.25 [0.25, 0.25]	—	—	1.25±0.29	61.3±21.6
ラット	静脈内	0.71	雄 2	—	0.157, 0.191	—	62.0, 75.4	1.41, 1.41	0.30, 0.36	—
	経口	3	雄 2	0.122, 0.224	0.359, 0.533	0.50, 0.50	—	—	0.89, 0.97	48.8, 72.5
イヌ	静脈内	1	雄 2	—	1.20, 1.29	—	12.9, 13.9	1.00, 1.14	1.02, 1.18	—
	経口	3	雄 2	2.39, 2.45	3.84, 4.36	0.25, 0.25	—	—	0.94, 0.99	102, 116

平均値±標準偏差（2 例の場合は個別値）、t_{max}：中央値〔範囲〕（2 例の場合は個別値）、—：該当なし又は算出なし

a) 静脈内投与は非絶食下、経口投与はラット（投与 4 時間後摂食）を除き絶食下で投与された。

4.1.2 反復投与試験（CTD 4.2.2.2.4、4.2.3.2.2、4.2.3.2.7）

ラット及びイヌにリトレシチニブを反復経口投与したときのリトレシチニブの薬物動態パラメータは表 11 のとおりであり、リトレシチニブの曝露量について、いずれの動物種においても明らかな性差及び蓄積性は認められなかった。検討された用量範囲で、イヌでは概ね用量に比例した C_{max} 及び AUC_{0-24h} の増加が認められた一方、ラットでは C_{max} は 175 mg/kg まで概ね用量に比例した増加が、175 mg/kg 超では用量比を下回る増加が、 AUC_{0-24h} は用量比をわずかに上回る増加が認められた。また、ラットにリトレシチニブ 200 mg/kg/日を 1 週間反復経口投与した試験において、主要な代謝物である M2（4.3.2 項参照）の曝露量に明らかな性差は認められなかった。

表 11 反復経口投与時のリトレシチニブ及び M2 の薬物動態パラメータ

動物種	投与期間	測定対象	例数	測定時点	投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (µg/mL)		AUC_{0-24h} (µg·h/mL)		t_{max} (h)	
						雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	1 週間	リトレシチニブ	雌雄各 5	7 日目	200	28.6±7.3 ^{a)}	26.2±8.3	126±38 ^{a)}	118±31	0.63 [0.25, 1.0] ^{a)}	0.25 [0.25, 0.25]
		M2				16.9±6.7 ^{a)}	16.0±7.1	70.7±14.5 ^{a)}	78.5±22.8	1.5 [1.0, 2.0] ^{a)}	1.0 [1.0, 2.0]
	8 週間	リトレシチニブ	雌雄各 3	1 日目	75	8.78±0.88	8.91±0.65	24.8±5.2	20.8±3.0	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.0]
					175	20.0±2.0	25.0±7.5	67.1±3.2	64.3±7.6	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.0]
					400	29.0±2.4	29.1±2.5	235±43	164±13	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.0]
					75	12.2±2.4	10.9±2.5	27.1±4.3	24.2±3.3	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.0]
				53/32 日目 ^{b)}	175	24.3±1.7	24.2±3.3	90.8±8.3	67.8±8.5	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.0]
					400	34.8±10.4	37.3, 49.3 ^{c)}	215±45	194, 196 ^{c)}	1.0 [1.0, 1.0]	1.0, 1.0 ^{c)}
					10	3.64±0.46	3.57±0.41	8.79±1.18	8.87±1.15	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.0]
					20	7.13±0.85	7.04±1.53	19.1±2.8	18.0±2.3	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.0]
イヌ	9 カ月	リトレシチニブ	雌雄各 4/7 ^{d)}	1 日目	20 (10 BID)	3.22±0.15	3.19±0.65	20.8±1.4	19.8±3.8	7.0 [1.0, 7.0]	1.0 [1.0, 1.0]
					40	13.5±1.5	12.7±2.3	38.4±3.0	41.2±7.0	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.0]
				273 日目	10	1.94±0.42	2.72±0.96	9.38±0.46	9.98±0.68	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.0]
					20	4.40±1.69	4.02±1.01	18.8±2.2	16.7±1.7	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.0]
					20 (10 BID)	3.32±0.35	2.92±0.72	20.7±1.1	20.6±1.2	7.0 [1.0, 7.0]	7.0 [1.0, 7.0]
					40	9.82±3.73	11.4±4.7 ^{e)}	40.7±6.5	45.4±3.3 ^{e)}	1.0 [1.0, 3.0]	1.0 [1.0, 1.0] ^{e)}

平均値±標準偏差（2 例の場合は個別値）、 t_{max} ：中央値〔範囲〕（2 例の場合は個別値）、BID：1 日 2 回

a) 4 例、b) 400 mg/kg/日群は 32 日目、それ以外は 53 日目に測定、c) 2 例、

d) 10 又は 20 (10 BID) mg/kg/日群は雌雄各 4 例、20 又は 40 mg/kg/日群は雌雄各 7 例、e) 6 例

4.2 分布

4.2.1 組織分布（CTD 4.2.2.3.1）

雄性 Long-Evans ラットに ^{14}C 標識体を含むリトレシチニブ 10 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織分布⁴⁾が、定量的全身オートラジオグラフィー法により検討された。標識体は投与後速やかに全身組織に分布し、大部分の組織で投与 0.25～0.5 時間後に放射能濃度が最高となった。脳、脊髄、骨（大腿骨）、白色脂肪、胸腺、精巣及び鼻甲介を除く大部分の組織で血漿中濃度の AUC を超える放射能が認められた。投与後 672 時間までに副腎、大動脈、血液（心臓内）、心臓、肝臓、肺、腎臓、脾臓、眼、ぶどう膜、水晶体（最高濃度の 8%未満）を除く組織で放射能濃度は定量下限値（26.7 ng eq/g）まで低下した。

リトレシチニブは眼水晶体やぶどう膜等のメラニン含有組織への親和性を示したが、ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験（5.6.1 項参照）において、眼及び皮膚に対して本薬投与による異常所見が認められなかったことから、申請者は、メラニン含有組織への本薬の蓄積による安全性上の懸念は低い旨を説明している。

⁴⁾ 副腎、副腎皮質、副腎髄質、大動脈、血液（心臓）、骨（大腿骨）、骨髄（大腿骨）、脳（全体）、褐色脂肪、食道壁、眼窩外涙腺、眼、ハーダー腺、心臓、眼窩内涙腺、腎臓、腎臓皮質、腎臓髄質、大腸内容物、大腸壁、眼水晶体、肝臓、肺、リンパ節（頸部）、筋肉（大腿部）、鼻甲介、非色素性皮膚、口腔粘膜、脾臓、色素性皮膚、脳下垂体、前立腺、唾液腺、小腸内容物、小腸壁、脊髄、脾臓、胃内容物、胃壁（腺）、胃壁（腺以外）、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱壁、ぶどう膜及び白色脂肪（鼠径部）について検討された。

4.2.2 脳内分布 (CTD 4.2.2.4.2、4.2.3.7.3.1)

イヌにリトレシチニブ 40 mg/kg/日を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与したとき、最終投与約 1 時間後における脳の各部位(上オリーブ核、蝸牛神経核及び海馬)及び血漿中のリトレシチニブ濃度はそれぞれ 1,080 ~1,350 ng/g 及び 11,300 ng/mL であった。また、脳中の代謝物プロファイルはいずれの部位においても類似しており、血漿中と同様にリトレシチニブに加えて、主代謝物として M2 が検出された。

4.2.3 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3.2~7)

リトレシチニブ及び M2 のマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおける血漿タンパク結合率(平衡透析法、検討濃度 2 µmol/L)及び血液／血漿中濃度比(検討濃度 1 µmol/L)は、表 12 のとおりであった。また、リトレシチニブは主にヒト血清アルブミンに結合し、血小板、α1-酸性糖蛋白質、高比重リポ蛋白質、フィブリノーゲン又は γ-グロブリンへの結合は認められなかった。

表 12 リトレシチニブ及び M2 の血漿タンパク結合率及び血液／血漿中濃度比

血漿タンパク結合率						
測定物	マウス	ラット	ウサギ	イヌ	サル	ヒト
リトレシチニブ	77.6%	32.6%	71.2%	18.1%	14.0%	13.6%
M2	非結合	非結合	非結合	非結合	—	5.3%
血液／血漿中濃度比						
測定物	マウス	ラット	ウサギ	イヌ	サル	ヒト
リトレシチニブ	—	0.99	—	1.57	—	1.62
M2	0.55	0.55	0.83	0.52	—	0.68

—：検討なし、血漿タンパク結合率は非結合型分率が 1 以上の場合、非結合と記載した。

4.2.4 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.2.2、4.2.3.5.2.4、4.2.3.5.3.1)

リトレシチニブ及びその代謝物の胎盤通過性は検討されていないが、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において毒性所見として内臓・骨格奇形、骨格変異等が認められ、また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において出生後生存率及び出生児の体重増加量の低下が認められている(5.5 項参照)ことから、本薬又はその代謝物が胎盤を通過する可能性が示唆された。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 試験 (CTD 4.2.2.4.1、4.2.2.4.5、4.2.2.4.6)

リトレシチニブ (10 µmol/L) をラット、イヌ又はヒトの肝ミクロソーム又は肝細胞とインキュベートした結果、リトレシチニブの主な代謝経路は P450 を介した酸化及びグルタチオンに関連した抱合であることが示唆され、代謝物として、水酸化体、N-アセチルシステイン抱合、システイン-グリシン抱合、システイン抱合、グルタチオン抱合等を受けた代謝物が検出された。

ヒト肝ミクロソーム及び CYP 分子種選択的阻害剤⁹⁾を用いた検討の結果、リトレシチニブの代謝には、CYP3A4/5、2C8、1A2 及び 2C9 (代謝寄与率 f_m はそれぞれ 29%、9.1%、6.8%及び 1.6%) が関与していることが示唆された。

ヒト組換え GST を用いた検討の結果、サイトソール画分 (GSTA1、GSTA3、GSTM1、GSTM3、GSTM5、GSTP1、GSTS1、GSTT2 及び GSTZ1) 及びミクロソーム画分 (MGST1、MGST2 および MGST3) に存在する複数の分子種がリトレシチニブのグルタチオン抱合に関与することが示唆された。

⁹⁾CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する選択的阻害薬として Furafylline、モンテルカスト、Sulfaphenazole、Benzylrivanol、キニジン及びケトコナゾール・Troleandomycin が用いられた。

4.3.2 in vivo 試験 (CTD 4.2.2.4.1、4.2.2.4.3)

マウスにリトシチニブ 200 mg/kg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与したとき、投与終了後 24 時間に、血漿中には主にリトシチニブ、M2、M4（酸化体）、M5（酸化及び内部加水分解体）、m/z 350-2 及び 366-1 が、尿中には主にリトシチニブ、M3（N-アセチルスチニン抱合体）、M4、M5 及び m/z 350-2 が認められた。

胆管カニューレ挿入ラット及び無処置ラットにリトシチニブ 200 mg/kg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与したとき、胆管カニューレ処置の有無によらず、投与終了後 24 時間に、血漿中には主にリトシチニブ、M2 及び M3 が、尿中には主にリトシチニブ、M1（スルホキシド体）、M2、M3、M4 及び m/z 350-2 が、胆汁中には主にリトシチニブ、M1、M2、M3、M4、m/z 350-2 及び 593 が認められた。

胆管カニューレ挿入ラットにリトシチニブ 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与終了後 24 時間に、血漿中には主にリトシチニブ及び M4 が、尿及び胆汁中には主にリトシチニブ及び M3 が認められた。

イヌにリトシチニブ 75 mg/kg を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与したとき、投与終了後 2 時間に、血漿、尿及び胆汁中には主にリトシチニブ、M2、M4、m/z 302-1、304、464 及び 593 が認められ、これ以外に尿中には 350-1/2 が、胆汁中には M3、m/z 320-1、350-1/2 及び 366 が認められた。

また、ヒトにリトシチニブ 200 mg を単回経口投与したときの血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイルを検討したマスバランス試験の結果は 6.1.1 項のとおりであった。

以上の代謝試験成績の検討から、本薬のヒトにおける代謝経路は図 1 のとおり推定されている。

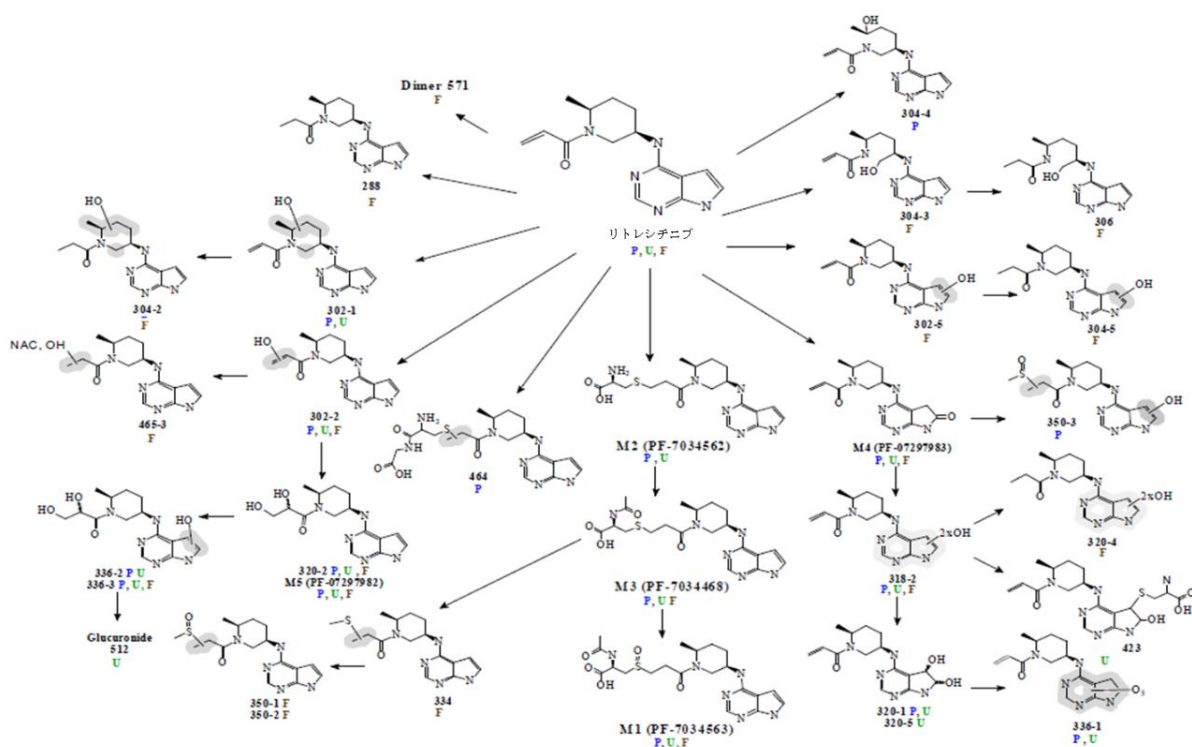


図 1 ヒトにおけるリトシチニブの推定代謝経路 (P：血中、U：尿中、F：糞中)

4.4 排泄

4.4.1 尿中排泄及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2.2～3)

無処置ラットにリトレンチニブ 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与終了後 24 時間に、リトレンチニブとして尿中に 0.90%が排泄された。また、胆管カニューレを挿入したラットにリトレンチニブ 1.5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与終了後 24 時間に、リトレンチニブとして胆汁中に 0.11%が排泄された。

イヌにリトレンチニブ 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与終了後 24 時間に、リトレンチニブとして尿中に 3.0%が排泄された。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.5.1)

授乳中の雌性ラットにリトレンチニブ 30 mg/kg を単回経口投与したときの血漿及び乳汁中リトレンチニブ濃度は表 13 のとおりであり、リトレンチニブの乳汁中への移行が認められた。

表 13 授乳ラットにリトレンチニブを単回経口投与したときの血漿及び乳汁中リトレンチニブ濃度 (ng/mL)

測定対象	例数	単回投与後の時間			
		1 時間後	3 時間後	8 時間後	24 時間後
血漿	4	2,720±582	1,480±1,880	42.1±27.6	BLQ
乳汁	4	9,680±1,170	1,660±1,510	132±65	BLQ

平均値±標準偏差、BLQ：定量下限 (1 ng/mL)未満

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.6.1～7 及び 4.2.2.6.9～12)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5) に対するリトレンチニブ及び M2 の阻害作用が検討された⁶⁾。リトレンチニブは CYP3A4/5 (基質：テストステロン) に対して可逆的阻害作用を示した (IC_{50} : 90 μ mol/L) が、CYP3A4/5 (基質：ミダゾラム及びニフェジピン) 及び他の分子種に対しては、可逆的阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 100 μ mol/L 超)。また、リトレンチニブは、NADPH の存在下で CYP1A2 及び CYP3A4/5 に対して時間依存的阻害作用を示した⁷⁾。M2 はいずれの分子種に対しても可逆的阻害作用及び時間依存的阻害作用は示さなかった (IC_{50} : 96.5 μ mol/L 超 [CYP2C9、2C19 及び 2D6] 又は 100 μ mol/L 超 [それ以外の分子種])。

ヒト肝ミクロソームを用いて、UGT 分子種 (UGT1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7) に対するリトレンチニブ及び M2 の阻害作用が検討された⁸⁾。リトレンチニブは BSA 非存在下で UGT1A1 及び UGT1A4 に対する阻害作用 (IC_{50} : 54 及び 81 μ mol/L) を、BSA 存在下で UGT1A4 に対する阻害作用 (IC_{50} : 97 μ mol/L) を示したが、他の分子種に対しては阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 100 μ mol/L 超)。M2 はいずれの分子種に対しても阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 96.5 μ mol/L 超)。

ヒト肝サイトゾルを用いて、リトレンチニブの SULT 分子種 (SULT1E1、1A1 及び 2A1) に対する阻

⁶⁾ 各分子種の基質として用いられた化合物は以下のとおり。CYP1A2: フェナセチン、CYP2B6: Bupropion、CYP2C8: Amodiaquine、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-Mephenytoin、CYP2D6: デキストロメトルフアン、CYP3A4/5: テストステロン、ミダゾラム及びニフェジピン

⁷⁾ CYP1A2 及び CYP3A に対するリトレンチニブの時間依存的な阻害作用が検討され、CYP1A2 基質であるフェナセチンの代謝活性に対する K_i (最大不活性化速度の 50%となる濃度) は 327 μ mol/L であり、 k_{inact} (最大不活性化速度定数) は 0.0917 min^{-1} であった。CYP3A 基質であるミダゾラムの代謝活性に対する K_i 及び k_{inact} は、評価した濃度範囲 (3～200 μ mol/L) で阻害が飽和しなかったため求められなかったが、 k_{inact}/K_i は 0.871 $\text{mL}/\text{min}/\mu\text{mol}$ と推定された。

⁸⁾ 各分子種の基質として用いられた化合物は以下のとおり。UGT1A1: β -エストラジオール、UGT1A4: Trifluoperazine、UGT1A6: 5-Hydroxytryptophol、UGT1A9: プロボフォール、UGT2B7: ジドブジン、UGT2B15 (M2 のみ): S-Oxazepam

害作用が検討され⁹⁾、いずれの分子種に対しても阻害作用を示さなかった (IC₅₀ : 100 µmol/L 超)。

ヒト組換え GST と 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン (CDNB) を用いた検討の結果、リトレシチニブによる CDNB のグルタチオン抱合に対する明らかな影響は認められなかった。

ヒト初代肝細胞を用いて、リトレシチニブ (検討濃度 0.3~100 µmol/L) 及び M2 (検討濃度 0.3~250 µmol/L) による CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4) 誘導作用が検討された。M2 ではいずれの CYP 分子種に対しても誘導作用を示さなかったが、リトレシチニブにより CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 の mRNA 発現量の増加が認められ、リトレシチニブはこれらの酵素を誘導する可能性が示唆された。

申請者は、以上の成績及び AA 患者に本剤 50 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における曝露量¹⁰⁾等を踏まえると、臨床用量においてリトレシチニブは CYP1A2 及び CYP3A の阻害又は CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 を誘導する可能性がある旨を説明している。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.6.17~19)

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK 細胞を用いた検討¹¹⁾の結果、リトレシチニブは P-gp 及び BCRP の基質である可能性が示唆された。

ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いた検討の結果、陽性対照であるロスバスタチンの取り込み比¹²⁾は OATP1B1 で 11.0、OATP1B3 で 5.3 であった一方、リトレシチニブの取り込み比はいずれのトランスポーターについても検討された濃度でほぼ 1 であったことから、リトレシチニブが OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる可能性は低いことが示唆された。

4.5.3 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.6.13~16)

ヒト P-gp を発現させた MDCK II 細胞又は HEK293 細胞、及びヒト BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2K を発現させた HEK293 細胞を用いた、リトレシチニブ及び M2 による薬物トランスポーターの阻害作用に関する検討¹³⁾の結果は表 14 のとおりであった。

申請者は、以上の成績、AA 患者に本剤 50 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における曝露量¹⁴⁾等を踏まえると、臨床用量においてリトレシチニブは BCRP、OAT3、MATE1、MATE2K 及び OCT1 を、M2 は BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 を阻害する可能性がある旨を説明している。

⁹⁾ 基質としてエチニルエストラジオールが用いられた。

¹⁰⁾ 本剤 50 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における以下の推定値に基づく。リトレシチニブの非結合型 C_{max} : 1.1 µmol/L

¹¹⁾ トランスポーターに対する阻害薬は以下のとおり。P-gp : PSC833、BCRP : Ko143

¹²⁾ 非発現細胞に対するトランスポーター発現系細胞における取り込み量の比。取り込み比が 2 超であった場合、検討されたトランスポーターの基質と判断された。

¹³⁾ 各薬物トランスポーターの基質は以下のとおり。P-gp : ジゴキシシン又は N-メチル-キニジン、OCT1・OCT2・MATE1・MATE2K : [¹⁴C] メトホルミン、BCRP・OATP1B1・OATP1B3 : ロスバスタチン、BSEP : [³H] タウロコール酸、OAT1 : [³H] パラアミノ馬尿酸、OAT3 : [³H] エストロン-3-硫酸

¹⁴⁾ 本剤 50 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における以下の推定値に基づく。リトレシチニブ及び M2 の非結合型 C_{max} : 1.1 及び 0.31 µmol/L、消化管中のリトレシチニブ濃度 : 0.70 mmol/L、肝臓入口の非結合型リトレシチニブ濃度 : 8 µmol/L

表 14 リトレシチニブ及び M2 の薬物トランスポーター阻害作用

トランスポーター	検討対象	検討濃度 (μmol/L)	IC ₅₀ (μmol/L) (最大阻害率)	トランスポーター	検討対象	検討濃度 (μmol/L)	IC ₅₀ (μmol/L) (最大阻害率)
P-gp	リトレシチニブ	50～300	>300 (21%)	OCT2	リトレシチニブ	0.07～300	55.2 (89%)
	M2	0.018～300	44.1 (90%)		M2	0.018～300	>300 (45%)
BCRP	リトレシチニブ	0.061～1000	27.0 (97%)	OAT1	リトレシチニブ	0.061～1000	156 (85%)
	M2	0.018～300	5.6 (96%)		M2	0.018～300	>300 (40%)
OATP1B1	リトレシチニブ	0.018～1000	312 (74%)	OAT3	リトレシチニブ	0.018～300	41.3 (84%)
	M2	0.018～300	2.0 (100%)		M2	0.018～300	>300 (43%)
OATP1B3	リトレシチニブ	0.018～1000	934 (55%)	MATE1	リトレシチニブ	0.07～300	51.4 (77%)
	M2	0.018～300	8.4 (100%)		M2	0.018～300	>300 (7%)
OCT1	リトレシチニブ	0.018～1000	3.7 (100%)	MATE2K	リトレシチニブ	0.07～300	48.3 (74%)
	M2	0.018～300	0.86 (99%)		M2	0.018～300	>300 (8%)
BSEP	リトレシチニブ	0.82～200	>200 (19%)				

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績及び以下に示す検討から、リトレシチニブの生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。なお、*in vitro* 薬物相互作用試験における検討を踏まえ、本薬の臨床使用時に薬物相互作用が生じる可能性がある代謝酵素又は薬物トランスポーター（MATE1 及び MATE2K を除く）を介した薬物相互作用については臨床試験成績（6.2.3 項参照）も踏まえて検討する必要があると考える。

4.R.1 薬物相互作用について

申請者は、リトレシチニブの MATE1 及び MATE2K 阻害を介した薬物相互作用について、以下のよう

に説明している。

リトレシチニブの MATE1 及び MATE2K 阻害を介した薬物相互作用を検討することを目的とした臨床試験は実施していないが、AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験の併合データ（AA 対象 4 試験併合集団、7.R.3.1 項参照）の 50 mg 併合投与例において、MATE1 及び MATE2K の基質であるメトホルミンの併用の有無別で有害事象の発現割合に明らかな差は認められなかった（併用集団：87.0% [20/23 例]、非併用集団：80.4% [969/1,205 例]）。重篤な有害事象の発現割合は、非併用集団（4.0% [48/1,205 例]）と比較して併用集団（17.4% [4/23 例]）で数値的に高かったものの、併用集団で認められた事象は失神、熱傷、急性心筋梗塞及び COVID-19 であり、メトホルミンに特徴的な有害事象（低血糖、乳酸アシドーシス等）ではなく、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、本剤投与後に内因性バイオマーカー（N¹-メチルニコチンアミド、クレアチニン）の変動が認められなかったことを踏まえると、リトレシチニブの MATE1 及び MATE2K 阻害を介した薬物相互作用の可能性は低いと考える。

機構は以下のように考える。

これまでに得られた臨床試験成績等から、本剤と MATE1 及び MATE2K の基質であるメトホルミンを併用した際に安全性上の重大な懸念は認められていないが、MATE1 及び MATE2K 阻害を介した薬物相互作用に関する情報は、本薬の適正使用にあたって重要な情報であることから、現時点で得られている情報を添付文書等において情報提供するとともに、引き続き当該情報を収集し、得られた情報を医療現場へ適切に提供する必要がある。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（光毒性試験、免疫毒性評価、不純物に関する試験、神経毒性発生

機序に関する試験)の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、ラット、マウス、ウサギ及びイヌへの投与では、溶媒として 0.5%メチルセルロース溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回経口投与毒性試験において、本薬の急性毒性が評価され、いずれの動物種においても急性症状及び死亡例は認められなかった(表 15)。マウスを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験の初回投与時において、本薬 1,000 mg/kg 群で死亡例が認められ、死亡個体における急性症状として半眼、活動低下、横臥及び全身性冷触感が認められた(表 16)。以上より、概略の致死量はマウスで 1,000 mg/kg、ラットで 1,000 mg/kg 超、イヌで 300 mg/kg 超と判断されている。

表 15 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄ラット (Wistar)	強制経口	0、250、500、1,000	なし	>1,000	4.2.3.1.1
雌雄イヌ (ビーグル)	強制経口	20、90、300	≥20:嘔吐(雄) 300:部分閉眼(雌雄)、嘔吐(雌)	>300	4.2.3.1.3

5.2 反復投与毒性試験

マウス及びラットを用いた反復経口投与毒性試験が実施された(表 16)。ラット 6 カ月間反復経口投与毒性試験における無毒性量は、雌雄ともに 200 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 176 日目における本薬(非結合型)の AUC_{0-24h}は 53,700 ng・h/mL(雌雄平均)であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁵⁾(AUC_{0-24h}:1,070 ng・h/mL)の約 50 倍であった。

本薬の主な全身毒性又は異常所見として、一般状態悪化に伴う死亡、体重減少、白血球・リンパ球・単球・好酸球・好塩基球数減少、胸腺及び脾臓重量低下、胸腺・脾臓・リンパ節のリンパ球系細胞充実性低下、肺の好酸球数減少、消化管の多発性炎症、赤血球系パラメータ低下、網状赤血球数増加、骨髄細胞充実性低下及び平均血小板容積上昇の増加が認められた。消化管の多発性炎症及び好中球数増加は、動物の一般状態悪化に伴うストレスによる二次的な変化と判断された。

その他の異常所見として、血中カリウム、コレステロール、AST、グルコース、トリグリセリド低値、副腎重量低値、尿量高値、副腎皮質空胞化、腎臓尿細管上皮の硝子滴蓄積及び尿中タンパク増加が認められたが、関連する検査値異常及び病理組織学的な異常所見が認められていないこと、ヒトへの外挿性の低い所見であること等から毒性学的意義は乏しいと判断された。

表 16 マウス及びラット反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (C57BL/ 6N)	強制 経口	2 週間 (1 回/日)	0、30、100、 300、1,000	【死亡例】 1000:雄 12/12 例 ^{a)} 、雌 12/12 例 ^{a)} 半眼、活動低下、横臥、全身性冷触感、脾臓暗赤色化 300:雄 1/12 例 ^{b)c)} 、雌 1/12 例 ^{b)c)} 所見なし 100:雌 1/12 例 ^{c)d)} 体重減少、円背位、運動失調、活動低下、左後肢限定的使用 【生存例】 100:半眼、運動失調、活動低下、円背位、左後肢限定的使用(雌)	—	4.2.3.4.2.1

¹⁵⁾ 本剤を AA 患者へ臨床推奨用量(50 mg/日)で反復経口投与したときの定常状態における血漿中本薬非結合型曝露量(PPK 解析[6.3 項参照]に基づく予測値に血漿タンパク結合率[4.2.3 項参照]を考慮して算出された。)

雌雄 ラット (Wistar)	強制 経口	8 週間 (1 回/日)	0、75、175、 400	【途中死亡例^{a)}】 400：雌 3/10 例^{d)} 活動低下、被毛粗剛、被毛（前肢）汚れ、円背位、皮膚張り低下、体重・摂餌量減少、胃・十二指腸・空腸・回腸・盲腸多発性炎症、胸腺・脾臓・腸間膜リンパ節・鼠径リンパ節リンパ球系細胞充実性低下、骨髄細胞充実性低下、肝臓小葉中心性肝細胞肥大、骨格筋変性、心筋炎症、腸間膜リンパ節周辺の脂肪細胞脂質減少 【途中剖検例^{e)}】 400：体重・体重増加量・摂餌量低値、赤血球分布幅・網状赤血球数高値、好中球・単球数高値、好酸球数低値、胸腺・脾臓・腸間膜リンパ節・鼠径大腿リンパ節リンパ球系細胞充実性低下、骨髄細胞充実性低下、胃・十二指腸・空腸・回腸・盲腸多発性炎症、肺好酸球浸潤減少（雌雄）、皮膚病変、前肢被毛赤色化、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、平均血小板容積高値、リンパ球数低値、副腎皮質空胞化、肝臓門脈周囲肝細胞細胞質空胞化（雄）、前・後肢・腹部被毛消失、胸腺小型化、腸間膜リンパ節周辺の脂肪細胞脂質減少、肝臓小葉中心性肝細胞肥大（雌） 【生存例】 75・175：白血球・リンパ球・単球・好酸球・好塩基球数低値、尿量高値、胸腺・脾臓重量低値、胸腺・脾臓・腸間膜リンパ節リンパ球系細胞充実性低下、肺好酸球浸潤減少（雌雄）、体重増加量^{b)}・摂餌量^{b)}低値、平均血小板容積高値、血中コレステロール低値、副腎重量低値、骨髄細胞充実性低下、副腎皮質空胞化（雄）、胸腺小型化（雌） 175：赤血球分布幅・網状赤血球数高値（雌雄）、胸腺小型化（雄）、副腎重量低値（雌）	175	4.2.3.2.2
雌雄 ラット (Wistar)	強制 経口	6 カ月 (1 回/日) ＋ 回復 3 カ月	0、50、100、 200	【全身毒性評価】 <u>血液・血液生化学評価（Day 90/91）</u> ≥ 50：リンパ球・好塩基球数低値、好中球数高値、血中 AST 低値、血中カリウム低値（雌雄）、白血球数低値、尿中タンパク増加（雄）、血中グルコース低値（雌） ≥ 100：網状赤血球数・平均血小板容積高値、好酸球数低値（雄）、血中トリグリセリド低値（雌） 200：赤血球数低値、平均赤血球容積・赤血球分布幅高値、変形赤血球数増加（雌雄）、単球数低値、血中トリグリセリド低値（雄）、網状赤血球数・平均血小板容積高値、白血球・好酸球数低値（雌） 投与期間中及び最終投与終了後評価 ≥ 50：白血球・リンパ球・単球・好酸球・好塩基球数低値、好中球数高値、血中 AST・カリウム低値、胸腺重量低値、胸腺・脾臓リンパ球系細胞充実性低下（雌雄）、胸腺小型化、脾臓重量低値、腎臓尿細管上皮硝子滴蓄積（雄） ≥ 100：血中トリグリセリド低値（雌雄）、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、胸腺小型化、脾臓重量低値、腎臓尿細管上皮硝子滴蓄積（雌） 200：体重^{b)}・体重増加量^{b)}低値、平均赤血球容積・赤血球分布幅高値、血中グルコース低値、腸間膜リンパ節リンパ球系細胞充実性低下、骨髄細胞充実性低下（雌雄）、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、平均血小板容積高値、尿中タンパク増加（雄）、鼠径リンパ節リンパ球系細胞充実性低下（雌） 回復性あり	200	4.2.3.2.3

a) Day 1 に安楽死、b) Day 7（雌）及び Day 8（雄）に死亡発見、c) 臨床病理検査、病理組織学的検査等は実施されていない
d) Day 8 に安楽死、 e) 一般状態悪化に伴う異常所見を除く、f) Day 10、Day 14 及び Day 28 に安楽死、g) 生存例においても一般状態が悪化したことから Day 32 に全例が剖検された。一般状態悪化に伴う二次的な異常所見を除く。
h) 一過性の変動であり毒性学的意義に乏しいと判断された。

イヌを用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 17）。イヌ 9 カ月間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.6）における無毒性量は、雌雄ともに 5 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 273 日目における本薬（非結合型）の AUC_{0-24h} は 4,020 ng・h/mL（雌雄平均）であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁵⁾（ AUC_{0-24h} ：1,070 ng・h/mL）の約 3.8 倍であった。また、神経毒性に注目して実施されたイヌ 9 カ月間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.7）における無毒性量は、雌雄ともに 10 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 273 日目における本薬（非結合型）の AUC_{0-24h} は 7,940 ng・h/mL（雌雄平均）であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁵⁾（ AUC_{0-24h} ：1,070 ng・h/mL）の約 7.4 倍であった。

本薬の主な全身毒性又は異常所見として、聴覚障害、BAEP（聴覚脳幹誘発電位）異常、脳幹外側上オリーブ核・外側毛帯線維束／腹側核・小脳虫部吻側部・全身諸器官・組織末梢神経の神経軸索ジストロフィー、血中 T リンパ球・B リンパ球・NK 細胞・好塩基球・好酸球数減少、胸腺・脾臓・リンパ節・GALT リンパ球系細胞充実性低下、骨髄全細胞系細胞充実性低下、感染症に関連した皮膚にウイルス封入体を伴う表皮過形成、毛包内寄生構造及び毛包周辺慢性活動性炎症、肺慢性混合性細胞炎症、赤血球系パラメータの低下、心拍数増加と関連する PR・QT 間隔短縮、皮膚における炎症性変化の二次的変化と考えられる血中アルブミン、A/G 比の低下及び血中グロブリンの増加が認められた。本薬投与群で認められた小脳虫部吻側部の神経軸索ジストロフィーは、ビーグルイヌで認められる自然発生病変の悪化と考えられ、10 mg/kg 投与群の当該病変は、その他の神経軸索では認められない限局的な変化であり、関連する異常所見が認められないことから毒性学的意義は乏しいと判断された。

その他の異常所見として、血中無機リン・カルシウム・総コレステロール・クレアチニン低値、血小板数・フィブリノーゲン高値が認められたが、程度が軽いこと又は関連する検査値異常や病理組織学的な異常所見が認められていないこと等から、毒性学的意義は乏しいと判断された。

表 17 イヌ反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	強制経口	8 週間 (1 回/日)	0、5、15、45	【全身毒性評価】 ≥5：嘔吐、副腎皮質球状帯空胞化（雌雄） ≥15：胸腺リンパ系細胞充実性低下（雌雄）、腸間膜リンパ節リンパ球系細胞充実性低下（雌） 45：心拍数^{a)}増加、PR^{a)}・QT^{a)}間隔短縮（雌雄）、腸間膜リンパ節リンパ球系細胞充実性低下、粘液・赤色便（雄）、骨髄リンパ系・全細胞系充実性低下（雌） 【免疫毒性評価（Day 57）】 ≥5：血中総リンパ球・総 T リンパ球・ヘルパー T 細胞・細胞傷害性 T 細胞・NK 細胞数低値（雌雄） 45：血中 B 細胞数低値（雌雄）	45	4.2.3.2.5
雌雄イヌ (ビーグル)	強制経口	9 カ月 (1 回/日) + 回復 3 カ月	0、5、20、40	【全身毒性評価】 <u>血液・血液生化学評価（Day 87）</u> ≥5：リンパ球・赤血球・網状赤血球^{b)}数低値（雌雄）、好酸球数低値、血中無機リン・総コレステロール低値（雄）、好塩基球数低値（雌） ≥20：単球数高値、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値（雌雄）、好塩基球数低値（雄）、白血球・血小板数高値（雌） 40：フィブリノーゲン高値、血中アルブミン・A/G 比低値（雌雄）、白血球・血小板数高値（雄）、血中総コレステロール低値（雌） <u>投与期間中及び Day 274（投与終了時）評価</u> ≥5：リンパ球・網状赤血球数低値、腸間膜リンパ節・膝窩リンパ節リンパ球系細胞充実性低下（雌雄）、好酸球数低値、血中無機リン・総コレステロール低値、胸腺・脾臓・GALT リンパ球系細胞充実性低下（雄）、好塩基球低値（雌） ≥20：体重・体重増加量低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、脳幹オリーブ核軸索ジストロフィー（雌雄）、好塩基球低値、骨髄全細胞系細胞充実性低下（雄）、好中球・血小板数高値、血中無機リン低値、胸腺・脾臓・GALT リンパ球系細胞充実性低下（雌） 40：軟便発生頻度上昇、皮膚局所痲痺・丘疹・結節、白血球・単球数・フィブリノーゲン高値、血中アルブミン・A/G 比低値、血中グロブリン高値、血中クレアチニン低値、脾臓重量低値、皮膚痲痺・結節、肺変色巣、皮膚毛包周辺慢性活動性炎症、肺慢性混合性細胞炎症（雌雄）、皮膚赤色化、好中球・血小板数高値、皮膚毛包内寄生構造（雄）、総コレステロール低値（雌） <u>上オリーブ核・蝸牛神経核電子顕微鏡検査（Day 274）</u> 40：上オリーブ核軸索終末腫大、腫大部ミトコンドリアの広い間隔存在、単一／融合中等度電子密度境界不鮮明非膜結合性の均一楕円形・球形構造体 【免疫毒性評価（Day 87 及び Day 274）】	5	4.2.3.2.6

				≧5：血中総 T 細胞・ヘルパー T 細胞・細胞傷害性 T 細胞・B 細胞^㉔・NK 細胞数低値（雌雄） 回復期間 40：軟便発生頻度上昇、被毛菲薄化、皮膚赤色化・痂皮・結節・剥離・脂性皮膚、趾間嚢胞、脳幹オリブ核軸索ジストロフィー（雌雄）、聴覚障害^㉔、BAEP 波形異常^㉔（雄） その他異常所見回復性あり		
雌雄 イス (ビーグル)	強制 経口	9 カ月 (1 回/日 又は 2 回/日) ＋ 回復 6 カ月	QD：0、 10、20、 40 BID：10	【全身毒性評価】 <u>血液・血液生化学評価（Day 80）</u> ≧10：リンパ球・網状赤血球数低値、血中コレステロール低値（雌雄）、好塩基球・好酸球数低値（雌） ≧20：血中 A/G 比・クレアチニン低値（雌雄）、好酸球数低値（雄）、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、フィブリノーゲン高値（雌） 40：白血球・単球数高値（雌雄）、好中球数高値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、血中無機リン・カルシウム低値（雄） 10 BID：リンパ球・赤血球・網状赤血球数低値、血中 A/G 比・クレアチニン・コレステロール低値（雌雄）、好塩基球・好酸球数低値、単球数高値、ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、フィブリノーゲン高値（雌） 投与期間中及び Day 274（投与終了時）評価 ≧10：体重・体重増加量低値、網状赤血球・リンパ球数低値、血中グロブリン高値、血中 A/G 比・コレステロール低値、脾臓・GALT・胸腺・膝窩・腸間膜リンパ節リンパ系細胞充実性低下（雌雄）、肺慢性混合性細胞炎症（雄）、摂餌量低値、好中球数高値、好塩基球・好酸球数低値、フィブリノーゲン高値、血中アルブミン低値（雌） ≧20：皮膚赤色化・丘疹、被毛菲薄化（雌雄）、摂餌量低値、好酸球数低値、白血球・単球数高値、血中アルブミン・無機リン・カルシウム低値（雄）、痩せ、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、赤血球分布幅高値、血中クレアチニン低値、肺慢性混合性細胞炎症（雌） 40：肺淡色巣、骨髓全細胞系細胞充実性低下（雌雄）、好塩基球数低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、皮膚結節・ウイルス封入体有表皮過形成・毛包局所性炎症（雄）、白血球・単球数高値、血中無機リン・カルシウム低値（雌） 10 BID：体重・体重増加量・摂餌量低値、リンパ球・好塩基球・好酸球低値、白血球・単球数高値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球数低値、血中アルブミン・A/G 比・コレステロール低値、血中グロブリン高値、脾臓・GALT・胸腺・膝窩・腸間膜リンパ節リンパ球系細胞充実性低下、肺慢性混合性細胞炎症、皮膚ウイルス封入体有表皮過形成（雌雄）、血中無機リン・カルシウム低値、皮膚結節、骨髓全細胞系細胞充実性低下、皮膚毛包局所性炎症（雄）、痩せ、好中球数高値、赤血球分布幅高値、フィブリノーゲン高値、血中クレアチニン低値、皮膚腫瘤・嚢胞・好中球性炎症（雌） 【免疫毒性評価（Day 14、Day 80 及び Day 274）】 ≧10：血中総 T 細胞・ヘルパー T 細胞・細胞傷害性 T 細胞・NK 細胞数低値（雌雄） 10 BID：血中総 T 細胞・ヘルパー T 細胞・細胞傷害性 T 細胞・NK 細胞数低値（雌雄） 【神経毒性評価（投与 7 カ月及び 9 カ月時）】 <u>BAEP 検査</u> 40：聴覚閾値軽度上昇（一側性、58dB）、46dB 未満の聴覚刺激に対する軽度障害（一側性）、聴覚の顕著な非対称性、IV・V 波特異的明瞭さ・振幅消失（雌雄） <u>軸索ジストロフィー発生器官／組織（Day 274）</u> ≧10：小脳虫部吻側部（雌雄） ≧20：脳幹外側上オリブ核、外側毛帯線維束／腹側核、坐骨神経、胃迷走神経枝神経叢、胃・十二指腸・空腸アウエルバッハ神経叢（雌雄）、脊髄白質／灰白質程度上昇、回腸・膀胱アウエルバッハ神経叢（雄）、大腸アウエルバッハ神経叢（雌） 40：盲腸アウエルバッハ神経叢、腎臓迷走神経枝（雌雄）、盲腸マイスナー神経叢、大腸アウエルバッハ神経叢、心臓・脾臓・腸間膜リンパ節迷走神経枝（雄）、十二指腸・大動脈迷走神経枝、膀胱アウエルバッハ神経叢、脊髄白質／灰白質程度上昇（雌） 10 BID：外側毛帯線維束／腹側核、小脳虫部吻側部、胃・空腸アウエルバッハ神経叢（雌雄）、脳幹外側上オリブ核、脊髄白質／灰白質程度上昇、回腸・盲腸アウエルバッハ神経叢、回腸・盲腸マイスナー神経叢（雄）、坐骨神経、	10	4.2.3.2.7

				胃・大腸・腸間膜リンパ節迷走神経枝、十二指腸・膈アウエルバッハ神経叢、空腸・大腸マイスナー神経叢（雌） 20：脾臓迷走神経枝（雄）、十二指腸・回腸・盲腸マイスナー神経叢、副腎自律神経、腸間膜リンパ節迷走神経（雌） 回復性あり		
--	--	--	--	--	--	--

a) 雌雄合算で評価、b) 40 mg/kg 雌を除く、c) Day 87 は未実施、d) 回復期間のみ検査を実施
QD：1日1回投与、BID：1日2回投与

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）及びヒトリンパ芽球 TK6 細胞を用いた小核試験が、*in vivo* 試験としてラットを用いた末梢血小核試験が実施された（表 18）。*in vitro* における小核試験で小核誘発性が認められたが、ラット小核試験の最高用量で小核誘発性が認められないことから、本薬の遺伝毒性の懸念は低いと判断された。

表 18 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置時間)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌：TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i> pKM101	S9－/+	0 ^{a)} 、100、250、500、1,000、2,500、 5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
	TK6 細胞 小核試験	ヒトリンパ芽球 TK6 細胞	S9－ (27 時間)	0 ^{a)} 、48.3、66.3、125 µg/mL	陽性	4.2.3.3.1.2
			S9－ (4 時間)	0 ^{a)} 、205、242、285 µg/mL	陰性	
			S9＋ (4 時間)			
in vivo	ラット 小核試験	雌雄ラット (Wistar) 末梢血		0、75、175、400 mg/kg/日 (経口、3 日間反復)	陰性	4.2.3.3.2.1

a) DMSO

5.4 がん原性試験

Tg rasH2 ヘミ接合体 (Tg rasH2) マウスを用いた 6 カ月間経口投与がん原性試験が実施された (表 19)。本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度上昇は認められず、本薬の免疫抑制作用に関連した非腫瘍性病変として、肝臓の混合性細胞浸潤発生頻度低下及びリンパ節のリンパ球系細胞充実性低下が認められた。

以上より、本薬の非発がん量は 300 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 28 日目における本薬（非結合型）の AUC_{0-24h} は 12,100 ng・h/mL（雌雄平均）であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁵⁾（AUC_{0-24h}：1,070 ng・h/mL）の約 11 倍であった。

表 19 Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					溶媒	本薬				
					0	30	100	300		
				匹	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25		
雌雄 マウス (Tg rasH2)	強制経口	26週間	腫瘍性病変						300	4.2.3.4.2.3
			胸腺／胸腺腫	雄	0	0	0	0		
				雌	0	1	0	0		
			悪性リンパ腫	雄	0	0	0	0		
				雌	0	1	0	0		
			肝臓／肝細胞腺腫	雄	0	0	0	1		
				雌	0	0	0	0		
			乳がん	雄	0	0	0	0		
				雌	0	0	1	0		
			その他所見							
			生存率 (%)	雄	96	96	96	92		
				雌	100	84	92	81		
≧30：肝臓混合性細胞浸潤発現頻度低下（雌雄）、鼠径部リンパ節リンパ球系細胞充実性低下（雌） ≧100：鼠径部リンパ節リンパ球系細胞充実性低下（雄） 300：体重増加量・摂餌量低値（雌）										

ラットを用いた 104 週間経口投与がん原性試験が実施された（表 20）。本薬投与により胸腺腫及び甲状腺濾胞細胞腺腫の発生頻度上昇が認められたが、以下の点からヒトにおいてがん原性の懸念は低いと判断された。なお、30 mg/kg 投与群の雌における胸腺腫発生頻度（24.1%）は、試験実施施設の背景値（0～11.9%）を超えるものの、統計学的な有意差は認められないことから毒性学的意義は低いと判断された。

- ラットにおける胸腺腫の発生頻度上昇に関する発生機序として、本薬の免疫抑制作用が関与することが考えられるが、免疫抑制状態にある AIDS 患者において胸腺腫の発生頻度上昇は認められていない（J Thorac Oncol 2010; 5: S260-5）。
- 他の JAK 阻害剤のがん原性試験では甲状腺濾胞細胞腺腫の発生頻度の上昇は認められていないことから、オフターゲット作用が関連していると考えられる。また、ラットにおける甲状腺腫瘍の好発は、甲状腺濾胞細胞増殖に関与する甲状腺刺激ホルモンに対する感受性が他の動物種と比較してラットで高いことに起因し、ヒトへの外挿性は低い（Am J Ther 2006; 13: 141-4）とされている。

その他増殖性病変として、本薬投与群において、肝臓で多核肝細胞数の増加が認められたが、当該所見は背景病変の増悪と考えられ（Background lesions in laboratory animals: a color atlas 1st ed: Saunders Elsevier 2012; 17-36、Toxicologic Pathology: nonclinical safety assessment 2nd ed: 2018; 451-513）、肝細胞がんの発生頻度上昇が認められなかったことから、がん原性の懸念は低いと判断された。

以上より、本薬の非発がん量は 30 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 26 週時における本薬（非結合型）の AUC_{0-24h} は 6,770 ng・h/mL（雌雄平均）であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁵⁾（AUC_{0-24h}：1,070 ng・h/mL）の約 6.3 倍であった。

表 20 ラットを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD		
					溶媒	本薬						
					0	10	30	100				
				匹	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60				
雌雄 ラット (Wistar)	強制 経口	104 週間	腫瘍性病変						30	4.2.3.4.1.1		
			胸腺／胸腺腫	雄	2	5	3	7				
				雌	8	7	14 ^s	16*				
			胸腺／悪性胸腺腫	雄	0	0	0	1				
				雌	0	0	1	2				
			胸腺／胸腺腫＋悪性胸腺腫	雄	2	5	3	8				
				雌	8	7	15 ^s	18*				
			甲状腺／濾胞細胞腺腫	雄	7	12	13	19*				
				雌	2	4	4	6				
			甲状腺／濾胞細胞がん	雄	2	1	1	4				
				雌	0	1	2	0				
			甲状腺／濾胞細胞腺腫／がん	雄	7	13	14	21*				
				雌	2	5	6	6				
			肝臓／がん	雄	0	0	0	1				
				雌	1	0	0	0				
			乳腺／線維腺腫	雄	1	1	0	0				
				雌	9	10	3	3				
			乳腺／腺腫	雄	0	0	0	0				
				雌	1	1	0	1				
			乳線／腺がん	雄	0	0	0	0				
				雌	3	4	0	1				
			増殖性病変									
			胸腺／過形成	雄	0	0	0	0				
				雌	4	4	3	7*				

			甲状腺／濾胞細胞過形成	雄	7	11	8	9
				雌	2	4	5	3
			肝臓／多核肝細胞数増加	雄	0	0	0	0
				雌	0	0	3	7
			その他所見					
			生存率 (%)	雄	60	53	57	52
				雌	65	75	67	67
			≧30 mg/kg/日：肝臓多核肝細胞数増加（雌） 100 mg/kg/日：体重・摂餌量低値、肝臓単核細胞浸潤発現頻度・程度低下、腎臓尿管上皮色素沈着発生頻度・程度上昇、腸間膜リンパ節・脾臓・胸腺リンパ球系細胞充実性低下（雌雄）					

*：本薬投与による意義のある影響と判断、\$：試験実施施設の背景値を超える

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験が実施された（表 21）。雄に本薬を投与して無処置の雌と交配したとき、着床前胚損失率の上昇、着床数及び生存胚数の減少が認められた。雌に本薬を投与して無処置の雄と交配したとき、平均黄体数の増加及び発情周期の延長が認められたが、用量との関連が認められていないこと、生理的な変動の範囲内である又は生殖能への影響が認められていないことから毒性学的意義は低いと判断された。以上より、雄の授胎能の対する無毒性量は 60 mg/kg/日、雌の受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 200 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 62 日時における本薬（非結合型）の $AUC_{0-24h}^{16)}$ は 14,700 ng・h/mL（雄の授胎能）及び 58,600 ng・h/mL（雌の受胎能及び初期胚発生）であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁵⁾（ AUC_{0-24h} ：1,070 ng・h/mL）の約 14 倍及び約 55 倍であった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 21）。主な胎児への毒性所見として、ラットでは骨格奇形及び変異、ウサギでは内臓・骨格奇形及び骨格変異が認められた。以上より、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に対する無毒性量はそれぞれ 75 mg/kg/日及び 25 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の本薬の非結合型 AUC_{0-24h} は 17,000 ng・h/mL（ラット：妊娠 17 日時）及び 13,200 ng・h/mL（ウサギ：妊娠 19 日時）であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁵⁾（ AUC_{0-24h} ：1,070 ng・h/mL）の約 16 倍（ラット）及び約 12 倍（ウサギ）であった。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 21）。母動物の生殖能に対する影響は認められなかった。F₁ 出生児に対する影響として、出生後生存率低下、体重増加抑制、性成熟遅延、黄体数・着床数及び生存胚数減少が認められ、本薬は胎盤を通過すること及び母動物の乳汁中に本薬が一定量存在することから（4.4.2 項参照）、本薬曝露に起因する可能性が考えられた。以上より、出生児に対する無毒性量は 75 mg/kg/日と判断され、出生児に対する無毒性量を母動物に反復投与した際の妊娠 17 日時における本薬の非結合型 AUC_{0-24h} は 15,400 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁵⁾（ AUC_{0-24h} ：1,070 ng・h/mL）の約 14 倍であった。

表 21 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (Wistar)	強制経口	雄： 交配前 28 日 (2 回目交配 84 日前) ～ 剖検前日 (1 回/日)	0、20、 60、200	親動物（雄） 200：体重増加量低値 生殖能（雄） なし 初期胚発生 200：着床前胚損失率上昇、着床数・生存胚数低値	親動物 全身毒性：60 授胎能：60	4.2.3.5.1.1

¹⁶⁾ 雄のみで血漿中本薬濃度が測定されたことから、雄における曝露量とヒトにおける臨床曝露量との比較がなされた。

			雌： 交配 14 日 前 ～ 妊娠 7 日 (1 回/日)	0、20、 60、200	親動物（雌） ≥ 60：平均黄体数高値 200：発情周期延長 生殖能（雌） なし 初期胚発生 なし	親動物 全身毒性：200 受胎能：200 初期胚発生：200	
胚・胎児 発生試験	雌 ラット (Wistar)	強制 経口	妊娠 6 日 ～ 妊娠 17 日 (1 回/日) 帝王切開： 妊娠 21 日	0、75、 175、325	母動物 325：体重・体重増加量・摂餌量低値 胚・胎児発生 ≥ 175：胎児体重低値、肋骨分岐*、前肢指骨・後肢中 足骨・胸骨分節未骨化**・肋骨結節形成**・波状肋骨 **発生頻度上昇 325：肋骨癒合*、胸・腰椎体癒合*、胸椎弓癒合*、過 剰椎骨*、前肢指骨未骨化**・肋骨形態異常**・肋骨 短縮・胸骨分節骨化不全**・頸椎弓形態異常**・腰椎 体二分骨化**・胸椎弓形態異常**・胸椎二分骨化**・ 胸椎体片側骨化**発生頻度上昇 175：胸椎半椎*	母動物：175 胚・胎児発生：75	4.2.3.5.2.2
	雌 ウサギ (NZW)	強制 経口	妊娠 7 日 ～ 妊娠 19 日 (1 回/日) 帝王切開： 妊娠 29 日	0、5、 25、75	母動物 75：子宮重量低値 ^{a)} 胚・胎児発生 75：着床後胚損失率高値、胎児体重低値、腎臓位置異 常*、過剰肋骨分節*、第 13 胸椎椎弓欠損*、第 13 胸 椎と第 1 腰椎癒合*、第 9 胸椎と第 10 胸椎癒合*、前 肢指骨・前肢中指骨・恥骨・胸骨分節未骨化**発生頻 度上昇、小泉門拡張**・胸椎片側性骨化**・頭頂骨分 離骨化部位**・胸椎弓形成不全**・胸椎体形態異常** 発生頻度上昇	母動物：75 胚・胎児発生：25	4.2.3.5.2.4
出生前及び 出生後の 発生並びに 母体の 機能試験	雌 ラット (Wistar)	強制 経口	妊娠 6 日 ～ 授乳 20 日 (1 回/日)	0、25、 75、175	母動物 175：摂餌量低値（哺乳 4～7 日） F ₁ 出生児 175：出生後生存率・体重増加量低値、包皮分離・臍 開口遅延、黄体数・着床数・生存胚数低値	母動物：175 出生児発生：75	4.2.3.5.3.1

*：奇形所見、**：変異所見、a) 胎児重量低値による二次的変化と判断された。

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性試験

本薬は UVB 及び可視光領域で光吸収性を示し（極大吸収波長：211 nm 及び 277 nm）、有色ラットに本薬を投与した場合、眼組織のぶどう膜に分布することから（4.2.1 項参照）、有色ラットを用いた光毒性試験が実施された（表 22）。その結果、眼及び皮膚に対して本薬投与による異常所見は認められず、光毒性は陰性と判断された。

表 22 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	雌有色ラット (Long-Evans)	0、50、100、200 mg/kg を 1 日 1 回、3 日間反復強制経口投与し、投与約 60 分後に、UV-A（9.8～10.8 J/cm ² ）及び UV-B（138～152 mJ/cm ² ）を 40～44 分間照射	なし	4.2.3.7.7.1

5.6.2 免疫毒性試験

5.6.2.1 末梢血リンパ球フェノタイピング

イヌを用いた 8 週間（CTD 4.2.3.2.5）及び 9 カ月間（CTD 4.2.3.2.6～7）反復投与毒性試験において、

リンパ球のフェノタイピング評価が実施された。その結果、血中総 T 細胞、ヘルパー T 細胞、細胞傷害性 T 細胞、B 細胞及び NK 細胞数の減少が認められたが（表 17）、休薬後に回復性を有すると判断された。

5.6.2.2 過敏反応誘発性

本薬は低分子の共有結合型阻害剤であり、タンパク質を共有結合で修飾する薬剤では過敏反応を誘発する可能性が考えられことから、マウスアレルギーモデル（MAM）及び改変 MAM を用いて、本薬のタンパク質共有結合能に伴う過敏反応誘発性が評価され（表 23）、本薬は当該反応を誘発する可能性は低いと判断された。

表 23 本薬の過敏反応誘発性に関する試験の概略

試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
過敏反応誘発性に対する影響試験	【MAM】 雌性 C57BL/6 マウスへ、本薬 0、1、10、100 mg/kg を 1 日 1 回、3 日間皮下投与し、Day 6 に上腕リンパ節を採取して、フローサイトメトリーで細胞充実性を評価することにより過敏反応誘発性を評価 【改変 MAM】 雌性 C57BL/6 マウスへ、本薬 0、1、10、100 mg/kg を 1 日 1 回、Day 1～5 に反復経口投与し、さらにヒトで過敏反応を示すオフロキサシンを Day 1～3 に皮下投与して、オフロキサシン誘発過敏反応への影響を評価	【MAM】 影響なし 【改変 MAM】 本薬 10 mg/kg 以上の投与によりオフロキサシン誘発過敏反応が減弱	4.2.3.7.2.1

5.6.3 神経軸索ジストロフィー発現機序に関する試験

本薬のイヌへの反復投与において認められた神経軸索ジストロフィーの発現機序の検討を目的とした試験が実施された（表 24）が、神経軸索ジストロフィーの発現機序の特定には至らなかった。

表 24 本薬の神経軸索ジストロフィー発現機序に関する試験の概略

試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
イヌにおける本薬の血漿及び脳中濃度比較	雌性ビーグルイヌに本薬 0、40 mg/kg を 1 日 1 回、3 日間反復経口投与し、血漿中、左右上オリーブ核、蝸牛神経核及び海馬中の本薬濃度を測定	脳中本薬濃度は血漿中本薬濃度の約 1/10 倍で、左右上オリーブ核、蝸牛神経核及び海馬中の本薬濃度に明らかな差異なし	参考 4.2.3.7.3.1
イヌ脳幹における遺伝子発現プロファイリング	雄性ビーグルイヌの上オリーブ核、蝸牛神経核及び海馬から RNA を抽出し、qPCR 及び RNA-seq 法により、酸化ストレス関連遺伝子、JAK・TEC ファミリーキナーゼ及びその他のキナーゼの発現を検討	酸化ストレス関連遺伝子、JAK・TEC ファミリーキナーゼ及びその他のキナーゼの発現に、上オリーブ核、蝸牛神経核及び海馬間で明らかな差異なし JAK ファミリーの mRNA 発現量は、JAK1 が最も高く JAK3 が最も低い	参考 4.2.3.7.3.2
イヌ脳中における本薬結合オフターゲットタンパク質の同定	ビーグルイヌの海馬及び小脳虫部吻側部組織を可溶化してホモジネートを調製し、本薬で前処理した後、本薬のアルキン基に質量タグを導入して質量分析計で分析	本薬とオフターゲット結合を示すタンパク質として、海馬及び小脳虫部吻側部で DOCK10、小脳虫部吻側部で MAP2K7 を同定	参考 4.2.3.7.3.3
本薬のラット、イヌ及びヒト MAP2K7 に対する結合親和性の比較検討	ラット、イヌ又はヒト MAP2K を過剰発現させた HEK293F 細胞の細胞溶解物に本薬（0.12～30 µmol/L）を添加し、結合親和性を検討	ヒトとイヌの間で本薬の MAP2K7 結合親和性に 2 倍の種差（イヌ＞ヒト）	参考 4.2.3.7.3.4
マウス、ラット、イヌ及びヒト小脳における DOCK10 発現の検討	社外及び社内の RNA-seq のデータベースを用いて、マウス、ラット、イヌ及びヒト小脳における DOCK10 発現量を比較検討	DOCK10 の発現は、ヒトと比較して、マウス、ラット及びイヌで有意に高い。	参考 4.2.3.7.3.5

5.6.4 代謝物の毒性評価

ヒトマスバランス試験において、本剤 200 mg を 1 日 1 回投与した際に、投与薬物に関連するすべて

の物質の曝露量の 10%を超える代謝物として M2 が同定された（6.1.1 項参照）。血中 M2 濃度の測定を実施したラット 1 週間反復経口投与試験（4.1.2 項参照）成績を用い、血中 M2 曝露量は本薬の投与量に比例すると仮定して算出された。ラットを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.3）、がん原性試験（CTD 4.2.3.4.1.1）及び胚・胎児試験（CTD 4.2.3.5.2.2）における血中 M2 曝露量は、ヒトにおける血中 M2 曝露量を超えると推定された（AUC_{0-24h} のラット／ヒト比が 1 超）ことから、当該試験において M2 曝露に関連する毒性の特徴付けは十分に評価されていると判断された。

5.6.5 不純物の毒性評価

原薬中に含まれる不純物の変異原性が Ames 試験で評価され、*不純物B は変異原性を有すると判断され（表 25）、潜在的な変異原性及びがん原性に関する不純物の分類のクラス 2 に該当すると判断された。なお、*不純物B は、原薬中では ICH-M7(R1)¹⁷⁾で示されている許容 1 日限度値を下回る水準まで除去される。

製剤中の不純物として、本薬の WHO NAP 試験¹⁸⁾及び標準酢酸試験から理論上で生成の可能性があるニトロソアミン化合物 *不純物A が同定され、Ames 試験で変異原性が認められた（表 26）。当該不純物は原薬及び製剤の不純物及び分解物分析では認められないことから（2.R 項参照）、安全性上の懸念は低いと判断された。

表 25 *不純物B の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置時間)	濃度	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i> pKM101	S9－/＋	0 ^{a)} 、313、625、1,250、2,500、 5,000 µg/plate	陽性 TA1535 (S9－/＋)	4.2.3.7.6.5
		ネズミチフス菌： TA1535	S9＋	0 ^{a)} 、2,000、3,000、4,000、 5,000 µg/plate	陽性	

a) DMSO

表 26 *不純物A の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置時間)	濃度	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌：TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i> pKM101	ラット S9-/+	0 ^{a)} 、15、50、150、500、 1,500、5,000 µg/plate	陽性 TA1535 (S9-/+)	4.2.3.7.6.14
		ネズミチフス菌：TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i> pKM101	ハムスター S9+	0 ^{a)} 、313、625、1,250、2,500、 5,000 µg/plate	陽性 TA100、TA1535 (S9+)	
		ネズミチフス菌：TA100、 TA1535	ラット S9-/+	0 ^{a)} 、1,250、2,500、5,000 µg/plate	陽性 TA1535 (S9-/+)	

a) DMSO

原薬の製造工程中で生成する可能性のある不純物と考えられた *不純物C、*不純物D、*不純物E、*不純物F、*不純物G、*不純物H、*不純物I、*不純物J、*不純物K、*不純物L 及び *不純物M を添加した原薬を用いて、ラット 13 週間反復経口投与毒性試験が実施され（表 27）、当該不純物による本薬の毒性増強及び新たな毒性発現は認められないと判断された。

¹⁷⁾ 「「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」の一部改正について」（平成 30 年 6 月 27 日付け薬生薬審発 0627 第 1 号）

¹⁸⁾ Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 24, Some Pharmaceutical Drugs, General Considerations on N-Nitrosatable Drugs, IARC, Lyon, France, 1980, pp. 297-314.

表 27 不純物を含有する原薬を用いた反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	強制経口	13 週間 (1 回/日)	不純物添加原薬 ^{a)} : 200 不純物無添加原薬: 200 溶媒: 0	【不純物添加原薬】 体重増加量低値、MCV・ヘモグロビン・赤血球分布幅高値、白血球・リンパ球・好酸球数低値、変形赤血球、胸腺・脾臓重量低値、胸腺・脾臓・骨髄リンパ濾胞細胞充実性低下、骨髄全細胞系細胞充実性低下、腸間膜・鼠径部リンパ節リンパ球系細胞充実性低下、腎臓尿細管硝子滴蓄積、肝臓・腎臓単核細胞浸潤低値 (雌雄)、単球数低値、血中クロール低値、精巢上体・前立腺単核細胞浸潤低値 (雄)、血中総タンパク・アルブミン・カルシウム低値、血中 ALT 高値、胸腺小型化 (雌) 【不純物無添加原薬】 体重増加量低値、ヘモグロビン・赤血球分布幅高値、白血球・リンパ球・好酸球数低値、変形赤血球、胸腺・脾臓重量低値、胸腺・脾臓リンパ球系細胞充実性低下、骨髄全細胞系細胞充実性低下、腸間膜・鼠径部リンパ節リンパ球系細胞充実性低下、腎臓尿細管硝子滴蓄積、肝臓・腎臓単核細胞浸潤低値 (雌雄)、MCV 高値、単球数低値、血中クロール低値、精巢上体・前立腺単核細胞浸潤低値 (雄)、血中総タンパク・アルブミン・カルシウム低値、血中 ALT 高値 (雌)	不純物添加原薬: 200 不純物無添加原薬: 200	4.2.3.7.6.15

a) 総不純物比率: 4.37%、原薬中の不純物比率、*不純物C : 0.37%、*不純物D : 0.23%、*不純物E : 0.28%、*不純物F : 0.30%、*不純物G : 0.27%、*不純物H : 0.34%、*不純物I : 0.56%、*不純物J : 0.52%、*不純物K : 0.05%以下、*不純物L : 1.0%、*不純物M : 0.24%、その他: 0.31%

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 全身毒性

5.R.1.1 神経系への影響について

機構は、以下のように考える。

イヌの 9 カ月間反復経口投与毒性試験で認められた中枢神経及び末梢神経系の軸索ジストロフィーについて、これらの所見が認められていない本薬（非結合型）の曝露量と臨床曝露量との間に、一定の安全域を有するものの、当該所見は、BAEP 検査から聴覚機能へ影響が示唆されていること、発生機序が特定されておらずヒトへの外挿性が不明であることを考慮すると、本薬はヒトの神経軸索に対して潜在的な機能的及び組織傷害性リスクを有する可能性がある。また、以下の点も踏まえると、本薬をヒトに投与した際の神経系への影響については、聴覚機能だけでなく身体機能への影響も含めて、臨床試験成績を踏まえた議論が必要である（7.R.3.9 項参照）。さらに、当該毒性所見については添付文書に記載し、医療現場に情報提供することが適切である。

- 中枢神経系における神経軸索ジストロフィーの発現した個体と、BAEP 検査で異常が認められた個体は必ずしも一致せず、非臨床における BAEP 検査を用いた中枢神経系への機能的な影響の評価は限定的であると考えられる。
- 神経軸索ジストロフィーは全身の中枢及び末梢神経に認められているものの、当該毒性試験では聴覚機能に注目した検査のみが実施され、全身の身体機能に対する詳細な検査は行われていない。

5.R.1.2 免疫系への影響について

機構は、以下のように考える。

ラット及びイヌの反復経口投与毒性試験においてリンパ球系細胞の減少が認められ、イヌの反復経口投与毒性試験においては、リンパ球系細胞の減少に加え、皮膚及び肺に免疫抑制に関連した易感染性を示唆する所見等も認められていることから、本薬は免疫抑制作用及びそれに関連した易感染性を有する。当該所見が認められていない本薬（非結合型）の曝露量と臨床曝露量との間に一定の安全域を有するも

の、本薬をヒトに投与した際の感染性疾患の発現リスク及び感染性疾患を有するヒトに対する本薬の安全性については、臨床試験成績を踏まえた議論が必要である（7.R.3.2 項参照）。

5.R.1.3 赤血球系パラメータへの影響について

機構は、以下のように考える。

本薬の赤血球系パラメータへの影響について、イヌ 9 カ月間反復経口投与毒性試験では最低用量から認められており無影響量は求められていない（5.2 項参照）。また、本薬は JAK3 阻害活性を有しており（3.1 項参照）、既承認の JAK3 阻害活性を有するトファシチニブ及びペフィシチニブの非げっ歯類を用いた反復投与毒性試験においても赤血球系パラメータの低下、トファシチニブの臨床試験では赤血球数及びヘモグロビン減少等の有害事象が認められている（平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5 mg ほか審査報告書及び平成 31 年 2 月 14 日付けスマイラフ錠 50 mg ほか審査報告書）。そのため、本薬の反復投与は、JAK3 阻害活性を有する他の薬剤と同様に赤血球系パラメータへ影響を及ぼす可能性があることから、ヒトに対する本薬の安全性については、臨床試験成績を踏まえた議論が必要と考える（7.R.3.6 項参照）。

5.R.1.4 心血管系への影響について

申請者は、安全性薬理試験におけるイヌを用いた心血管系試験（3.3 項参照）及びイヌの反復経口投与毒性試験で認められた心拍数増加に伴う PR 及び QT 間隔の短縮について、心血管系に病理組織学的変化がないことから毒性学的意義は低いと判断している。

機構は、以下のように考える。

既承認の JAK3 阻害活性を有するトファシチニブではカンクイザルで心拍数増加、ペフィシチニブではヒトで QTc の短縮傾向が認められている（平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5 mg ほか審査報告書及び平成 31 年 2 月 14 日付けスマイラフ錠 50 mg ほか審査報告書）。非臨床試験で認められた心拍数増加に関連した PR 及び QT 間隔の短縮に対する JAK3 阻害の直接的な関連性及び毒性学的意義は現時点では不明であるが、心機能の異常は必ずしも組織傷害性を伴うとは限らず、本薬が心拍機能に対して潜在的に影響を及ぼす可能性はある。当該所見に対する無影響量投与時の投与 54 日時における本薬（非結合型）の C_{max} （4,720 ng/mL）と臨床用量における $C_{max}^{19)}$ （318 ng/mL）との間に一定の安全域を有するものの、ヒトへの安全性については、臨床試験成績を踏まえた議論が必要である（7.R.3.5 項参照）。

5.R.2 がん原性

機構は、以下の点を踏まえると、本薬の長期投与による免疫抑制は、ラットに自然発生する腫瘍の発生に対して促進的に関与し、ヒトにおいて悪性腫瘍の発生リスクが上昇する可能性は否定できないことから、本薬投与による悪性腫瘍の発現リスクについては、臨床試験成績に基づくリスク・ベネフィットの議論を踏まえた慎重な対応が必要と考える（7.R.3.4 項参照）。

- ラットがん原性試験の 30 mg/kg 群の雌に認められた胸腺腫の発生頻度の上昇は、試験実施施設の背景値を大きく超えることから、本薬投与との関連性が否定できず、非発がん量を 10 mg/kg/日と

¹⁹⁾ 本剤を AA 患者へ臨床推奨用量（50 mg/日）で反復経口投与したときの定常状態における血漿中の非結合型本薬濃度（PPK 解析〔6.3 項参照〕に基づく予測値に血漿タンパク結合率〔4.2.3 項参照〕を考慮して算出された。）

した場合に本薬（非結合型）の曝露量と臨床曝露量との比は約 1.9 倍であり十分な安全域はない。

- ラットがん原性試験の本薬投与群で認められた甲状腺濾胞細胞腺腫の発生頻度の上昇について、本薬は甲状腺ホルモン代謝への影響を示唆する所見は認められず、JAK3 阻害の直接的な関連性も含め発生機序は不明であるが、本薬の免疫抑制作用により、Wistar Han ラットの自然発生病変として好発することが知られている（J Toxicol Pathol 2020; 33: 189-96、J Toxicol Pathol 2016; 201-6）当該腫瘍の発生を促進した可能性が考えられる。
- 本薬投与で認められる NK 細胞減少等の免疫抑制は、一般的に悪性腫瘍の発生リスクを高めるとされており、免疫抑制剤を投与された患者ではリンパ増殖性疾患に対する感受性が高くなることが報告されている（Int J Toxicol 2010; 29: 435-66）。
- 免疫抑制剤である Pimecrolimus (FDA Pharmacology review, NDA 21-302) のがん原性試験において、Wistar Han ラットの自然発生病変として好発する胸腺腫の発生頻度の上昇が認められており、免疫抑制作用は自然発生腫瘍の発生を促進する可能性がある。
- JAK3 阻害活性を薬理作用として有するトファシチニブ及びペフィシチニブにおいてもラットがん原性試験において免疫抑制に関連した自然発生腫瘍の発生促進が認められており（平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5mg 審査報告書及び平成 31 年 2 月 14 日付けスマイラフ錠 100 mg ほか審査報告書）、臨床試験において悪性腫瘍の発現も報告されている（平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5mg 審査報告書）。

5.R.3 生殖発生毒性

5.R.3.1 授胎能及び初期胚発生への影響について

機構は、以下のように考える。

授胎能及び着床までの初期胚発生性試験において、本薬を雄ラットへ投与したときに認められた着床前胚発生への影響は、JAK3 阻害活性を有する既承認の薬剤では認められていないことから（平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5mg 審査報告書及び平成 31 年 2 月 14 日付けスマイラフ錠 100 mg ほか審査報告書）、本薬特有の毒性変化である。胚発生に関する無毒性量投与時の本薬（非結合型）の曝露量と臨床曝露量との間に一定の安全域を有するものの、非遺伝毒性物質を雄へ投与した場合の初期胚発生への影響は稀な事象であること、発生機序等を踏まえたヒトへの外挿性が現時点では不明であることを踏まえると、具体的な当該毒性所見を添付文書にて情報提供する必要がある。

5.R.3.2 胎児発育への影響について

機構は、ラット及びウサギ胚・胎児発生試験において内臓又は骨格奇形が観察されており、胎児発育に関する無毒性量投与時の非結合型の本薬血中曝露量と臨床曝露量との間に一定の安全域を有するが、他の JAK3 阻害活性を薬理作用として有するトファシチニブ及びペフィシチニブ（平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書及び平成 31 年 2 月 14 日付けスマイラフ錠 100 mg ほか審査報告書）と同様に、本薬は潜在的な催奇形性リスクを有すると考えることから、添付文書において妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は禁忌と設定するとともに、非臨床試験で認められた具体的な毒性所見等について情報提供を行う必要があると判断する。

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

生物薬剤学試験として、絶対的バイオアベイラビリティ試験、相対的バイオアベイラビリティ試験、生物学的同等性試験、食事の影響を検討した試験等が提出された。

本薬の臨床開発では、主に4種類の製剤（経口服液²⁰⁾、B7981011 試験用経口服液及び静注液剤²¹⁾、錠剤〔リトレンチニブとして10及び50 mg含有〕、市販用カプセル剤〔リトレンチニブとして30、50及び100 mg含有〕が用いられた²²⁾。国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（B7981015 試験、7.2.1 項参照）では錠剤が用いられ、錠剤（50 mg）と市販用カプセル剤（100 mg）間の生物学的同等性はB7981029 試験（6.1.3 項参照）において確認された。市販用カプセル剤の100 mg 製剤と本邦市販予定である50 mg 製剤は、同一組成・成分の混合末を使用した比例処方（比例処方）の製剤であり、*in vitro* 溶出試験において溶出挙動が同様であることが確認されている。

ヒトの血漿中又は尿中のリトレンチニブ及びM2 濃度は、LC-MS/MS により測定された（定量下限：血漿中〔リトレンチニブ：0.5～3 ng/mL、M2：0.5 ng/mL〕、尿中〔リトレンチニブ：1 ng/mL〕）。なお、特に記載のない限り、各製剤の投与量はリトレンチニブとしての投与量を示し、薬物動態パラメータ及び測定値は平均値±標準偏差で示す。

6.1.1 絶対的バイオアベイラビリティ試験(CTD 5.3.3.1.3:B7981011 試験〔2019 年4 月～2019 年7 月〕)

本試験はパート A 及びパート B から構成され、外国人健康成人（6 例）を対象に、パート A では¹⁴C 標識体を含むリトレンチニブ 200 mg（経口服液）を空腹時単回経口投与、パート B では非標識リトレンチニブ 200 mg（経口服液）を空腹時単回投与し、約 0.5 時間後に¹⁴C 標識体を含むリトレンチニブ 60 µg（静注液剤）を静脈内投与し、絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランスが検討された。

パート A において、投与後 240 時間までの放射能の総回収率は85.6±9.2%であり、尿中に66.1±13.4%、糞中に19.5±4.0%が排泄された。パート B において、静脈内投与後 144 時間までの放射能の総回収率は83.0±4.7%であり、尿中に70.5±4.3%、糞中に12.5±3.7%が排泄された。また、尿中にリトレンチニブとして投与量の4.2%が排泄された。

経口投与又は静脈内投与後の尿中放射能回収率及び用量補正した AUC_{inf}²³⁾から、経口投与後の吸収率は89.2%、絶対的バイオアベイラビリティ〔90% CI〕は64.3〔58.1, 71.1〕%と推定された。また、静脈内投与時の定常状態における分布容積は73.8 Lであったことから、リトレンチニブの血管外への分布が示唆された。

経口投与後に、循環血中（投与 48 時間後まで）において、循環血漿中放射能に対する割合が10%以上の成分としてリトレンチニブ（30.4%）及びM2（16.5%）が認められた。尿中（投与 24 時間まで）において、投与量に対する割合が10%以上の成分としてM4（16.3%）及びM3（10.3%）が認められた。糞中（投与後 24～96 時間）には様々な代謝物が認められたものの、投与量の1%を超える代謝物は認められ

²⁰⁾ リトレンチニブマロン酸塩を用いて用時調整した経口服液（リトレンチニブとして0.03～8.5 mg/mL）

²¹⁾ 経口服液：¹⁴C 標識体を含む用時調整した本薬経口服液（リトレンチニブとして2.0 mg/mL）、静注液剤：¹⁴C 標識体を含む本薬を生理食塩水で溶解した製剤（リトレンチニブとして6.0 µg/mL）

²²⁾ 各製剤を用いた臨床試験は以下のとおり。経口服液：第Ⅰ相試験（B7981001 及び-1003 試験）、B7981011 試験用経口服液及び静注液剤：第Ⅰ相試験（B7981011 試験）、錠剤：第Ⅰ相試験（B7981003、-1008、-1016、-1017、-1018、-1020、-1022、-1023、-1024、-1025、-1026、-1029、-1035、-1036 及び-1054 試験）、第Ⅱ相試験（B7931005、B7981019 及びB7981037 試験）、第Ⅱ/Ⅲ相試験（B7981015 試験）及び第Ⅲ相試験（B7981032 試験）、市販用カプセル剤：第Ⅰ相試験（B7981022、-1029、-1030 及び-1069 試験）

²³⁾ 非標識リトレンチニブ 200 mg 経口投与時及び¹⁴C 標識体を含むリトレンチニブ 60 µg 静脈内投与時の用量補正したリトレンチニブの AUC_{inf}（平均値±標準偏差）は、それぞれ15.2±4.1 及び23.3±4.8 ng・h/mL/mg であった。

なかった。

6.1.2 相対的バイオアベイラビリティ試験(CTD 5.3.1.1.1:B7981003 試験[2016 年 2 月～2016 年 5 月])

外国人健康成人(14 例)を対象に、無作為化非盲検 6 群 3 期クロスオーバーデザインにより、リトレンシニブ 50 mg を空腹時に単回経口投与したときの経口服液剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティ及び錠剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響が検討され、結果は表 28 のとおりであった。空腹時の経口服液剤と錠剤の曝露量($C_{\max}$ 及び AUC) は同程度であった。錠剤の曝露量に対する食事の影響について、食後投与により吸収が遅延する傾向が認められ、 $C_{\max}$ は低下傾向を示したが、空腹時投与と食後投与で AUC に明確な違いは認められなかった。

表 28 リトレンシニブ 50 mg 単回経口投与時のリトレンシニブの薬物動態パラメータ

製剤 (投与条件)	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	調整済み幾何平均値の比 [90%CI]		
						$C_{\max}$	AUC_{last}	AUC_{inf}
経口服液剤・50 mg (空腹時)	14	0.311 ± 0.125	0.472 ± 0.251	0.474 ± 0.251	0.50 [0.25, 1.00]			
錠剤・50 mg (空腹時)	12	0.271 ± 0.089	0.420 ± 0.202	0.422 ± 0.202	0.50 [0.25, 2.12]	経口服液剤(空腹時)投与に対する比		
						0.90 [0.72, 1.13]	0.94 [0.88, 1.00]	0.94 [0.88, 1.00]
錠剤・50 mg (高脂肪食後)	11	0.180 ± 0.098	0.426 ± 0.204	0.430 ± 0.204	1.02 [0.25, 4.00]	錠剤(空腹時)投与に対する比		
						0.61 [0.49, 0.78]	1.01 [0.95, 1.09]	1.02 [0.95, 1.09]

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ ：中央値 [範囲]

6.1.3 生物学的同等性試験(CTD 5.3.1.2.2 : B7981029 試験 [2020 年 9 月～2021 年 7 月])

外国人健康成人(160 例)を対象に、無作為化非盲検 4 群 2 期又は 3 期クロスオーバーデザインにより、本薬 100 mg を空腹時に単回経口投与したときの錠剤に対する市販用カプセル剤の生物学的同等性及び市販用カプセル剤のバイオアベイラビリティに対する食事²⁴⁾の影響が検討され、結果は表 29 のとおりであった。錠剤投与時に対する市販用カプセル剤投与時の $C_{\max}$ 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比の 90%CI は、事前に設定された生物学的同等性の判定基準(0.80～1.25)の範囲内であった。市販用カプセル剤の曝露量に対する食事の影響について、食後投与により吸収が遅延する傾向が認められ、 $C_{\max}$ は低下傾向を示したが、AUC については空腹時投与と食後投与で明確な違いは認められなかった。

表 29 リトレンシニブ 100 mg 単回経口投与時のリトレンシニブの薬物動態パラメータ

製剤 (投与条件)	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	調整済み幾何平均値の比 [90%CI]		
						$C_{\max}$	AUC_{last}	AUC_{inf}
錠剤・50 mg×2 (空腹時)	122	0.660 ± 0.247	$1.318\pm0.535^{\text{a)}$	$1.324\pm0.533^{\text{b)}$	0.50 [0.50, 1.58]			
市販用カプセル剤・100 mg (空腹時)	119	0.668 ± 0.264	1.364 ± 0.540	1.372 ± 0.538	1.00 [0.50, 2.00]	錠剤(空腹時)投与に対する比		
						1.01 [0.95, 1.06]	1.03 [1.00, 1.05]	1.03 [1.00, 1.05]
市販用カプセル剤・100 mg (高脂肪食後)	12	0.337 ± 0.079	1.189 ± 0.388	1.196 ± 0.387	3.00 [0.50, 4.00]	カプセル剤(空腹時)投与に対する比 ^{c)}		
						0.68 [0.54, 0.85]	1.11 [0.98, 1.26]	1.11 [0.98, 1.25]

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ ：中央値 [範囲]

a) 121 例、b) 120 例

c) 高脂肪食を摂取した被験者において比較された。当該被験者集団における薬物動態パラメータの調整済み幾何平均値は以下のとおり。
空腹時： $C_{\max}$ 0.483 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{last} 1.02 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 AUC_{inf} 1.03 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$
高脂肪食後： $C_{\max}$ 0.328 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{last} 1.13 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 AUC_{inf} 1.14 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$

²⁴⁾ 食事の影響は、高脂肪食(約 800～1,000 kcal かつ総エネルギーに対する脂質の占める割合約 50%)を用いて検討された。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、健康被験者、肝機能又は腎機能障害を有する被験者を対象とした試験、薬物動態相互作用試験の成績、母集団薬物動態解析結果等が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は、4.2、4.3 及び 4.5 項に記載した。なお、特に記載のない限り、各製剤の投与量はリトレシチニブとしての投与量を示し、薬物動態パラメータ及び測定値は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : B7981001 試験 [2014 年 12 月～2016 年 4 月]、CTD 5.3.3.1.2 : B7981008 試験 [2017 年 8 月～2017 年 11 月])

外国人健康成人 (115 例) を対象に、リトレシチニブ 5～800 mg (経口服液) 若しくはプラセボを単回経口投与又はリトレシチニブ 50～400 mg (経口服液) 若しくはプラセボを 1 日 1 回若しくは 2 回 14 日間反復経口投与したときの薬物動態が検討され、リトレシチニブの薬物動態パラメータは表 30 のとおりであった。単回経口投与時に、 C_{max} は検討された用量範囲で、 AUC_{inf} は 200 mg の用量まで概ね用量に比例した増加が認められた。反復経口投与時に、1 日 1 回投与では投与 4 日目、1 日 2 回投与では投与 6 日目までに定常状態に達することが示唆され、 C_{max} は検討された用量範囲で概ね用量に比例して増加し、 AUC_{tau} は用量比を上回る増加が認められた²⁵⁾。

また、日本人健康成人 (6 例) を対象に、本薬 (錠剤) 200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときのリトレシチニブの薬物動態パラメータは表 30 のとおりであり、剤形の違い (経口服液と錠剤) でリトレシチニブの曝露量に明らかな違いは認められていないこと (6.1.2 項参照) を踏まえると、日本人におけるリトレシチニブの曝露量 (C_{max} 及び AUC) について、外国人と比較して顕著な差は認められなかった。

表 30 単回又は反復経口投与時のリトレシチニブの薬物動態パラメータ

被験者 (試験)	用法	用量 (mg)	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC^a)$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
外国人 (B7981001)	単回	5	6	0.028±0.009	0.045±0.012	1.20±0.11	0.50 [0.50, 0.50]	116.8±28.3	203.0±47.5
		20	6	0.134±0.068	0.225±0.089	1.20±0.17	0.50 [0.50, 1.00]	100.0±35.7	167.5±43.0
		50	6	0.272±0.100	0.415±0.173	1.13±0.17	0.50 [0.50, 1.00]	141.9±69.3	222.3±87.1
		100	6	0.663±0.156	1.11±0.25	1.48±0.18	0.50 [0.50, 0.62]	94.2±21.7	197.8±35.7
		200	6	1.10±0.43	2.63±0.95	1.75±0.43	0.75 [0.50, 2.00]	87.0±36.5	206.5±56.2
		400	12	2.77±0.71	8.18±2.38	2.18±0.34	1.00 [0.50, 2.00]	53.9±19.7	166.8±57.8
	1 日 1 回	800	6	5.02±0.57	17.0±2.9	2.48±0.46	1.50 [1.00, 2.02]	48.4±9.2	169.8±25.9
		50	6	0.332±0.103	0.570±0.202	1.30±0.24	0.50 [0.50, 1.00]	98.2±38.5	175.7±49.4
		200	5	1.47±0.42	4.15±0.92	1.84±0.41	1.00 [0.50, 1.00]	50.1±10.9	131.7±31.9
		400	15	3.23±0.77	10.2±2.0	2.16±0.10 ^{c)}	1.00 [0.50, 2.00]	40.6±8.0	128.1±24.4 ^{c)}
	1 日 2 回	100	4	0.690±0.209	2.00±0.29	2.11±0.34	0.75 [0.50, 2.00]	50.9±7.5	155.5±43.1
		200	5	1.96±0.54	5.33±1.36	2.27±0.21	1.00 [0.50, 1.00]	39.3±8.7	127.0±22.8
日本人 (B7981008)	単回 ^{b)}	200	4	1.88±0.55	3.86±0.92	1.69±0.17	0.53 [0.50, 1.00]	54.3±14.0	131.0±30.8
	1 日 1 回	200	4	1.89±0.64	5.08±1.10	1.78±0.15	0.50 [0.50, 0.50]	41.0±9.72	104.6±22.2

平均値±標準偏差、 t_{max} : 中央値 [範囲]

a) 単回投与 : AUC_{inf} 、反復投与 : AUC_{tau} 、b) 投与 1 日目のデータ、c) 14 例

²⁵⁾ 50 mg 1 日 1 回投与群の AUC が低値を示した要因の特定には至らなかったが、被験者数が限られていたことや体重等の人口統計学的要因の違いによる影響の可能性があると申請者は考察している。

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 肝機能障害被験者を対象とした試験（CTD 5.3.3.3.1 : B7981016 試験〔2019 年 7 月～2020 年 3 月〕）

中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する外国人成人 10 例及び正常な肝機能を有する外国人成人 8 例を対象²⁶⁾に、本薬（錠剤）30 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態が検討され、リトレスチニブの薬物動態パラメータは表 31 のとおりであった。申請者は、正常な肝機能を有する被験者と比較して、中等度の肝機能障害を有する被験者に本薬を投与した時のリトレスチニブの曝露量に明確な差異は認められなかったことから、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の用量調節は不要である旨を説明している。

また、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する被験者を対象とした試験は実施されていないが、申請者は、本薬は免疫抑制作用を有し、感染症の発現リスクがあることに加えて、当該患者では肝疾患により感染症の発現リスクを有していることを考慮し、当該患者に対する本剤の投与は禁忌と設定する旨を説明している。

表 31 リトレスチニブの薬物動態パラメータに対する肝機能の影響

肝機能障害 の程度	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	CL/F (L/h)	調整済み幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害／肝機能正常)	
					C _{max}	AUC _{0-24h}
正常	8	0.192±0.048	0.388±0.064	79.1±12.3	—	—
中等度	8	0.216±0.118	0.496±0.239	71.1±27.7	1.04 [0.74, 1.45]	1.19 [0.88, 1.60]

平均値±標準偏差

6.2.2.2 腎機能障害被験者を対象とした試験（CTD 5.3.3.3.2 : B7981020 試験〔2019 年 8 月～2020 年 3 月〕、CTD 5.3.3.5.10）

重度の腎機能障害（eGFR : 30 mL/min 未満）を有する外国人被験者 8 例を対象²⁷⁾に、本薬（錠剤）50 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態が検討され、リトレスチニブの薬物動態パラメータは表 32 のとおりであった。B7981016 試験（6.2.2.1 項参照）に組み入れられた被験者のうち、健康被験者（正常な腎機能を有する被験者）のデータに基づき算出した“正常な腎機能を有する被験者に対する重度の腎機能障害を有する被験者の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の調整済み幾何平均値の比 [90%CI]”は、それぞれ 1.44 [1.14, 1.83] 及び 1.55 [1.23, 1.96] であった。また、PPK モデル²⁸⁾を用いて B7981020 試験に組み入れられた被験者の体重に基づきシミュレーションにより生成した曝露量より算出した“正常な腎機能を有する被験者に対する重度の腎機能障害を有する被験者の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の調整済み幾何平均値の比 [90%CI]”は、それぞれ 1.43 [1.14, 1.80] 及び 1.71 [1.35, 2.17] であった。申請者は、正常な腎機能を有する被験者と比較して、重度の腎機能障害を有する被験者では、リトレスチニブ曝露量の増加は認

²⁶⁾ 本試験はパート 1（中等度の肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響を評価）及びパート 2（軽度の肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響を評価）から構成され、パート 1 において事前に定められた規定（パート 1 において正常な肝機能を有する被験者に対する中等度の肝機能障害を有する被験者の AUC_{0-24h} の幾何平均値の比が 2.0 以上を満たす）を満たさなかったため、パート 2 は実施されなかった。

²⁷⁾ 本試験はパート 1（重度の腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響を評価）及びパート 2（中等度及び軽度の腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響を評価）から構成され、パート 1 において事前に定められた規定（パート 1 において正常な腎機能を有する被験者に対する重度の腎機能障害を有する被験者の AUC_{0-24h} の幾何平均値の比が 2.0 以上を満たす）を満たした場合にパート 2 を実施することとされた。パート 1 では重度の腎機能障害を有する被験者の組入れ完了後、正常な腎機能を有する被験者を組み入れる予定であったが、新型コロナウイルス感染症のパンデミックに伴い被験者の組み入れが中断され、その後、事態の収束が見込めないこと及び本薬による免疫抑制作用を考慮し、試験は中止された。

²⁸⁾ 健康成人を対象とした B7981001 及び B7981003 試験、RA 患者を対象とした B7981006 試験から得られた血漿中リトレスチニブ濃度データ（116 例 [1,520 測定点]）を用いた PPK 解析（NONMEM ver. 7.3）。最終モデルは、CL/F に対して RA 患者及び 100 mg/日を超える用量、ka に対して食事、CL/F、Vc/F に対して体重を共変量とした 1 次吸収過程を含む 2 コンパートメントモデルとされた。

められたものの、顕著な差ではなく、腎機能障害を有する患者に対する本剤の用量調節は不要である旨を説明している。

表 32 リトレシチニブの薬物動態パラメータに対する腎機能の影響

腎機能障害の程度	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	CL/F (L/h)	調整済み幾何平均値の比 [90%CI] (腎機能障害／腎機能正常)	
					C _{max}	AUC _{0-24h}
重度	8	0.453±0.085	1.034±0.346	53.0±16.7	1.44 [1.14, 1.83] ^{a)} 1.43 [1.14, 1.80] ^{b)}	1.55 [1.23, 1.96] ^{a)} 1.71 [1.35, 2.17] ^{b)}

平均値±標準偏差

a) B7981016 試験に組み入れられた被験者のうち、健康被験者（正常な腎機能〔eGFR≥90 mL/min〕を有する被験者）に本薬 30 mg を反復投与した時の曝露量から線形性が成り立つとして算出された本薬 50 mg 反復投与時の曝露量に基づき算出

b) PPK モデルを用いてシミュレーションにより生成した曝露量より算出

6.2.3 薬物動態学的相互作用の検討²⁹⁾

in vitro 薬物相互作用試験の結果及び本薬の代謝、排泄等の薬物動態プロファイルを踏まえ、本薬（錠剤又は市販用カプセル剤）と他の薬剤を併用したときの薬物相互作用を検討することを目的として健康成人を対象に 9 試験が実施され、結果は表 33 及び表 34 のとおりであった。

得られた結果を踏まえ、申請者は、以下のように説明している。

- 本剤を臨床用量 (50 mg) で 1 日 1 回投与したとき、CYP1A2 や CYP3A に対する阻害作用により、CYP1A2 又は CYP3A の基質となる薬剤の血中濃度を上昇させる可能性があることから、添付文書において当該薬剤との併用について注意喚起を行う。
- 本剤の曝露量低下がみられるリファンピシンとの併用については、AA 患者を対象とした臨床試験 (B7981015 試験、7.2.1 項参照) において、臨床用量 (50 mg) の半量程度に相当する 30 mg の投与でもプラセボを上回る有効性が認められたことから、特段の注意喚起は不要である。

表 33 リトレシチニブの薬物動態パラメータに対する併用薬の影響

用法・用量 (全て経口投与)		例数	調整済み幾何平均値の比 [90%CI] (併用／非併用)	
併用薬	本薬		C _{max}	AUC _{inf}
イトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回	30 mg 単回	12	1.03 [0.83, 1.27]	1.15 [1.05, 1.27]
リファンピシン 600 mg 1 日 1 回	50 mg 単回	12 ^{a)}	0.75 [0.63, 0.89]	0.56 [0.52, 0.60]

イトラコナゾール：CYP3A/P-gp 阻害剤、リファンピシン：CYP 誘導剤

a) 併用 10 例

²⁹⁾ CTD 5.3.2.2.1 : B7981017 試験 [2018 年 12 月～2019 年 2 月]、CTD 5.3.2.2.2 : B7981018 試験 [2018 年 9 月～2018 年 11 月]、CTD 5.3.2.2.3 : B7981023 試験 [2019 年 2 月～2019 年 6 月]、CTD 5.3.2.2.4 : B7981024 試験 [2019 年 9 月～2020 年 1 月]、CTD 5.3.2.2.5 : B7981025 試験 [2020 年 6 月～2020 年 8 月]、CTD 5.3.2.2.6 : B7981026 試験 [2020 年 6 月～2020 年 9 月]、CTD 5.3.2.2.7 : B7981035 試験 [2019 年 8 月～2019 年 10 月]、CTD 5.3.2.2.8 : B7981054 試験 [2020 年 12 月～2021 年 3 月]、CTD 5.3.2.2.9 : B7981069 試験 [2021 年 11 月～2022 年 1 月]

表 34 併用薬の薬物動態パラメータに対する本薬の影響

用法・用量（全て経口投与）		例数	調整済み幾何平均値の比 [90%CI]（併用／非併用）	
本薬	併用薬（単回投与）		C _{max}	AUC ^{a)}
200 mg 1 日 1 回	ミダゾラム 2 mg	12 ^{b)}	1.81 [1.48, 2.21]	2.69 [2.16, 3.36]
200 mg 1 日 1 回	エファビレンツ 50 mg	12 ^{b)}	0.88 [0.77, 1.01]	1.00 [0.95, 1.04]
200 mg 1 日 1 回	カフェイン 100 mg	12	1.10 [1.04, 1.16]	2.65 [2.34, 3.00]
200 mg 1 日 1 回	トルブタミド 500 mg	12 ^{c)}	1.03 [0.97, 1.10]	0.99 [0.92, 1.07]
200 mg 1 日 1 回	エチニルエストラジオール 30 µg	12 ^{d)}	0.88 [0.78, 1.00]	0.82 [0.76, 0.89]
	レボノルゲストレル 150 µg	12	1.03 [0.97, 1.09]	1.13 [1.04, 1.22]
50 mg 1 日 1 回	エチニルエストラジオール 30 µg	28 ^{e)}	0.92 [0.84, 1.01]	0.98 [0.91, 1.06]
	レボノルゲストレル 150 µg	28 ^{f)}	0.80 [0.73, 0.88]	0.88 [0.83, 0.93]
200 mg 1 日 1 回	ロスバスタチン 10 mg	12 ^{g)}	0.73 [0.63, 0.83]	0.87 [0.75, 1.01]
400 mg 単回	スマトリブタン 25 mg（同時投与）	10 ^{h)}	0.87 [0.73, 1.03]	1.30 [1.17, 1.44]
400 mg 単回	スマトリブタン 25 mg（時間差投与 ⁱ⁾ ）	10 ^{h)}	1.50 [1.26, 1.78]	1.50 [1.35, 1.66]

ミダゾラム：CYP3A の基質、エファビレンツ：CYP2B6 の基質、カフェイン：CYP1A2 の基質、トルブタミド：CYP2C9 の基質、ロスバスタチン：OATP1B1、OATP1B3、BCRP 及び OAT3 の基質、スマトリブタン：OCT1 の基質

a) エファビレンツは AUC_{0-72h}、レボノルゲストレルは AUC_{last}、それ以外は AUC_{inf}。B) 非併用 11 例。C) 非併用例（AUC_{inf}：11 例）・併用例（C_{max}：10 例、AUC_{inf}：9 例）。D) 非併用例（AUC_{inf}：10 例）、併用例（AUC_{inf}：9 例）。E) 非併用（AUC_{inf}：24 例）、併用例（C_{max}：25 例、AUC_{inf}：20 例）。F) 併用例（C_{max} 及び AUC_{last}：25 例）。G) 非併用及び併用例（AUC_{inf}：11 例）。H) 非併用例（AUC_{inf}：7 例）、同時投与例及び時間差投与例（AUC_{inf}：9 例）。I) 本薬投与 8 時間後にスマトリブタンを投与

6.2.4 薬物濃度—反応モデリングによる QT 間隔延長リスクの評価（CTD 5.3.3.5.9）

健康成人を対象とした第 I 相試験（B7981001 試験）の単回投与時のデータを用いて、線形混合効果モデルに基づく薬物濃度—反応解析が実施された。B7981001 試験の最高用量（800 mg）を単回経口投与したときのリトレシチニブの C_{max}（幾何平均値：4.99 µg/mL）における QT 間隔のベースラインからの平均変化量のプラセボ群との差の予測値 [90%CI] は 0.71 [−2.71, 4.13] ms であり、90%CI の上限は 10 ms を下回った。当該 C_{max} は、AA 患者に本薬 200 mg を 1 日 1 回経口投与したときの定常状態における C_{max}（幾何平均値：1.60 µg/mL）³⁰⁾の約 3 倍であり、リトレシチニブの曝露量に顕著な影響を及ぼす内因性及び外因性因子は認められていないことも考慮すると、申請者は、当該解析結果から AA 患者に臨床用量（1 日 1 回 50 mg）を経口投与したときの QT 間隔延長リスクは低い旨を説明している。

6.3 PPK 解析（CTD 5.3.3.5.2、5.3.3.5.3）

健康成人、肝機能障害を有する被験者、AA、UC、RA 及び尋常性白斑患者を対象とした臨床試験 9 試験³¹⁾から得られた血漿中リトレシチニブ濃度のデータ（668 例 [5,187 測定点]）並びに早期段階で実施した PPK 解析モデル³²⁾を事前情報として用いて、PPK 解析（NONMEM ver. 7.4.3）が実施された。

リトレシチニブの薬物動態は、1 次吸収過程、CL/F 及び Vc/F に対する個体間変動、比例残差誤差、末梢濃度により直接決定される非定常の CL 及び F を含む 2 コンパートメントモデルにより記述され、CL/F、Q/F、Vc/F 及び Vp/F に対する体重³³⁾、CL/F に対する AA、UC、RA 及び尋常性白斑患者、CL/F 及び Vc/F の個体間変動並びに比例残差誤差に対する炎症性疾患患者、k_a に対する高脂肪食及び 800 mg 単回投与の影響を考慮したモデルが基本モデルとされた。共変量探索の結果³⁴⁾、k_a に対して市販用カプセ

³⁰⁾ B7931005 試験から算出された。

³¹⁾ 健康成人を対象とした B7981001、-1003、-1008 試験及び-1022 試験、肝機能障害を有する被験者を対象とした B7981016 試験、AA 患者を対象とした B7931005 試験、UC 患者を対象とした B7981005 試験、RA 患者を対象とした B7981006 試験、尋常性白斑患者を対象とした B7981019 試験

³²⁾ 健康成人を対象とした B7981001 及び-1003 試験、AA 患者を対象とした B7931005 試験、RA 患者を対象とした B7981006 試験を用いて実施された。

³³⁾ 体重 70 kg を基準に CL/F 及び Q/F には 0.75、Vc/F 及び Vp/F には 1 を指数とするアロメトリックスケーリング

³⁴⁾ 共変量として、CL/F に対する疾患状態（AA/RA/UC/尋常性白斑/中等度肝機能障害患者）、年齢、性別、人種（アジア人/白人/黒人/その他/不明）、ヘマトクリット、クレアチニンクリアランス及び肝機能（AST、ALT、ビリルビン及びアルブミン）、k_a に

ル剤、F に対して UC 患者及び中等度の肝機能障害が新たに共変量として選択され、最終モデルとされた。

また、前述の PPK 解析で検討できなかった共変量の影響を検討するため、健康成人及び AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験³⁵⁾から得られた血漿中リトレンチニブ濃度のデータ (601 例 [2,944 測定点]) 並びに前述の PPK 解析モデルを事前情報として用いて、PPK 解析 (NONMEM ver. 7.5.0) が実施された。

リトレンチニブの薬物動態は、1 次吸収過程、CL/F 及び Vc/F に対する個体間変動、比例残差誤差、末梢濃度により直接決定される非定常の CL 及び F を含む 2 コンパートメントモデルに、CL/F、Q/F、Vc/F 及び Vp/F に体重³³⁾、CL/F に対する AA、CL/F 及び Vc/F の個体間変動並びに比例残差誤差に対する炎症性疾患患者を考慮したモデルが基本モデルとされ、共変量探索の結果³⁶⁾、F に対する重度の腎機能障害が新たに共変量として選択され、最終モデルとされた。

両 PPK 解析の最終モデルを用いて共変量の影響を検討した結果は表 35 のとおりであり、いずれの共変量においてもリトレンチニブの曝露量に顕著な差は認められなかった。

また、健康成人及び AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験データを用いた PPK 解析から、本薬を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における C_{max} は 10~800 mg の範囲で、AUC_{tau} は 30~200 mg の範囲で概ね用量比例性を示すことが示唆され、AA 患者に本薬 30、50 又は 200 mg を 1 日 1 回反復投与したときの薬物動態パラメータは表 36 のとおりであった。

表 35 最終モデルにおける共変量の影響

共変量		C _{max, ss}	AUC _{tau, ss}
AA 患者 ^{a)}		1.08	1.45
重度腎機能障害 ^{a)}		1.41	1.47
中等度肝機能障害 ^{b)}		1.30	1.35
高脂肪食 ^{b)}		0.764	1.02
カプセル剤 ^{b)}		0.857	1.01
体重 ^{a)}	38 kg ^{c)}	1.87	1.74
	47 kg ^{d)}	1.52	1.45
	101 kg ^{e)}	0.679	0.703

本薬 50 mg を 1 日 1 回反復投与したときの典型的なケース (健康成人、70 kg、空腹時、錠剤) に対する比

a) 健康成人及び AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験のデータを用いた PPK 解析に基づき共変量の影響が検討された。

b) 健康成人、AA、UC、RA 及び尋常性白斑患者を対象とした臨床試験 9 試験のデータを用いた PPK 解析に基づき共変量の影響が検討された。

c) 学校保健統計調査 (令和 3 年度) による日本人青少年 (12~17 歳) の体重分布の 5 パーセンタイル

d) 脚注 a) の PPK 解析の対象集団の 5 パーセンタイル

e) 脚注 a) の PPK 解析の対象集団の 95 パーセンタイル

表 36 本薬を AA 患者に反復経口投与した時の最終モデルにより推定されたリトレンチニブの薬物動態パラメータ

用量 (1 日 1 回投与)	AUC _{tau} (µg・h/mL)	C _{avg} (ng/mL)	C _{max} (µg/mL)
30 mg	0.648 (75.9)	27.0 (75.9)	0.208 (38.4)
50 mg	1.25 (73.0)	52.0 (73.0)	0.370 (38.5)
200 mg	6.17 (62.6)	257 (62.6)	1.66 (36.2)

幾何平均値 (幾何 CV%)

対して製剤 (経口液剤/錠剤/市販用カプセル剤)、F に対して疾患状態 (AA/RA/UC/尋常性白斑/中等度肝機能障害患者) 及び製剤 (経口液剤/錠剤/市販用カプセル剤) の影響が評価された。

³⁵⁾ 健康成人を対象とした B7981036 試験、腎機能障害を有する被験者を対象とした B7981020 試験、AA 患者を対象とした B7981015 及び -1032 試験

³⁶⁾ 共変量として、CL/F に対する年齢 (連続変数又はカテゴリカル変数: 青少年/成人)、AA サブタイプ (AT/AU 以外/AT/AU)、ベースラインの SALT スコア、腎機能 (連続変数: クレアチニンクリアランス又は MDRD に基づく eGFR、カテゴリカル変数: 重度/正常)、地域 (北米/欧州/アジア/その他) 及び人種 (アジア人/黒人/白人/その他/不明)、ka に対して地域 (北米/欧州/アジア/その他)、F に対して腎機能 (カテゴリカル変数: 重度/正常)、地域 (北米/欧州/アジア/その他) の影響が評価された。

6.4 曝露－反応解析 (CTD 5.3.3.5.5、5.3.3.5.8)

AA 患者を対象とした B7931005 試験 (7.1.1 項参照)、B7981015 試験 (7.2.1 項参照) 及び B7981032 試験 (7.3.1 項参照) から得られた SALT スコアと、PPK 解析 (6.3 項参照) に基づく C_{avg} を用いて、有効性に関する曝露－反応解析が実施され、以下の点が示唆された。

- 最大効果の 50% の効果を示す濃度は 53.6 ng/mL であり、AA 患者に本薬 50 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における C_{avg} (52.0 及び 27.0 ng/mL、6.3 項参照) を踏まえると、本薬 50 mg 1 日 1 回投与による有効性は、30 mg 1 日 1 回投与と比較して高い可能性が示唆された。
- SALT スコアの経時的曝露－反応解析の結果に基づき、SALT スコア 20 以下達成率の推移を推定し、導入投与 (本薬 200 mg 1 日 1 回 4 週間) の効果を評価した結果、臨床効果発現³⁷⁾時期が、30 mg 1 日 1 回投与では 7 週間 (導入あり：6 週、導入なし：13 週)、50 mg 1 日 1 回投与では 3 週間 (導入あり：6 週、導入なし：9 週) 早くなるものの、投与 48 週時では導入投与の有無に関わらず SALT スコア 20 以下達成率は同程度となることが示唆された。

健康成人、AA 及び尋常性白斑患者を対象とした臨床試験 9 試験³⁸⁾から得られた感染症³⁹⁾及び発疹のデータと、PPK 解析 (6.3 項参照) に基づく時間加重 C_{avg} ⁴⁰⁾ を用いて、安全性に関する曝露－反応解析が実施された。本薬 30、50、100 又は 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときに予測される感染症及び発疹の 100 人・年あたりの発現率は表 37 のとおりであり、曝露量の増加に伴い発現率が上昇する傾向が認められた。また、導入投与 (本薬 200 mg 1 日 1 回 4 週間) の影響を評価するため、プラセボ又は導入投与有無別に本薬 50 mg を 1 日 1 回投与したときの 100 人・年あたりの感染症及び発疹の累積発現率をシミュレーションした結果は図 2 のとおりであり、導入投与により投与開始初期に感染症及び発疹の発現リスクが上昇することが示唆された。

表 37 曝露－反応解析から予測される本薬反復経口投与時の感染症及び発疹の 100 人・年あたりの発現率

用量 (1 日 1 回投与)	C_{avg} (ng/mL)	感染症	発疹
30 mg	27.0	11.0 [9.61, 12.7]	18.3 [16.5, 20.4]
50 mg	52.0	13.5 [11.9, 15.4]	24.1 [21.9, 26.6]
100 mg	119	19.8 [17.0, 23.0]	40.0 [36.3, 44.1]
200 mg	257	33.2 [25.9, 42.6]	80.1 [70.3, 91.2]

C_{ave} ：幾何平均値、発現率：平均値 [95%CI]

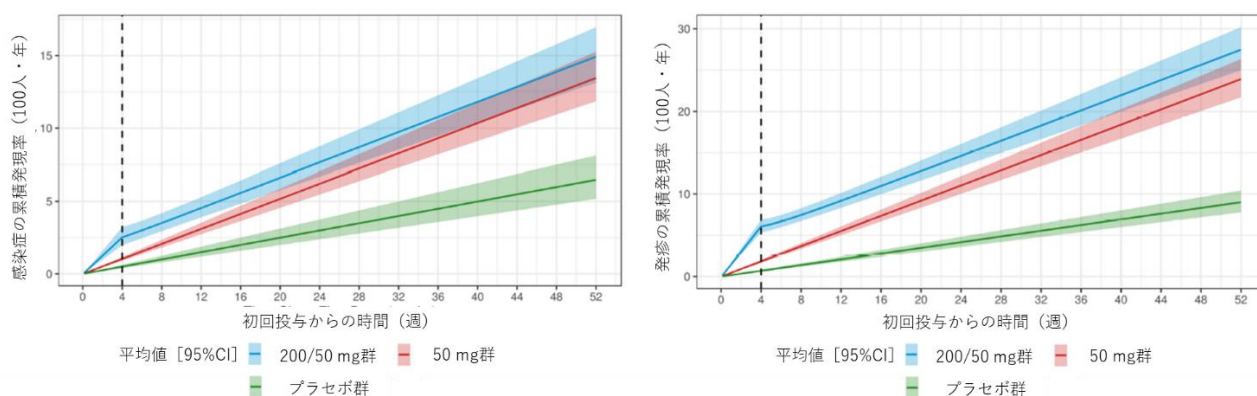


図 2 本薬 50 mg の 1 日 1 回経口投与時において予測される感染症 (左図) 及び発疹 (右図) の累積発現率

³⁷⁾ SALT スコア 20 以下達成率の 95%CI に基づき、プラセボとの差が認められることが臨床効果発現と定義された。

³⁸⁾ 健康成人を対象とした B7981001、-1003、-1008、-1022 及び -1036 試験、AA 患者を対象とした B7931005 試験、B7981015 及び -1032 試験、尋常性白斑患者を対象とした B7981019 試験

³⁹⁾ 中等度、重度又は投与中止に至った感染症

⁴⁰⁾ PPK 解析により推定された累積 AUC を有害事象発現までの時間で除して算出された。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の薬物動態について日本人と外国人の被験者間で臨床的に意義のある差は認められていないと判断した。また、重度の肝機能障害患者を禁忌とすること、肝障害（重度を除く）及び腎障害患者に対する本剤の用量調節を不要とすることは適切であり、薬物相互作用に対する注意喚起並びに QT 間隔延長リスクの評価については、申請者の説明を了承した。なお、導入投与の可否を含めた用法・用量の適切性については、臨床試験成績を踏まえて判断する（7.R.6 項参照）。

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評価資料として、表 38 に示す 3 試験の成績が提出された。なお、以降の項では、本薬の製剤については剤形によらず本剤と記載する。

表 38 有効性及び安全性に関する主な評価資料

相	試験名	実施地域	対象患者	割付例数	用法・用量の概略 ^{a)} (すべて 1 日 1 回経口投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
II	B7931005	海外	頭部の脱毛部位が広範囲 (SALT スコア 50 以上) の AA 患者 (18~75 歳)	①48 ②24 ③47 ④23	①本剤 200/50 mg ^{b)} ②プラセボ [本剤対応] ③brepocitinib 60/30 mg ^{c)} ④プラセボ [brepocitinib 対応]	有効性・安全性 【投与 24 週時における SALT スコアのベースラインからの変化量】
II/III	B7981015	国際共同	頭部の脱毛部位が広範囲 (SALT スコア 50 以上) の AA 患者 (12 歳以上)	① 63 ②132 ③130 ④130 ⑤132 ⑥ 66 ⑦ 65	①本剤 10 mg ②本剤 30 mg ③本剤 200/30 mg ^{d)} ④本剤 50 mg ⑤本剤 200/50 mg ^{b)} ⑥プラセボ→本剤 50 mg ^{e)} ⑦プラセボ→本剤 200/50 mg ^{f)}	有効性・安全性 【投与 24 週時における SALT スコア 20 以下達成率】
III	B7981032	国際共同	①B7931005 試験又は B7981015 試験 (34 週以上) を完了した被験者 ②頭部の脱毛部位が広範囲 (SALT スコア 25 以上 ^{g)}) の AA 患者 (12 歳以上)	①603 ②449	①本剤 50 mg ②本剤 200/50 mg ^{b)}	安全性・有効性

a) B7931005 試験については、二重盲検期における用法・用量を記載。b) 最初の 4 週間は 200 mg、以降は 50 mg。c) 最初の 4 週間は 60 mg、以降は 30 mg。d) 最初の 4 週間は 200 mg、以降は 30 mg。e) 投与 24 週後から本剤 50 mg。f) 投与 24 週後から 4 週間は本剤 200 mg、以降は 50 mg。g) 治験実施計画書第 4 版 [2016 年 12 月 15 日改訂] 以降に組み入れられた 12 歳以上 18 歳未満の被験者は SALT スコア 50 以上。

7.1 第 II 相試験

7.1.1 頭部の脱毛部位が広範囲の AA 患者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.5.1.1 : B7931005 試験 [2016 年 12 月~2019 年 5 月])

頭部の脱毛部位が広範囲の AA 患者 (表 39、目標例数 132 例 [本剤 200/50 mg 群 44 例、brepocitinib 60/30 mg 群 44 例、プラセボ群 44 例 [本剤対応、brepocitinib 対応各 22 例]]⁴¹⁾) を対象に、本剤及び brepocitinib の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、カナダ及びオーストラリアで実施された。

本試験は、二重盲検期 (24 週間)、継続投与期 (単盲検⁴²⁾、最長 48 週間) 及びクロスオーバー投与期 (非盲検、24 週間) より構成され、試験デザイン及び各投与期間における治験薬の用法・用量は図 3 のとおりであった。

⁴¹⁾ 主要評価項目である投与 24 週時における SALT スコアのベースラインからの変化量の期待値として、brepocitinib 群とプラセボ群及び本剤 200/50 mg 群とプラセボ群との群間差をいずれも 20、各群の標準偏差を 32.43 と仮定した場合、被験者数各群 30 例で有意水準片側 2.5% の下、各薬剤群とプラセボ群との群間比較において約 89.9% の検出力を有する。脱落率を約 30% と仮定して、目標被験者数は 132 例 (各群 44 例) とされた。

⁴²⁾ 治験依頼者：非盲検、治験責任医師：非盲検、被験者：盲検

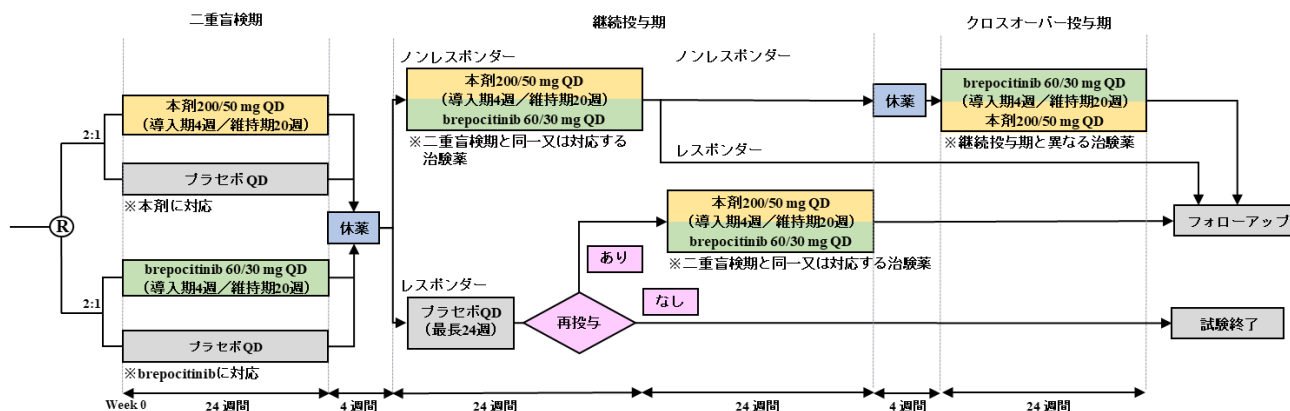


図 3 B7931005 試験の試験デザイン

レスポナー：SALT スコアがベースラインから 30%以上改善した被験者、R：無作為化
継続投与期にプラセボが投与された被験者で「二重盲検期終了時の改善率」－「来院時の改善率」>30%を満たす場合は治験薬の再投与が実施された（改善率はいずれもベースラインからの SALT スコアの改善割合）。

表 39 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- 以下のいずれの基準も満たす AA 患者
 - スクリーニング及びベースライン時に SALT スコア 50 以上、かつ過去 6 カ月以内に毛髪再生の徴候がない
 - 現在の症状固定期の脱毛が認められてから 7 年以内
- 18 歳以上 75 歳以下

<主な除外基準>

- 他の脱毛症（牽引性脱毛症や瘢痕性脱毛症を含むが、これらに限らない）を有する
- AA や治験薬による効果の評価に影響を与える可能性のある他の活動性の炎症性皮膚疾患又は皮膚症状（乾癬、脂漏性皮膚炎、全身性エリテマトーデス等）を有すると医師により判断されている
- ベースライン前の一定期間に以下に示す治療を受けている
 - リツキシマブを含む細胞枯渇薬（6 カ月間、5 半減期間又はリンパ球数が正常になるまでのうちいずれか長いもの）
 - JAK 阻害薬（12 週間）
 - 生物製剤（12 週間又は 5 半減期のうちいずれか長いもの）
 - AA に影響を及ぼす可能性のある全身治療（8 週間又は 5 半減期のうちいずれか長いもの）
 - 経口免疫抑制剤 [シクロスポリン A、MTX、MMF 等]（8 週間又は 5 半減期のうちいずれか長いもの）
 - 経口ステロイド、ステロイド局所注射（8 週間又は 5 半減期のうちいずれか長いもの）
 - 紫外線療法（4 週間）
 - 外用療法 [TCS 等]（2 週間）、評価部位のみ

無作為化された 142 例（本剤 200/50 mg 群 48 例、brepocitinib 60/30 mg 群 47 例、プラセボ群 47 例⁴³⁾）が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。また、全例で治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。

二重盲検期における中止例⁴⁴⁾は、本剤 200/50 mg 群 6.3%（3/48 例）、brepocitinib 60/30 mg 群 25.5%（12/47 例）、プラセボ群 27.7%（13/47 例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（本剤 200/50 mg 群 なし、brepocitinib 60/30 mg 群 6.4% [3/47 例]、プラセボ群 17.0% [8/47 例]）、有害事象（本剤 200/50 mg 群 4.2% [2/48 例]、brepocitinib 60/30 mg 群 8.5% [4/47 例]、プラセボ群 4.3% [2/47 例]）であった。

二重盲検期における有効性の主要評価項目である投与 24 週時における SALT スコア（定義は 10 項参照）のベースラインからの変化量は表 40 のとおりであり、プラセボ群と本剤 200/50 mg 群及び brepocitinib 60/30 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た。

⁴³⁾ 本剤対応 24 例、brepocitinib 対応 23 例

⁴⁴⁾ B7931005 試験では投与中止の例数及び理由を示す。

表 40 投与 24 週時における SALT スコアのベースラインからの変化量の成績 (FAS、OC、二重盲検期)

	本剤 200/50 mg 群 (48 例)	brepocitinib 60/30 mg 群 (47 例)	プラセボ群 (47 例)
ベースライン	89.4±15.8 (48)	86.4±18.1 (47)	88.4±18.1 (47)
投与 24 週時	54.4±40.3 (44)	34.0±36.7 (40)	87.4±20.1 (35)
ベースラインからの変化量 [95%CI]	32.5 [24.0, 41.1]	50.6 [41.7, 59.5]	1.4 [-7.9, 10.3]
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a), b)}	31.1 [18.8, 43.5]	49.2 [36.6, 61.7]	

各時点のスコア：平均値±標準偏差（例数）、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値

ベースラインからの変化量は、ベースライン時のスコアから観察時のスコアを引いたものと定義された。

a) 投与群、評価時点、ベースラインの SALT スコア、投与群と評価時点の交互作用、投与群とベースラインの SALT スコアの交互作用を共変量、時点間の相関に対する分散共分散構造として無構造を仮定した MMRM

b) 仮説検定の多重性の調整方法として Hochberg の方法が用いられた。各投与群とプラセボ群との群間差の両側 95%CI の下限値がともに 0 を上回った場合は、両投与群のプラセボ群に対する優越性が示されることとされ、片方の投与群とプラセボ群との群間差の両側 95%CI の下限値が 0 を上回らなかった場合は、もう一方の投与群とプラセボ群との群間差の両側 97.5%CI の下限値が 0 を上回れば、当該投与群のみプラセボ群に対する優越性が示されることとされた。

二重盲検期における有害事象は、本剤 200/50 mg 群 66.7% (32/48 例)、brepocitinib 60/30 mg 群 76.6% (36/47 例)、プラセボ群 74.5% (35/47 例) に認められ、主な事象は表 41 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、brepocitinib 60/30 mg 群 4.3% (2/47 例〔横紋筋融解症 2 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。

試験又は投与中止に至った有害事象は、本剤 200/50 mg 群 4.2% (2/48 例)、brepocitinib 60/30 mg 群 8.5% (4/47 例)、プラセボ群 6.4% (3/47 例) に認められた。

副作用は、本剤 200/50 mg 群 27.1% (13/48 例)、brepocitinib 60/30 mg 群 42.6% (20/47 例)、プラセボ群 29.8% (14/47 例) に認められた。

表 41 いずれかの群で 5%以上認められた有害事象 (二重盲検期、安全性解析対象集団)

事象名	本剤 200/50 mg 群 (48 例)	brepocitinib 60/30 mg 群 (47 例)	プラセボ群 (47 例)
上咽頭炎	6 (12.5)	4 (8.5)	6 (12.8)
頭痛	6 (12.5)	4 (8.5)	5 (10.6)
ざ瘡	5 (10.4)	5 (10.6)	2 (4.3)
上気道感染	4 (8.3)	11 (23.4)	5 (10.6)
下痢	4 (8.3)	1 (2.1)	3 (6.4)
悪心	3 (6.3)	3 (6.4)	5 (10.6)
毛包炎	3 (6.3)	1 (2.1)	1 (2.1)
アトピー性皮膚炎	3 (6.3)	1 (2.1)	0
ウイルス性上気道感染	2 (4.2)	3 (6.4)	0
副鼻腔炎	0	3 (6.4)	2 (4.3)
好中球数減少	0	3 (6.4)	1 (2.1)
口腔咽頭痛	0	3 (6.4)	0
腹痛	0	3 (6.4)	0
腹部不快感	0	1 (2.1)	4 (8.5)
疲労	0	0	3 (6.4)

例数 (%)

MedDRA ver.22.0 (MedDRA/J ver.23.1)

7.2 第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.2.1 頭部の脱毛部位が広範囲の AA 患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1.2 : B7981015 試験 [2018 年 12 月～2021 年 6 月])

頭部の脱毛部位が広範囲の AA 患者 (表 42、目標例数 660 例 [10 mg 群 60 例、30 mg 群 120 例、200/30 mg 群 120 例、50 mg 群 120 例、200/50 mg 群 120 例、プラセボ→50 mg 群 60 例、プラセボ→

200/50 mg 群 60 例⁴⁵⁾を対象に、本剤の AA に対する有効性の検証及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較用量設定試験が日本、米国、カナダ、中国等の 18 の国又は地域で実施された。

本試験は、プラセボ対照期（二重盲検、24 週間）及び継続投与期（二重盲検、24 週間）より構成され、試験デザイン及び各投与期間における治験薬の用法・用量は図 4 のとおりであった。

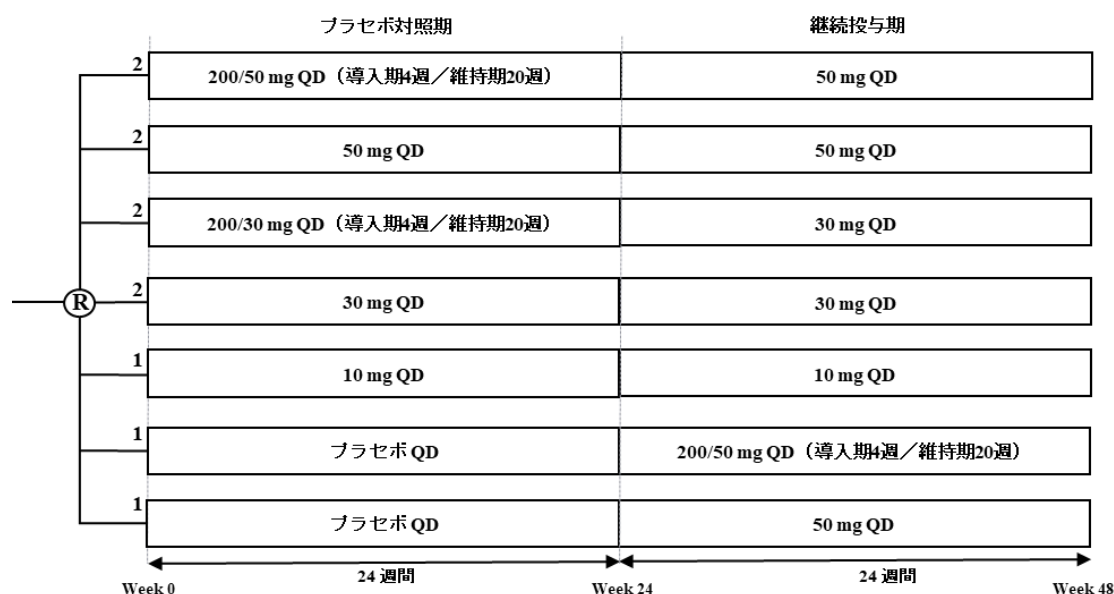


図 4 B7981015 試験の試験デザイン（各投与群の左に記載した数字は割付比を、用量は本剤の用量を示す。R：無作為化）

表 42 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- 以下のいずれの基準も満たす AA 患者
 - スクリーニング及びベースライン時に SALT スコア 50 以上、かつ過去 6 カ月以内に硬毛の毛髪再生の徴候がない
 - 現在の脱毛症状が発症してから 10 年以内
- 12 歳以上

<主な除外基準>

- 他の脱毛症（男性型脱毛症、牽引性脱毛症、瘢痕性脱毛症、休止期脱毛症を含むが、これらに限らない）を有する
- AA の評価に影響を与える可能性のあるその他の頭部の皮膚疾患（頭皮乾癬、頭部皮膚炎等）を有する
- 脱毛を引き起こす可能性のある全身性疾患（全身性エリテマトーデス、甲状腺炎、全身性強皮症、扁平苔癬等）を有する
- 過去 5 年間に進行した難聴、突発性難聴、中耳・内耳疾患（中耳炎、真珠腫性中耳炎、メニエール病、迷路炎等）、又は急性、不安定、進行性と考えられるその他の聴覚障害を有する
- JAK 阻害薬又は非 B 細胞選択的リンパ球枯渇薬（アレムツズマブ等）の使用歴を有する
- ベースライン前の一定期間に以下に示す治療を受けている
 - リツキシマブを含む B 細胞枯渇薬（6 カ月間、5 半減期又はリンパ球数が正常になるまでのうちいずれか長いもの）
 - 免疫調整生物製剤（12 週、5 半減期のうちいずれか長いもの）
 - AA に影響を及ぼす可能性のある全身治療（8 週間又は 5 半減期のうちいずれか長いもの）
 - 免疫抑制剤 [シクロスポリン A、MTX、MMF 等]（8 週間又は 5 半減期のうちいずれか長いもの）
 - 経口ステロイド、ステロイド局所注射、5 α -還元酵素阻害薬 [フィナステリド等]（8 週間又は 5 半減期のうちいずれか長いもの）
 - 紫外線療法、局所免疫療法（4 週間）
 - 外用療法 [TCS 等]（2 週間）、評価部位のみ

⁴⁵⁾ 主要評価項目である投与 24 週時における SALT スコア 20 以下達成率の期待値として、プラセボ群を 5%以下、200/50 mg 群とプラセボ群との差を 24%と仮定し、有意水準両側 5%の下、90%超の検出力を確保できる被験者数として 200/50 mg 群の目標被験者数は 120 例とされた。30 mg 群、200/30 mg 群及び 50 mg 群の目標被験者数も 200/50 mg 群と同じ 120 例とされた。この目標被験者数は、主要な臨床試験が 1 試験であることを踏まえた、より厳格な有意水準（両側 0.125%）においても、90%超の検出力を有する。10 mg 群は曝露-反応関係の検討のための情報取得を目的として設定され、目標被験者数を 60 例とされた。以上より、試験全体の目標被験者数は 660 例とされた。

無作為化された 718 例（10 mg 群 63 例、30 mg 群 132 例、200/30 mg 群 130 例、50 mg 群 130 例、200/50 mg 群 132 例、プラセボ群 131 例）が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。FAS のうち、治験薬が 1 回以上投与された 715 例（10 mg 群 62 例、30 mg 群 132 例、200/30 mg 群 129 例、50 mg 群 130 例、200/50 mg 群 131 例、プラセボ群 131 例）が安全性解析対象集団とされた。

プラセボ対照期における中止例は、10 mg 群 7.9%（5/63 例）、30 mg 群 11.4%（15/132 例）、200/30 mg 群 4.6%（6/130 例）、50 mg 群 6.9%（9/130 例）、200/50 mg 群 7.6%（10/132 例）、プラセボ群 5.3%（7/131 例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（10 mg 群 1.6%〔1/63 例〕、30 mg 群 3.0%〔4/132 例〕、200/30 mg 群 3.1%〔4/130 例〕、50 mg 群 3.1%〔4/130 例〕、200/50 mg 群 3.0%〔4/132 例〕、プラセボ群 2.3%〔3/131 例〕）、有害事象（10 mg 群 3.2%〔2/63 例〕、30 mg 群 3.0%〔4/132 例〕、200/30 mg 群 なし、50 mg 群 1.5%〔2/130 例〕、200/50 mg 群 2.3%〔3/132 例〕、プラセボ群 0.8%〔1/131 例〕）であった。

FAS 及び安全性解析対象集団のうち、日本人部分集団はいずれも 47 例（10 mg 群 5 例、30 mg 群 8 例、200/30 mg 群 8 例、50 mg 群 9 例、200/50 mg 群 8 例、プラセボ群 9 例）であった。

日本人部分集団のプラセボ対照期における中止例は、10 mg 群 20.0%（1/5 例）、200/50 mg 群 12.5%（1/8 例）に認められ、中止理由はいずれも有害事象であった。

有効性の主要評価項目である投与 24 週時における SALT スコア 20 以下達成率は表 43 のとおりであり、曝露－反応関係の検討のための情報取得を目的として設定された 10 mg 群を除く本剤投与群とプラセボ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投与群（10 mg 群を除く）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 43 のとおりであった。

表 43 有効性の主要評価項目の成績（FAS、NRI^{a)}）

評価項目	10 mg 群 (63 例)	30 mg 群 (132 例)	200/30 mg 群 (130 例)	50 mg 群 (130 例)	200/50 mg 群 (132 例)	プラセボ群 (131 例)
全体集団						
投与 24 週時における SALT スコア 20 以下達成率	1.7 (1/59)	14.3 (17/119)	22.3 (27/121)	23.4 (29/124)	30.7 (38/124)	1.5 (2/130)
プラセボ群との差 [99.875%CI] ^{b)} p 値 ^{c)}	0.2 [－8.6, 16.4] －	12.8 [2.4, 26.2] 0.000154	20.8 [9.1, 35.2] <0.000001	21.9 [10.1, 36.2] <0.000001	29.1 [16.3, 43.8] <0.000001	
日本人部分集団						
投与 24 週時における SALT スコア 20 以下達成率	0 (0/5)	12.5 (1/8)	50.0 (4/8)	11.1 (1/9)	25.0 (2/8)	0 (0/9)
プラセボ群との差 [99.875%CI] ^{b)}	－	12.5 [－47.4, 67.6]	50.0 [－21.9, 88.1]	11.1 [－48.0, 64.2]	25.0 [－39.3, 75.6]	

%（例数）、－：該当なし又は未算出

a) COVID-19 関連の理由による欠測の場合は解析から除外され、それ以外の理由による欠測はノンレスポnderとして補完された。

b) Miettinen and Nurminen 法

c) 有意水準両側 0.125%、Farrington and Manning 法、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が用いられた（詳細は 10 項参照）。

プラセボ対照期における有害事象は、10 mg 群 69.4%（43/62 例）、30 mg 群 72.7%（96/132 例）、200/30 mg 群 70.5%（91/129 例）、50 mg 群 75.4%（98/130 例）、200/50 mg 群 73.3%（96/131 例）、プラセボ群 71.0%（93/131 例）に認められ、主な事象は表 44 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、10 mg 群 3.2%（2/62 例〔自殺行為、湿疹各 1 例〕）、30 mg 群 0.8%（1/132 例〔憩室炎〕、200/50 mg 群 3.1%（4/131 例〔乳腺浸潤性小葉癌、敗血症/蓄膿、虫垂炎、自然流産各 1 例〕、プ

ラセボ群 2.3% (3/131 例〔転換性障害、自然流産、重度月経出血各 1 例〕) に認められ、このうち 10 mg 群の湿疹及び 200/50 mg 群の敗血症/蓄膿については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

試験又は投与中止に至った有害事象は、10 mg 群 3.2% (2/62 例)、30 mg 群 3.0% (4/132 例)、50 mg 群 1.5% (2/130 例)、200/50 mg 群 3.1% (4/131 例)、プラセボ群 1.5% (2/131 例) に認められた。

副作用は、10 mg 群 30.6% (19/62 例)、30 mg 群 34.1% (45/132 例)、200/30 mg 群 35.7% (46/129 例)、50 mg 群 36.2% (47/130 例)、200/50 mg 群 38.2% (50/131 例)、プラセボ群 37.4% (49/131 例) に認められた。

表 44 いずれかの群で 5%以上認められた有害事象 (プラセボ対照期、安全性解析対象集団)

事象名	10 mg 群 (62 例)	30 mg 群 (132 例)	200/30 mg 群 (129 例)	50 mg 群 (130 例)	200/50 mg 群 (131 例)	プラセボ群 (131 例)
上気道感染	2 (3.2)	11 (8.3)	10 (7.8)	8 (6.2)	16 (12.2)	10 (7.6)
上咽頭炎	6 (9.7)	16 (12.1)	18 (14.0)	13 (10.0)	15 (11.5)	8 (6.1)
頭痛	11 (17.7)	20 (15.2)	10 (7.8)	12 (9.2)	11 (8.4)	11 (8.4)
蕁麻疹	1 (1.6)	4 (3.0)	6 (4.7)	6 (4.6)	9 (6.9)	3 (2.3)
毛包炎	2 (3.2)	3 (2.3)	8 (6.2)	4 (3.1)	9 (6.9)	3 (2.3)
下痢	0	6 (4.5)	4 (3.1)	12 (9.2)	8 (6.1)	5 (3.8)
悪心	3 (4.8)	10 (7.6)	2 (1.6)	3 (2.3)	8 (6.1)	7 (5.3)
浮動性めまい	1 (1.6)	3 (2.3)	7 (5.4)	3 (2.3)	7 (5.3)	1 (0.8)
尿路感染	0	5 (3.8)	2 (1.6)	0	7 (5.3)	2 (1.5)
ざ瘡	3 (4.8)	7 (5.3)	7 (5.4)	8 (6.2)	6 (4.6)	6 (4.6)
筋肉痛	5 (8.1)	5 (3.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.1)	1 (0.8)

例数 (%)

MedDRA ver.24.0 (MedDRA/J ver.24.0)

日本人部分集団のプラセボ対照期における有害事象は、10 mg 群 60.0% (3/5 例)、30 mg 群 87.5% (7/8 例)、200/30 mg 群 100% (8/8 例)、50 mg 群 55.6% (5/9 例)、200/50 mg 群 62.5% (5/8 例)、プラセボ群 66.7% (6/9 例) に認められ、主な事象は表 45 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。

試験又は投与中止に至った有害事象は、10 mg 群 20.0% (1/5 例)、200/50 mg 群 12.5% (1/8 例) に認められた。

副作用は、10 mg 群 20.0% (1/5 例)、30 mg 群 25.0% (2/8 例)、200/30 mg 群 50.0% (4/8 例)、50 mg 群 55.6% (5/9 例)、200/50 mg 群 37.5% (3/8 例)、プラセボ群 22.2% (2/9 例) に認められた。

表 45 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (プラセボ対照期、安全性解析対象集団、日本人部分集団)

事象名	10 mg 群 (5 例)	30 mg 群 (8 例)	200/30 mg 群 (8 例)	50 mg 群 (9 例)	200/50 mg 群 (8 例)	プラセボ群 (9 例)
上咽頭炎	2 (40.0)	1 (12.5)	4 (50.0)	1 (11.1)	2 (25.0)	1 (11.1)
蕁麻疹	0	2 (25.0)	2 (25.0)	0	1 (12.5)	1 (11.1)
リンパ球数減少	0	0	2 (25.0)	0	1 (12.5)	1 (11.1)
口内炎	0	0	0	2 (22.2)	0	0
咽頭炎	0	0	2 (25.0)	0	0	1 (11.1)

例数 (%)

MedDRA ver.24.0 (MedDRA/J ver.24.0)

全試験期間における有害事象は、10 mg 群 75.8% (47/62 例)、30 mg 群 80.3% (106/132 例)、200/30 mg 群 81.4% (105/129 例)、50 mg 群 84.6% (110/130 例)、200/50 mg 群 82.4% (108/131 例)、プラセボ→50 mg 群 86.4% (57/66 例)、プラセボ→200/50 mg 群 83.1% (54/65 例) に認められ、主な事象は表 46 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、10 mg 群 3.2% (2/62 例〔自殺行為、湿疹各 1 例〕)、30 mg 群 0.8% (1/132 例〔憩室炎〕)、200/30 mg 群 1.6% (2/129 例〔化学物質中毒/自殺行為、虫垂炎各 1 例〕)、50 mg 群 1.5% (2/130 例〔肺塞栓症、乳癌各 1 例〕)、200/50 mg 群 3.1% (4/131 例〔乳腺浸潤性小葉癌、敗血症/蓄膿、虫垂炎、自然流産各 1 例〕)、プラセボ→50 mg 群 4.5% (3/66 例〔転換性障害、自然流産、重度月経出血各 1 例〕) に認められ、このうち 10 mg 群の湿疹、50 mg 群の乳癌及び 200/50 mg 群の敗血症/蓄膿については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

試験又は投与中止に至った有害事象は、10 mg 群 3.2% (2/62 例)、30 mg 群 4.5% (6/132 例)、200/30 mg 群 1.6% (2/129 例)、50 mg 群 3.1% (4/130 例)、200/50 mg 群 3.1% (4/131 例)、プラセボ→50 mg 群 6.1% (4/66 例) に認められた。

副作用は、10 mg 群 38.7% (24/62 例)、30 mg 群 39.4% (52/132 例)、200/30 mg 群 42.6% (55/129 例)、50 mg 群 46.2% (60/130 例)、200/50 mg 群 42.7% (56/131 例)、プラセボ→50 mg 群 54.5% (36/66 例)、プラセボ→200/50 mg 群 49.2% (32/65 例) に認められた。

表 46 いずれかの群で 5%以上認められた有害事象 (全試験期間、安全性解析対象集団)

事象名	10 mg 群 (62 例)	30 mg 群 (132 例)	200/30 mg 群 (129 例)	50 mg 群 (130 例)	200/50 mg 群 (131 例)	プラセボ→ 50 mg 群 (66 例)	プラセボ→ 200/50 mg 群 (65 例)
上咽頭炎	7 (11.3)	21 (15.9)	21 (16.3)	18 (13.8)	19 (14.5)	4 (6.1)	7 (10.8)
上気道感染	2 (3.2)	16 (12.1)	12 (9.3)	11 (8.5)	18 (13.7)	6 (9.1)	7 (10.8)
頭痛	12 (19.4)	24 (18.2)	14 (10.9)	16 (12.3)	17 (13.0)	8 (12.1)	8 (12.3)
毛包炎	4 (6.5)	5 (3.8)	11 (8.5)	8 (6.2)	11 (8.4)	4 (6.1)	4 (6.2)
悪心	3 (4.8)	12 (9.1)	3 (2.3)	3 (2.3)	11 (8.4)	1 (1.5)	8 (12.3)
尿路感染	0	5 (3.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	11 (8.4)	2 (3.0)	4 (6.2)
下痢	0	8 (6.1)	4 (3.1)	12 (9.2)	9 (6.9)	1 (1.5)	4 (6.2)
蕁麻疹	1 (1.6)	5 (3.8)	9 (7.0)	7 (5.4)	9 (6.9)	4 (6.1)	4 (6.2)
浮動性めまい	1 (1.6)	8 (6.1)	8 (6.2)	4 (3.1)	9 (6.9)	2 (3.0)	0
インフルエンザ	3 (4.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (2.3)	8 (6.1)	0	1 (1.5)
ざ瘡	3 (4.8)	12 (9.1)	10 (7.8)	12 (9.2)	6 (4.6)	8 (12.1)	5 (7.7)
筋肉痛	6 (9.7)	5 (3.8)	3 (2.3)	3 (2.3)	6 (4.6)	1 (1.5)	0
咳嗽	0	3 (2.3)	0	3 (2.3)	6 (4.6)	2 (3.0)	4 (6.2)
嘔吐	1 (1.6)	5 (3.8)	7 (5.4)	2 (1.5)	6 (4.6)	3 (4.5)	2 (3.1)
発疹	0	1 (0.8)	3 (2.3)	7 (5.4)	5 (3.8)	1 (1.5)	1 (1.5)
疲労	4 (6.5)	6 (4.5)	6 (4.7)	6 (4.6)	4 (3.1)	2 (3.0)	3 (4.6)
口腔咽頭痛	0	1 (0.8)	6 (4.7)	6 (4.6)	4 (3.1)	5 (7.6)	2 (3.1)
関節痛	2 (3.2)	4 (3.0)	5 (3.9)	2 (1.5)	4 (3.1)	6 (9.1)	2 (3.1)
そう痒症	1 (1.6)	3 (2.3)	7 (5.4)	1 (0.8)	4 (3.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
不眠症	1 (1.6)	1 (0.8)	0	2 (1.5)	3 (2.3)	4 (6.1)	1 (1.5)
上腹部痛	0	3 (2.3)	5 (3.9)	5 (3.8)	1 (0.8)	0	4 (6.2)
鼻閉	4 (6.5)	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.5)	1 (1.5)
便秘	1 (1.6)	7 (5.3)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (1.5)

例数 (%)、プラセボが投与された期間に発現した事象を含む。

MedDRA ver.24.0 (MedDRA/J ver.24.0)

日本人部分集団の全試験期間における有害事象は、10 mg 群 60.0% (3/5 例)、30 mg 群 87.5% (7/8 例)、200/30 mg 群 100% (8/8 例)、50 mg 群 77.8% (7/9 例)、200/50 mg 群 87.5% (7/8 例)、プラセボ→50 mg 群 66.7% (4/6 例)、プラセボ→200/50 mg 群 100% (3/3 例) に認められ、主な事象は表 47 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。

試験又は投与中止に至った有害事象は、10 mg 群 20.0% (1/5 例)、200/50 mg 群 12.5% (1/8 例) に認められた。

副作用は、10 mg 群 20.0% (1/5 例)、30 mg 群 37.5% (3/8 例)、200/30 mg 群 50.0% (4/8 例)、50 mg

群 77.8% (7/9 例)、200/50 mg 群 50.0% (4/8 例)、プラセボ→50 mg 群 50.0% (3/6 例)、プラセボ→200/50 mg 群 33.3% (1/3 例) に認められた。

表 47 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（全試験期間、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	10 mg 群 (5 例)	30 mg 群 (8 例)	200/30 mg 群 (8 例)	50 mg 群 (9 例)	200/50 mg 群 (8 例)	プラセボ→ 50 mg 群 (6 例)	プラセボ→ 200/50 mg 群 (3 例)
上咽頭炎	2 (40.0)	1 (12.5)	4 (50.0)	1 (11.1)	3 (37.5)	0	2 (66.7)
蕁麻疹	0	3 (37.5)	2 (25.0)	0	1 (12.5)	2 (33.3)	0
リンパ球数減少	0	0	2 (25.0)	0	1 (12.5)	1 (16.7)	0
毛包炎	1 (20.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (22.2)	0	0	0
ざ瘡	0	1 (12.5)	0	2 (22.2)	0	1 (16.7)	0
口内炎	0	0	0	2 (22.2)	0	0	0
咽頭炎	0	0	2 (25.0)	0	0	1 (16.7)	0

例数 (%)、プラセボが投与された期間に発現した事象を含む。

MedDRA ver.24.0 (MedDRA/J ver.24.0)

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1 : B7981032 試験 [2019 年 7 月～継続中<2022 年 2 月データカットオフ>]）

先行試験 (B7931005 試験又は B7981015 試験 [34 週以上]) を完了した被験者を含む AA 患者 (表 48、目標例数 960 例⁴⁶⁾) を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が日本、米国、カナダ、オーストラリア等の 17 の国又は地域で実施された。

表 48 主な選択・除外基準（新規被験者）

<主な選択基準>

- 以下のいずれの基準も満たす AA 患者
 - スクリーニング及びベースライン時に AA に起因する SALT スコア 25 以上（治験実施計画書第 4 版 [20 年 月 日改訂] 以降に組み入れられた 12 歳以上 18 歳未満の被験者は 50 以上）、過去 6 カ月以内に硬毛の毛髪再生の徴候がなく、かつ治験責任医師により全身療法が必要と判断されている
 - 現在の脱毛症状が発症してから 10 年以内
- 12 歳以上

<主な除外基準>

- 他の脱毛症（牽引性脱毛症、癬痕性脱毛症、休止期脱毛症を含むが、これらに限らない）を有する（ただし、男性型脱毛症については、選択基準を満たす限り組み入れが許容された）
- AA の評価に影響を与える可能性のあるその他の頭部の皮膚疾患（頭皮乾癬、頭部皮膚炎等）を有する
- 脱毛を引き起こす可能性のある全身性疾患（全身性エリテマトーデス、甲状腺炎、全身性強皮症、扁平苔癬等）を有する
- 過去 5 年間に進行した難聴、突発性難聴、中耳・内耳疾患（中耳炎、真珠腫性中耳炎、メニエール病、迷路炎等）、又は急性、不安定若しくは進行性と考えられるその他の聴覚障害を有する
- 非 B 細胞選択的リンパ球枯渇薬（アレムツズマブ等）の使用歴を有する
- ベースライン前の一定期間に以下に示す治療を受けている
 - リツキシマブを含む B 細胞枯渇薬（6 カ月間、5 半減期又はリンパ球数が正常になるまでのうちいずれか長いもの）
 - JAK 阻害薬、免疫調整生物製剤（12 週間又は 5 半減期のうちいずれか長いもの）
 - AA に影響を及ぼす可能性のある全身治療（8 週間又は 5 半減期のうちいずれか長いもの）
 - 免疫抑制剤 [シクロスポリン A、MTX、MMF 等]（8 週間又は 5 半減期のうちいずれか長いもの）
 - 経口ステロイド、ステロイド局所注射、経口ミノキシジル（8 週間又は 5 半減期のうちいずれか長いもの）
 - 紫外線療法、局所免疫療法（4 週間）
 - 外用療法 [TCS 等]（2 週間）、評価部位のみ

用法・用量として、移行被験者（先行試験から移行した被験者）は本剤 50 mg を 1 日 1 回経口投与、新規被験者は本剤を最初の 4 週間は 200 mg、以降は 50 mg を 1 日 1 回経口投与と設定された。なお、12

⁴⁶⁾ 新規被験者は約 450 例とされたが、先行試験から移行した被験者数に応じて変更することとされた。

歳以上 18 歳未満の被験者は、投与継続基準⁴⁷⁾を満たした場合に投与継続が可能とされた。

試験に割り付けられた 1,052 例（移行被験者 603 例、新規被験者 449 例）が FAS とされ、このうち治験薬が 1 回以上投与された 1,050 例（移行被験者 603 例、新規被験者 447 例）が安全性解析対象集団とされた。また、FAS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、移行被験者 24.9%（150/603 例）、新規被験者 21.6%（97/449 例）に認められ、主な中止理由は、有効性欠如（移行被験者 7.5%〔45/603 例〕、新規被験者 3.3%〔15/449 例〕）、同意撤回（移行被験者 5.3%〔32/603 例〕、新規被験者 5.3%〔24/449 例〕）、選択除外基準不適合（投与継続基準非達成を含む）（移行被験者 4.6%〔28/603 例〕、新規被験者 4.0%〔18/449 例〕）であった。

FAS 及び安全性解析対象集団のうち、日本人部分集団はいずれも 76 例（移行被験者 45 例、新規被験者 31 例）であった。

日本人部分集団における中止例は、移行被験者 4.4%（2/45 例〔同意撤回、選択除外基準不適合（投与継続基準非達成を含む）各 1 例〕）、新規被験者 6.5%（2/31 例〔同意撤回、選択除外基準不適合（投与継続基準非達成を含む）各 1 例〕）に認められた。

有害事象は、移行被験者 74.3%（448/603 例）、新規被験者 78.3%（350/447 例）に認められ、主な事象は表 49 のとおりであった。

死亡は、移行被験者 0.2%（1/603 例〔急性呼吸不全/心肺停止〕）、新規被験者 0.2%（1/447 例〔乳癌〕）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。

重篤な有害事象は、移行被験者 4.1%（25/603 例〔虫垂炎 3 例、自然流産 2 例、胆石症、ブドウ球菌性敗血症、双極性障害/自殺念慮、悪性黒色腫、尿路結石、乳癌、急性呼吸不全/心肺停止、イレウス、大動脈瘤、腎盂腎炎/側腹部痛、関節脱臼/靱帯断裂、アナフィラキシー反応、腱断裂、硬膜下血腫、ベル麻痺、基底細胞癌、子宮頸管ポリープ、急性呼吸不全/COVID-19 肺炎、COVID-19、熱傷各 1 例〕）、新規被験者 4.0%（18/447 例〔急性心筋梗塞、過敏症、網膜動脈閉塞、大うつ病、双極 1 型障害、COVID-19、外陰部膿瘍、急性呼吸不全/COVID-19 肺炎/譫妄/敗血症性ショック、胃腸出血、椎間板突出、静脈瘤、精巣癌、足変形、子宮頸部上皮異形成、嚢胞破裂、甲状腺乳頭癌、半月板損傷、乳癌各 1 例〕）に認められ、このうち移行被験者の自然流産 2 例、悪性黒色腫、乳癌及び腎盂腎炎各 1 例、並びに新規被験者の過敏症及び精巣癌各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

試験又は投与中止に至った有害事象は、移行被験者 4.3%（26/603 例）、新規被験者 4.9%（22/447 例）に認められた。

副作用は、移行被験者 23.4%（141/603 例）、新規被験者 35.8%（160/447 例）に認められた。

⁴⁷⁾ 十分な改善が得られない青少年被験者に対する治験薬の曝露を制限するため、治験実施計画書第 4 版〔20 年 月 日改訂〕において追加された。移行被験者（3 カ月時の基準）：3 カ月時又はそれ以前の時点で SALT スコアが B7981015 試験のベースラインから 50% 以上改善、移行被験者（6 カ月時の基準）：6 カ月時又はそれ以前の時点で SALT スコア 20 以下、新規被験者（6 カ月時の基準）：6 カ月時又はそれ以前の時点で SALT スコア 20 以下

表 49 いずれかの集団で 5%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	移行被験者 (603 例)	新規被験者 (447 例)
頭痛	53 (8.8)	73 (16.3)
SARS-CoV-2 検査陽性	70 (11.6)	60 (13.4)
ざ瘡	28 (4.6)	52 (11.6)
上咽頭炎	20 (3.3)	38 (8.5)
蕁麻疹	12 (2.0)	36 (8.1)
発熱	30 (5.0)	35 (7.8)
疲労	19 (3.2)	30 (6.7)
咳嗽	34 (5.6)	26 (5.8)
上気道感染	34 (5.6)	26 (5.8)

例数 (%)

MedDRA ver.24.1 (MedDRA/J ver.24.1)

日本人部分集団における有害事象は、移行被験者 77.8% (35/45 例)、新規被験者 87.1% (27/31 例) に認められ、主な事象は表 50 のとおりであった。

死亡及び試験又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、移行被験者 4.4% (2/45 例〔硬膜下血腫、ベル麻痺各 1 例〕)、新規被験者 3.2% (1/31 例〔子宮頸部上皮異形成〕) 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。

副作用は、移行被験者 28.9% (13/45 例)、新規被験者 58.1% (18/31 例) に認められた。

表 50 いずれかの集団で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	移行被験者 (45 例)	新規被験者 (31 例)	事象名	移行被験者 (45 例)	新規被験者 (31 例)
蕁麻疹	3 (6.7)	6 (19.4)	便秘	2 (4.4)	2 (6.5)
上咽頭炎	5 (11.1)	5 (16.1)	挫傷	2 (4.4)	2 (6.5)
発熱	4 (8.9)	5 (16.1)	転倒	2 (4.4)	2 (6.5)
ざ瘡	4 (8.9)	5 (16.1)	鉄欠乏性貧血	1 (2.2)	2 (6.5)
リンパ球数減少	0	5 (16.1)	湿疹	1 (2.2)	2 (6.5)
接触皮膚炎	2 (4.4)	4 (12.9)	貧血	0	2 (6.5)
頭痛	3 (6.7)	3 (9.7)	感音性難聴	0	2 (6.5)
アトピー性皮膚炎	2 (4.4)	3 (9.7)	扁桃炎	0	2 (6.5)
胃腸炎	1 (2.2)	3 (9.7)	ALT 増加	0	2 (6.5)
毛包炎	3 (6.7)	2 (6.5)	AST 増加	0	2 (6.5)

例数 (%)

MedDRA ver.24.1 (MedDRA/J ver.24.1)

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。

AA に対する本邦及び欧米のガイドライン等から、国内外で AA の定義や診断基準に大きな違いはなく、AA に対して承認されている薬剤は各国で異なるものの、ガイドライン等で推奨されている治療選択肢に大きな違いはない（国内診療ガイドライン、Br J Dermatol 2012; 166: 916-26、J Am Acad Dermatol 2020; 83: 123-30 等）。また、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（B7981008 試験及び B7981001 試験）の成績から、日本人と外国人における本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められていない（6.R 項参照）。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 患者におけ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。

本邦から参加した国際共同第 II/III 相試験（B7981015 試験、7.2.1 項参照）で検討する「対象患者」、「主要評価項目」及び「用法・用量」については、以下のとおり設定することとした。

- ・ 対象患者

AA は脱毛症状の自覚後に急速に病変部位の拡大が進む急性期（約半年）と、急性期を超えて脱毛症が継続している症状固定期がある。AA の治療は、病型、重症度⁴⁸⁾、年齢、疾患活動性等を考慮して実施されており、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ことが多いことから経過観察のみでもよいとされている一方、症状固定期の重症の AA に対しては、局所免疫療法、紫外線療法等を考慮することとされている（国内診療ガイドライン）。このような AA の治療体系を踏まえ、B7981015 試験では、本剤の投与が想定される、全身治療の対象となる広範な脱毛巣が認められ、かつ過去 6 カ月以内に硬毛の毛髪再生の徴候がない AA 患者を対象とし、脱毛面積が 50%超の患者では自然寛解率が低い（約 8%）との報告（J Am Acad Dermatol 2018; 78: 15-24）も踏まえ、選択基準における SALT スコアの下限値を 50 と設定した。また、AA は人種、性別、年齢を問わず発症する疾患であり（N Engl J Med 2012; 366: 1515-25、J Investig Dermatol Symp Proc 2013; 16: S13-5）、12 歳以上の青少年を対象とした試験実施に必要な非臨床試験成績等が得られていたことから、12 歳以上の青少年も組み入れることとした。なお、トファシチニブが投与された AA 患者に関する報告（J Am Acad Dermatol 2017; 76: 22-28）を踏まえると、現在の脱毛症状が発症してから 10 年を超えて継続している患者では本剤投与による効果が十分に得られない可能性が高いと考え、臨床試験から除外した。

- ・ 主要評価項目

主要評価項目は、頭部の硬毛脱毛に基づき AA の重症度を定量的に評価する標準的な尺度である SALT スコア〔詳細は 10 項参照〕を用いることとした。試験計画時には、国内外で AA の臨床評価ガイドラインはなく、SALT スコアを用いた臨床的に意味のある改善度合いも定義されていなかったものの、患者の高い満足度が得られることを想定した指標として、頭部の 90%以上に毛髪が認められる状態を意味する SALT スコアが 10 以下となった患者の割合を主要評価項目として設定することとした。試験開始後に、AA を専門とする皮膚科医及び頭部の脱毛面積が 50%以上の AA 患者を対象に実施した定性調査において、治療終了後に頭皮の脱毛割合が 20%以下であった場合に、大部分の医師と患者が治療成功とみなすと回答したとの報告（Br J Dermatol 2020; 183: 702-9）がなされたこと等を踏まえ、主要評価項目に係る SALT スコアのしきい値を 10 から 20 に変更した。

主要評価項目の評価時期は、B7931005 試験（第Ⅱ相試験、7.1.1 項参照）の成績⁴⁹⁾に基づき、本剤の有効性評価が可能、かつプラセボ投与が許容されると考えられる期間から、投与 24 週時と設定することとした。主要評価項目の主解析における欠測値の取扱いについて、試験実施中に発生した COVID-19 のパンデミックの状況を踏まえ、COVID-19 関連の理由で欠測となった被験者の成績を主解析から除外する規定を追加することとし、また、主要な臨床試験が 1 試験であることも踏まえ、有意水準の取扱い（両側 5%→両側 0.125%）を変更した。

- ・ 用法・用量

以下の点を踏まえ、成人と 12 歳以上の小児で同一の用法・用量として、本剤 10、30 若しくは 50mg を 1 日 1 回経口投与、又は本剤 200 mg を 1 日 1 回 4 週間投与（導入投与）後に、本剤 30 mg 若しくは 50 mg

⁴⁸⁾ 国内診療ガイドラインでは脱毛巣の面積が 25%以上の場合が重症例とされており、海外ガイドライン及び専門家による合意声明（G Ital Dermatol Venereol 2019; 154: 609-23、J Am Acad Dermatol 2020; 83: 123-30 等）では脱毛巣の面積が 50%以上の場合を広範な脱毛巣が認められる AA や重度の AA と定義されている。

⁴⁹⁾ 投与 24 週時における SALT スコア 10 以下達成率（FAS、NRI、二重盲検期）は本剤 200/50 mg 群で 25.0%（12/48 例）、プラセボ群で 0%（0/47 例）であった。

を1日1回経口投与する5つの用法・用量を設定し、導入投与の要否も含め最適な用法・用量を検討する計画とした。

- B7931005 試験において、本剤 200 mg を1日1回4週間投与後に、本剤 50 mg を1日1回20週間経口投与したとき、プラセボを上回る有効性が認められ、安全性上の明らかな懸念は認められなかった。
- 本薬に関連するバイオマーカーである IP-10 を用いた本薬の用量／曝露—反応関係の検討の結果、10 mg が最小有効用量である可能性が高いと考えられた。
- 本薬の主要な消失機序は、グルタチオン抱合及び CYP 分子種（主に CYP3A4）による酸化であり、本薬の主要な代謝酵素であるグルタチオン S-トランスフェラーゼの発現量や CYP3A4 の活性レベルは、12 歳以上の小児と成人で同様であることが報告されている（J Pharmacol Exp Ther 2002; 300: 361-6、Drug Metab Dispos 2000; 28: 379-82、Clin Pharmacokinet 2014; 53: 625-36）。
- 健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（B7981001 試験及び B7981003 試験）及び関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱ相試験（B7981006 試験）から得られたデータを用いた PPK 解析を実施し、構築したモデルにおけるシミュレーションの結果⁵⁰⁾、12 歳以上の小児と成人との間で臨床的に重要な曝露量の違いは認められなかった。

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、頭部に広範な脱毛巣が認められる 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（B7981015 試験の主要評価項目及び主解析における欠測値の取り扱いの変更に關しては 7.R.2 項参照）。

7.R.2 有効性について

＜B7981015 試験実施中の試験計画の変更等について＞

7.R.1 項に記載したとおり、B7981015 試験では、主要評価項目、主解析における欠測値の取扱い及び有意水準の取扱いが試験実施中に変更され、主要評価項目の主解析における p 値の算出に關しても、統計解析計画書の記載（Miettinen and Nurminen 法〔MN 法〕）と異なる Farrington and Manning 法（FM 法）が用いられた点について、申請者は以下のように説明している。

主要評価項目及び主解析における欠測値の取り扱いの変更前後の成績は表 51 のとおりであり、試験開始時（主要評価項目：SALT スコア 10 以下達成率、COVID-19 関連の理由による除外なし、有意水準両側 5%）及び最終解析時（主要評価項目：SALT スコア 20 以下達成率、COVID-19 関連の理由による除外あり⁵¹⁾、有意水準両側 0.125%）のいずれの条件においても申請用法・用量である 50 mg 群はプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、その他の本剤投与群でも、プラセボ群との群間差における統計学的に有意な差の有無に違いは認められなかった。また、最終解析時の条件のうち、COVID-19 関連の理由による欠測もノンレスポnderとして補完した感度解析でも、主解析と同様の成績が認められた。以上より、これらの変更による有効性評価への大きな影響はなく、本剤の有効性は一

⁵⁰⁾ 体重 40 kg（12 歳の日本人小児の体重を考慮〔平成 29 年度学校保険統計調査、男子：44.0±9.6 kg（平均値±標準偏差、以下この脚注内で同じ）、女子：43.6±8.0 kg〕）及び体重 75 kg の AA 患者に、本剤 200 mg の導入投与後、本剤 50 mg を1日1回経口投与したときの定常状態における平均血漿中濃度（C_{avg}）の予測値は以下のとおりであった。

本剤 200 mg 投与時：体重 40 kg では 281.3±135.9 ng/mL、体重 75 kg では 168.7±69.0 ng/mL

本剤 50 mg 投与時：体重 40 kg では 46.8±22.6 ng/mL、体重 75 kg では 28.1±11.5 ng/mL

⁵¹⁾ COVID-19 関連の理由による、①投与 24 週より前の試験中止、②投与 24 週時の来院の非実施、③投与 24 週時における SALT 評価の非実施、のいずれかに該当する場合は、当該被験者を除外することとされた。

貫して示されていると考える。

p 値の算出方法に関しては、開鍵前に FM 法を用いることは決定しており⁵²⁾、また、算出方法の違いによる p 値への影響はわずかで、結果の解釈に違いは認められなかった。

表 51 試験計画変更前後の主要評価項目の成績 (B7981015 試験、FAS)

主要評価項目	10 mg 群 (63 例)	30 mg 群 (132 例)	200/30 mg 群 (130 例)	50 mg 群 (130 例)	200/50 mg 群 (132 例)	プラセボ群 (131 例)
試験開始時 ^{a) c)}						
投与 24 週時における SALT スコア 10 以下達成率	1.6 (1/63)	9.9 (13/132)	12.3 (16/130)	13.1 (17/130)	20.5 (27/132)	1.5 (2/131)
プラセボ群との差 [95%CI]	0.1 [－4.1, 7.1]	8.3 [3.1, 14.8]	10.8 [5.2, 17.7]	11.6 [5.8, 18.6]	18.9 [12.2, 26.8]	
p 値 (MN 法)	－	0.003683	0.000603	0.000338	0.000001	
p 値 (FM 法)	－	0.003618	0.000589	0.000329	<0.000001	
最終解析時 ^{b) d)}						
投与 24 週時における SALT スコア 20 以下達成率	1.7 (1/59)	14.3 (17/119)	22.3 (27/121)	23.4 (29/124)	30.7 (38/124)	1.5 (2/130)
プラセボ群との差 [95%CI]	0.2 [－4.1, 7.6]	12.8 [6.7, 20.4]	20.8 [13.7, 29.2]	21.9 [14.7, 30.2]	29.1 [21.2, 37.9]	
p 値 (MN 法)	－	0.000159	<0.000001	<0.000001	<0.000001	
p 値 (FM 法)	－	0.000154	<0.000001	<0.000001	<0.000001	
最終解析時の条件のうち、COVID-19 関連の理由による欠測もノンレスポnderとして補完した解析 ^{d)}						
投与 24 週時における SALT スコア 20 以下達成率	1.6 (1/63)	12.9 (17/132)	20.8 (27/130)	22.3 (29/130)	28.8 (38/132)	1.5 (2/131)
プラセボ群との差 [95%CI]	0.1 [－4.1, 7.1]	11.4 [5.7, 18.3]	19.2 [12.5, 27.2]	20.8 [13.8, 28.9]	27.3 [19.7, 35.7]	
p 値 (MN 法)	－	0.000387	<0.000001	<0.000001	<0.000001	
p 値 (FM 法)	－	0.000377	<0.000001	<0.000001	<0.000001	

% (例数)、—：該当なし、95%CI は MN 法により算出された。

a) 欠測はノンレスポンドーとして補完された。b) COVID-19 関連の理由による欠測の場合は解析から除外され、それ以外の理由による欠測はノンレスポンドーとして補完された。c) 有意水準両側 5%、d) 有意水準両側 0.125%

機構は、以下のように考える。

有効性評価における主要評価項目並びに主解析における欠測値の取扱い及び有意水準の取扱いの変更は有効性の結果に大きく影響することを踏まえると、試験開始後の当該事項の変更は試験結果の信頼性を低下させる可能性があることから避けるべきであったと考える。しかしながら、これらの変更は盲検下で実施されたこと、試験中に AA の臨床評価に関する新たな知見が得られており、変更後の主要評価項目も臨床的意義があるものと考えられること (7.R.1 参照)、COVID-19 のパンデミックを予見することは困難であったこと、変更前後のいずれの解析でも本剤の有効性が示されていることを踏まえると、最終解析時の規定に従い本剤の有効性を検討することは可能である。したがって、以降の有効性についての検討は、最終解析時の規定による成績に基づき行った。

また、p 値の算出方法に関して、得られた成績を踏まえるといずれの方法でも結果の解釈に違いはないものの、最終的に用いる算出方法が明確となるよう、事前に治験実施計画書及び統計解析計画書に記載しておくべきであった。

<本剤の有効性について>

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。

頭部の脱毛部位が広範囲の AA 患者を対象とした B7981015 試験において、主要評価項目である投与

⁵²⁾ 解析プログラム等の作成時期から確認可能であった。

24 週時における SALT スコア 20 以下達成率について、曝露－反応関係の検討のための情報収集を目的として設定された 10 mg 群を除く本剤投与群とプラセボ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投与群（10 mg 群を除く）の優越性が検証された（表 43）。

B7981015 試験の医師評価による頭部の硬毛、眉毛及び睫毛に関する有効性評価項目の成績は表 52 のとおりであり、ほぼすべての評価項目及び評価時期においても有効性検証の対象とされた本剤投与群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。日本人部分集団における成績は表 53 のとおりであり、全体集団と同様に、有効性検証の対象とされた本剤投与群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

表 52 医師による頭部硬毛、眉毛及び睫毛に関する有効性評価項目の成績（B7981015 試験、FAS）

評価項目		評価 時点	30 mg 群 (132 例)	200/30 mg 群 (130 例)	50 mg 群 (130 例)	200/50 mg 群 (132 例)	プラセボ群 (131 例)
SALT スコア 20 以下達成率 ^{a)}	12 週	3.3 (4/122)	8.9 (11/124)	6.3 (8/126)	11.9 (15/126)	1.6 (2/124)	
	24 週	14.3 (17/119)	22.3 (27/121)	23.4 (29/124)	30.6 (38/124)	1.5 (2/130)	
	34 週	28.7 (35/122)	27.6 (34/123)	33.9 (42/124)	38.4 (48/125)		
	48 週	31.1 (38/122)	34.4 (42/122)	43.2 (54/125)	39.5 (51/129)		
SALT スコア 10 以下達成率 ^{a)}	12 週	0.8 (1/122)	5.6 (7/124)	5.6 (7/126)	6.3 (8/126)	0.8 (1/124)	
	24 週	10.9 (13/119)	13.2 (16/121)	13.7 (17/124)	21.8 (27/124)	1.5 (2/130)	
	34 週	22.1 (27/122)	18.7 (23/123)	23.4 (29/124)	30.4 (38/125)		
	48 週	25.4 (31/122)	27.9 (34/122)	31.2 (39/125)	33.3 (43/129)		
ベースラインからの変化量／改善達成率	SALT スコア	BL	90.0±15.1 (132)	90.5±14.3 (130)	90.3±14.7 (130)	90.3±15.1 (132)	93.0±11.5 (131)
	変化量 (OC)	12 週	−10.7±19.2 (115)	−20.3±26.0 (120)	−12.6±23.4 (121)	−23.7±27.6 (121)	−2.4±12.1 (122)
		24 週	−23.7±29.1 (114)	−29.7±31.6 (119)	−33.7±32.2 (119)	−38.7±34.5 (118)	−5.3±16.6 (125)
		34 週	−33.5±35.0 (115)	−35.5±35.5 (118)	−43.6±34.4 (117)	−48.2±36.2 (113)	
		48 週	−40.1±35.9 (107)	−40.5±37.3 (112)	−48.9±36.6 (116)	−49.4±36.1 (114)	
	50%以上 改善達成率 ^{a)}	12 週	8.2 (10/122)	20.2 (25/124)	11.1 (14/126)	24.6 (31/126)	1.6 (2/124)
		24 週	29.4 (35/119)	36.4 (44/121)	39.5 (49/124)	42.7 (53/124)	6.9 (9/130)
		34 週	40.2 (49/122)	38.2 (47/123)	48.4 (60/124)	52.0 (65/125)	
		48 週	43.4 (53/122)	45.1 (55/122)	55.2 (69/125)	53.5 (69/129)	
	75%以上 改善達成率 ^{a)}	12 週	2.5 (3/122)	8.1 (10/124)	6.3 (8/126)	11.9 (15/126)	1.6 (2/124)
		24 週	13.4 (16/119)	20.7 (25/121)	22.6 (28/124)	31.5 (39/124)	2.3 (3/130)
		34 週	28.7 (35/122)	32.5 (40/123)	38.7 (48/124)	38.4 (48/125)	
		48 週	31.1 (38/122)	36.1 (44/122)	46.4 (58/125)	39.5 (51/129)	
	90%以上 改善達成率 ^{a)}	12 週	0.8 (1/122)	4.0 (5/124)	4.8 (6/126)	5.6 (7/126)	0.8 (1/124)
		24 週	9.2 (11/119)	10.7 (13/121)	12.1 (15/124)	18.5 (23/124)	1.5 (2/130)
		34 週	19.7 (24/122)	17.1 (21/123)	21.8 (27/124)	28.8 (36/125)	
		48 週	22.1 (27/122)	23.8 (29/122)	29.6 (37/125)	31.0 (40/129)	
	100% 改善達成率 ^{a)}	12 週	0 (0/122)	0.8 (1/124)	1.6 (2/126)	0 (0/126)	0 (0/124)
		24 週	2.5 (3/119)	1.7 (2/121)	4.8 (6/124)	7.3 (9/124)	0.8 (1/130)
		34 週	4.9 (6/122)	3.3 (4/123)	6.5 (8/124)	12.8 (16/125)	
		48 週	7.4 (9/122)	4.9 (6/122)	10.4 (13/125)	14.0 (18/129)	
EBA スコアがベースライン から 2 段階以上改善又は EBA スコア 3 達成率 ^{a), b)}	12 週	7.6 (8/105)	17.5 (18/103)	9.6 (10/104)	22.9 (24/105)	2.0 (2/101)	
	24 週	16.7 (17/102)	25.5 (26/102)	29.0 (29/100)	34.0 (35/103)	4.7 (5/107)	
	34 週	31.4 (33/105)	30.8 (32/104)	34.7 (35/101)	41.3 (43/104)		
	48 週	33.3 (35/105)	32.7 (33/101)	43.6 (44/101)	43.0 (46/107)		
ELA スコアがベースライン から 2 段階以上改善又は ELA スコア 3 達成率 ^{a), b)}	12 週	7.4 (7/95)	11.0 (10/91)	11.7 (11/94)	16.5 (16/97)	0 (0/91)	
	24 週	26.1 (24/92)	21.3 (19/89)	28.9 (26/90)	30.2 (29/96)	5.2 (5/97)	
	34 週	26.3 (25/95)	26.4 (24/91)	38.9 (35/90)	34.0 (33/97)		
	48 週	30.5 (29/95)	29.5 (26/88)	40.0 (36/90)	38.4 (38/99)		

達成率：％（例数）、SALT スコアのベースライン及びベースラインからの変化量：平均値±標準偏差（例数）

a) COVID-19 関連の理由による欠測の場合は解析から除外され、それ以外の理由による欠測はノンレスポnderとして補完された。

b) ベースライン時に眉毛又は睫毛に異常が認められた被験者（EBA/ELA スコア ≤2）が評価対象とされた。

表 53 医師による頭部硬毛、眉毛及び睫毛に関する有効性評価項目の成績 (B7981015 試験、FAS、日本人部分集団)

評価項目		評価 時点	30 mg 群 (8 例)	200/30 mg 群 (8 例)	50 mg 群 (9 例)	200/50 mg 群 (8 例)	プラセボ群 (9 例)
SALT スコア 20 以下達成率 ^{a)}	12 週	0 (0/8)	25.0 (2/8)	11.1 (1/9)	12.5 (1/8)	0 (0/9)	
	24 週	12.5 (1/8)	50.0 (4/8)	11.1 (1/9)	25.0 (2/8)	0 (0/9)	
	34 週	37.5 (3/8)	62.5 (5/8)	44.4 (4/9)	50.0 (4/8)		
	48 週	50.0 (4/8)	62.5 (5/8)	66.7 (6/9)	25.0 (2/8)		
SALT スコア 10 以下達成率 ^{a)}	12 週	0 (0/8)	12.5 (1/8)	11.1 (1/9)	0 (0/8)	0 (0/9)	
	24 週	12.5 (1/8)	25.0 (2/8)	11.1 (1/9)	25.0 (2/8)	0 (0/9)	
	34 週	37.5 (3/8)	50.0 (4/8)	33.3 (3/9)	25.0 (2/8)		
	48 週	50.0 (4/8)	50.0 (4/8)	55.6 (5/9)	25.0 (2/8)		
ベースラインからの変化量／改善達成率	SALT スコア	BL	100±0 (8)	94.7±14.9 (8)	92.7±14.8 (9)	89.3±19.8 (8)	98.1±5.6 (9)
	変化量 (OC)	12 週	－15.8±28.6 (8)	－27.3±32.0 (8)	－4.6±21.5 (9)	－20.6±20.4 (7)	－2.2±6.2 (9)
		24 週	－30.6±34.9 (8)	－48.0±40.1 (8)	－34.6±28.1 (9)	－44.2±40.0 (7)	－2.4±7.0 (9)
		34 週	－49.8±43.9 (8)	－59.7±40.1 (8)	－54.2±35.2 (9)	－50.4±43.2 (7)	
		48 週	－57.6±44.0 (8)	－63.2±39.5 (8)	－61.6±38.4 (9)	－33.7±34.0 (7)	
	50%以上 改善達成率 ^{a)}	12 週	12.5 (1/8)	25.0 (2/8)	11.1 (1/9)	12.5 (1/8)	0 (0/9)
		24 週	25.0 (2/8)	62.5 (5/8)	44.4 (4/9)	50.0 (4/8)	0 (0/9)
		34 週	50.0 (4/8)	62.5 (5/8)	66.7 (6/9)	50.0 (4/8)	
		48 週	50.0 (4/8)	75.0 (6/8)	66.7 (6/9)	25.0 (2/8)	
	75%以上 改善達成率 ^{a)}	12 週	12.5 (1/8)	25.0 (2/8)	11.1 (1/9)	0 (0/8)	0 (0/9)
		24 週	12.5 (1/8)	50.0 (4/8)	11.1 (1/9)	37.5 (3/8)	0 (0/9)
		34 週	37.5 (3/8)	62.5 (5/8)	55.6 (5/9)	50.0 (4/8)	
		48 週	50.0 (4/8)	62.5 (5/8)	66.7 (6/9)	25.0 (2/8)	
	90%以上 改善達成率 ^{a)}	12 週	0 (0/8)	0 (0/8)	11.1 (1/9)	0 (0/8)	0 (0/9)
		24 週	12.5 (1/8)	25.0 (2/8)	11.1 (1/9)	25.0 (2/8)	0 (0/9)
		34 週	37.5 (3/8)	50.0 (4/8)	33.3 (3/9)	25.0 (2/8)	
		48 週	50.0 (4/8)	50.0 (4/8)	55.6 (5/9)	25.0 (2/8)	
	100% 改善達成率 ^{a)}	12 週	0 (0/8)	0 (0/8)	0 (0/9)	0 (0/8)	0 (0/9)
		24 週	0 (0/8)	0 (0/8)	0 (0/9)	0 (0/8)	0 (0/9)
		34 週	0 (0/8)	0 (0/8)	11.1 (1/9)	0 (0/8)	
		48 週	0 (0/8)	0 (0/8)	11.1 (1/9)	12.5 (1/8)	
EBA スコアがベースライ ンから 2 段階以上改善又は EBA スコア 3 達成率 ^{a), b)}	12 週	12.5 (1/8)	33.3 (2/6)	12.5 (1/8)	14.3 (1/7)	0 (0/9)	
	24 週	25.0 (2/8)	50.0 (3/6)	62.5 (5/8)	28.6 (2/7)	0 (0/9)	
	34 週	37.5 (3/8)	83.3 (5/6)	75.0 (6/8)	28.6 (2/7)		
	48 週	37.5 (3/8)	83.3 (5/6)	100 (8/8)	28.6 (2/7)		
ELA スコアがベースライ ンから 2 段階以上改善又は EBA スコア 3 達成率 ^{a), b)}	12 週	14.3 (1/7)	0 (0/6)	0 (0/8)	0 (0/7)	0 (0/9)	
	24 週	28.6 (2/7)	50.0 (3/6)	50.0 (4/8)	42.9 (3/7)	0 (0/9)	
	34 週	42.9 (3/7)	83.3 (5/6)	50.0 (4/8)	42.9 (3/7)		
	48 週	42.9 (3/7)	100 (6/6)	62.5 (5/8)	28.6 (2/7)		

達成率：% (例数)、SALT スコアのベースライン及びベースラインからの変化量：平均値±標準偏差 (例数)

a) COVID-19 関連の理由による欠測の場合は解析から除外され、それ以外の理由による欠測はノンレスポnderとして補完された。

b) ベースライン時に眉毛又は睫毛に異常が認められた被験者 (EBA/ELA スコア ≤2 以下) が評価対象とされた。

B7981015 試験の患者報告アウトカムに関する主な有効性評価項目の成績は表 54 のとおりであり、AAPPO 感情症状スコア及び活動制限スコアを除く、いずれの評価項目及び評価時期においても有効性検証の対象とされた本剤投与群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。AAPPO 感情症状スコア及び活動制限スコアについてはプラセボ群と有効性検証の対象とされた本剤投与群で明確な差は認められなかったが、その要因としては、選択・除外基準 (重大なうつ状態や精神疾患を有する被験者を除外する等) によりベースライン時の AAPPO 感情症状スコア及び活動制限スコアの平均値が低かったことが影響した可能性が考えられる。日本人部分集団における成績は表 55 のとおりであり、全体集団と同様の傾向が認められた。

表 54 患者報告アウトカムに関する主な有効性評価項目の成績 (B7981015 試験、FAS)

評価項目		評価 時点	30 mg 群 (132 例)	200/30 mg 群 (130 例)	50 mg 群 (130 例)	200/50 mg 群 (132 例)	プラセボ群 (131 例)
PGI-C 改善達成率 ^{a)}		12 週	26.8 (33/123)	41.9 (52/124)	28.0 (35/125)	40.9 (52/127)	10.6 (13/123)
		24 週	42.1 (51/121)	47.1 (57/121)	49.6 (62/125)	53.2 (67/126)	9.2 (12/130)
		34 週	47.5 (58/122)	52.9 (64/121)	52.8 (65/123)	55.2 (69/125)	
		48 週	49.2 (60/122)	52.0 (64/123)	56.0 (70/125)	58.1 (75/129)	
P-Sat 改善 達成率 ^{a)}	全般	12 週	51.2 (63/123)	68.5 (85/124)	53.6 (67/125)	70.9 (90/127)	22.0 (27/123)
		24 週	59.2 (71/120)	61.2 (74/121)	64.0 (80/125)	64.3 (81/126)	21.5 (28/130)
		34 週	62.3 (76/122)	62.0 (75/121)	69.9 (86/123)	64.8 (81/125)	
		48 週	62.3 (76/122)	61.8 (76/123)	68.0 (85/125)	64.3 (83/129)	
	髪の毛	12 週	51.2 (63/123)	68.5 (85/124)	55.2 (69/125)	69.3 (88/127)	22.8 (28/123)
		24 週	59.2 (71/120)	62.0 (75/121)	64.8 (81/125)	64.3 (81/126)	21.5 (28/130)
		34 週	62.3 (76/122)	64.5 (78/121)	69.9 (86/123)	63.2 (79/125)	
		48 週	61.5 (75/122)	63.4 (78/123)	68.0 (85/125)	64.3 (83/129)	
	髪の毛の質	12 週	49.6 (61/123)	63.7 (79/124)	48.8 (61/125)	66.1 (84/127)	19.5 (24/123)
		24 週	56.7 (68/120)	60.3 (73/121)	61.6 (77/125)	62.7 (79/126)	22.3 (29/130)
		34 週	60.7 (74/122)	59.5 (72/121)	67.5 (83/123)	61.6 (77/125)	
		48 週	59.8 (73/122)	60.2 (74/123)	68.8 (86/125)	62.0 (80/129)	
AAPPO 症状改善 達成率 ^{a), b)}	頭部	12 週	13.3 (16/120)	19.5 (24/123)	12.7 (15/118)	20.7 (25/121)	5.8 (7/121)
		24 週	24.6 (29/118)	30.0 (36/120)	26.3 (31/118)	35.8 (43/120)	8.6 (11/128)
		34 週	30.3 (36/119)	34.5 (41/119)	29.3 (34/116)	42.0 (50/119)	
		48 週	32.8 (39/119)	33.6 (41/122)	42.4 (50/118)	42.3 (52/123)	
	眉毛	12 週	16.0 (15/94)	27.8 (27/97)	18.1 (17/94)	27.8 (27/97)	9.0 (8/89)
		24 週	29.3 (27/92)	33.0 (31/94)	30.4 (28/92)	32.3 (31/96)	11.5 (11/96)
		34 週	31.9 (30/94)	38.7 (36/93)	38.9 (35/90)	42.7 (41/96)	
		48 週	39.4 (37/94)	34.0 (32/94)	44.0 (40/91)	44.9 (44/98)	
	睫毛	12 週	19.0 (16/84)	26.7 (23/86)	16.5 (13/79)	29.4 (25/85)	11.7 (9/77)
		24 週	28.0 (23/82)	42.2 (35/83)	31.2 (24/77)	31.4 (27/86)	8.3 (7/84)
		34 週	34.5 (29/84)	36.6 (30/82)	37.3 (28/75)	40.0 (34/85)	
		48 週	34.5 (29/84)	37.3 (31/83)	38.2 (29/76)	41.9 (36/86)	
	体毛	12 週	14.3 (13/91)	19.1 (18/94)	14.9 (14/94)	17.0 (16/94)	9.3 (8/86)
		24 週	22.2 (20/90)	28.0 (26/93)	20.4 (19/93)	25.8 (24/93)	14.0 (13/93)
		34 週	26.1 (24/92)	33.7 (31/92)	31.5 (29/92)	33.3 (31/93)	
		48 週	30.4 (28/92)	34.4 (32/93)	36.6 (34/93)	34.7 (33/95)	
AAPPO 感情症状 スコア	ベースライン からの変化量 (OC)	BL	1.68±1.21 (132)	1.78±1.01 (130)	1.81±1.10 (129)	1.70±1.05 (131)	1.98±1.13 (131)
		12 週	-0.45±0.85 (116)	-0.56±0.75 (120)	-0.49±0.80 (119)	-0.51±0.84 (122)	-0.44±0.85 (121)
		24 週	-0.54±0.95 (116)	-0.64±0.93 (118)	-0.69±0.90 (119)	-0.56±1.00 (120)	-0.52±0.84 (125)
		34 週	-0.71±1.06 (113)	-0.72±1.00 (116)	-0.72±0.93 (114)	-0.78±0.95 (112)	
		48 週	-0.72±1.15 (107)	-0.84±1.07 (112)	-0.85±1.04 (115)	-0.96±0.99 (114)	
AAPPO 活動制限 スコア	ベースライン からの変化量 (OC)	BL	0.69±0.94 (132)	0.66±0.86 (130)	0.64±0.85 (129)	0.68±0.85 (131)	0.80±0.96 (131)
		12 週	-0.26±0.79 (116)	-0.20±0.70 (120)	-0.17±0.71 (119)	-0.27±0.79 (122)	-0.27±0.74 (121)
		24 週	-0.26±0.73 (115)	-0.29±0.70 (118)	-0.25±0.70 (119)	-0.27±0.79 (120)	-0.35±0.71 (125)
		34 週	-0.37±0.78 (115)	-0.31±0.78 (116)	-0.26±0.73 (114)	-0.37±0.71 (112)	
		48 週	-0.36±0.85 (107)	-0.39±0.84 (112)	-0.29±0.76 (115)	-0.43±0.79 (114)	

達成率：%（例数）、AAPPO 感情症状／活動制限スコア：平均値±標準偏差（例数）

a) COVID-19 関連の理由による欠測の場合は解析から除外され、それ以外の理由による欠測はノンレスポnderとして補完された。

b) 各部位において、ベースライン時の脱毛量が中程度以上の被験者が評価対象とされた。

表 55 患者報告アウトカムに関する主な有効性評価項目の成績 (B7981015 試験、FAS、日本人部分集団)

評価項目		評価 時点	30 mg 群 (8 例)	200/30 mg 群 (8 例)	50 mg 群 (9 例)	200/50 mg 群 (8 例)	プラセボ群 (9 例)
PGI-C 改善達成率 ^{a)}		12 週	12.5 (1/8)	12.5 (1/8)	11.1 (1/9)	12.5 (1/8)	0 (0/9)
		24 週	25.0 (2/8)	62.5 (5/8)	44.4 (4/9)	62.5 (5/8)	0 (0/9)
		34 週	25.0 (2/8)	75.0 (6/8)	66.7 (6/9)	50.0 (4/8)	
		48 週	62.5 (5/8)	75.0 (6/8)	66.7 (6/9)	50.0 (4/8)	
P-Sat 改善 達成率 ^{a)}	全般	12 週	25.0 (2/8)	50.0 (4/8)	33.3 (3/9)	75.0 (6/8)	0 (0/9)
		24 週	37.5 (3/8)	62.5 (5/8)	88.9 (8/9)	62.5 (5/8)	0 (0/9)
		34 週	25.0 (2/8)	62.5 (5/8)	77.8 (7/9)	62.5 (5/8)	
		48 週	50.0 (4/8)	62.5 (5/8)	77.8 (7/9)	62.5 (5/8)	
	髪の毛	12 週	37.5 (3/8)	75.0 (6/8)	55.6 (5/9)	62.5 (5/8)	11.1 (1/9)
		24 週	37.5 (3/8)	62.5 (5/8)	88.9 (8/9)	62.5 (5/8)	0 (0/9)
		34 週	25.0 (2/8)	62.5 (5/8)	77.8 (7/9)	62.5 (5/8)	
		48 週	37.5 (3/8)	75.0 (6/8)	77.8 (7/9)	62.5 (5/8)	
	髪の毛の質	12 週	37.5 (3/8)	37.5 (3/8)	22.2 (2/9)	75.0 (6/8)	0 (0/9)
		24 週	37.5 (3/8)	62.5 (5/8)	88.9 (8/9)	50.0 (4/8)	0 (0/9)
		34 週	25.0 (2/8)	62.5 (5/8)	77.8 (7/9)	50.0 (4/8)	
		48 週	25.0 (2/8)	62.5 (5/8)	77.8 (7/9)	50.0 (4/8)	
AAPPO 症状改善 達成率 ^{a), b)}	頭部	12 週	0 (0/8)	12.5 (1/8)	0 (0/9)	0 (0/7)	0 (0/9)
		24 週	12.5 (1/8)	25.0 (2/8)	22.2 (2/9)	28.6 (2/7)	0 (0/9)
		34 週	12.5 (1/8)	50.0 (4/8)	22.2 (2/9)	42.9 (3/7)	
		48 週	25.0 (2/8)	50.0 (4/8)	44.4 (4/9)	42.9 (3/7)	
	眉毛	12 週	25.0 (2/8)	16.7 (1/6)	25.0 (2/8)	14.3 (1/7)	0 (0/9)
		24 週	37.5 (3/8)	50.0 (3/6)	50.0 (4/8)	28.6 (2/7)	0 (0/9)
		34 週	50.0 (4/8)	83.3 (5/6)	50.0 (4/8)	42.9 (3/7)	
		48 週	50.0 (4/8)	83.3 (5/6)	75.0 (6/8)	28.6 (2/7)	
	睫毛	12 週	42.9 (3/7)	33.3 (2/6)	0 (0/8)	0 (0/7)	0 (0/8)
		24 週	28.6 (2/7)	83.3 (5/6)	50.0 (4/8)	28.6 (2/7)	0 (0/8)
		34 週	42.9 (3/7)	66.7 (4/6)	50.0 (4/8)	42.9 (3/7)	
		48 週	42.9 (3/7)	66.7 (4/6)	62.5 (5/8)	28.6 (2/7)	
	体毛	12 週	0 (0/6)	25.0 (2/8)	12.5 (1/8)	0 (0/8)	0 (0/9)
		24 週	0 (0/6)	37.5 (3/8)	12.5 (1/8)	25.0 (2/8)	0 (0/9)
		34 週	16.7 (1/6)	50.0 (4/8)	25.0 (2/8)	12.5 (1/8)	
		48 週	16.7 (1/6)	62.5 (5/8)	25.0 (2/8)	50.0 (4/8)	
AAPPO 感情症状 スコア	ベースライン からの変化量 (OC)	BL	1.38±1.46 (8)	1.88±0.64 (8)	1.47±1.21 (9)	1.91±0.90 (8)	1.33±0.63 (9)
		12 週	-0.31±0.61 (8)	-0.97±0.54 (8)	-0.39±0.95 (9)	-0.68±1.08 (7)	-0.14±0.87 (9)
		24 週	-0.31±0.48 (8)	-1.31±0.56 (8)	-0.58±1.10 (9)	-1.07±1.05 (7)	-0.22±0.84 (9)
		34 週	-0.56±0.87 (8)	-1.53±0.75 (8)	-0.78±1.24 (9)	-1.21±0.81 (7)	
		48 週	-0.53±0.57 (8)	-1.47±0.43 (8)	-0.97±1.26 (9)	-1.07±0.79 (7)	
AAPPO 活動制限 スコア	ベースライン からの変化量 (OC)	BL	0.63±1.01 (8)	0.46±0.43 (8)	0.15±0.34 (9)	0.63±0.38 (8)	0.15±0.24 (9)
		12 週	-0.38±0.60 (8)	-0.08±0.75 (8)	0.22±0.58 (9)	0.00±0.98 (7)	0.00±0.33 (9)
		24 週	-0.46±0.73 (8)	-0.29±0.52 (8)	0.15±0.47 (9)	-0.19±0.69 (7)	0.00±0.37 (9)
		34 週	-0.58±0.92 (8)	-0.33±0.50 (8)	-0.04±0.20 (9)	-0.24±0.60 (7)	
		48 週	-0.38±0.55 (8)	-0.29±0.52 (8)	0.07±0.28 (9)	-0.29±0.56 (7)	

達成率：% (例数)、AAPPO 感情症状／活動制限スコア：平均値±標準偏差 (例数)

a) COVID-19 関連の理由による欠測の場合は解析から除外され、それ以外の理由による欠測はノンレスポnderとして補完された。

b) 各部位において、ベースライン時の脱毛量が中程度以上の被験者が評価対象とされた。

B7981015 試験の患者背景別の主要評価項目 (投与 24 週時における SALT スコア 20 以下達成率) の成績は表 56 のとおりであり、いずれの部分集団についても、有効性検証の対象とされた本剤投与群において概ねプラセボ群を上回る傾向が認められた。

表 56 患者背景別の主要評価項目の成績 (B7981015 試験、FAS、NRI)

患者背景		30 mg 群 (132 例)	200/30 mg 群 (130 例)	50 mg 群 (130 例)	200/50 mg 群 (132 例)	プラセボ群 (131 例)
年齢	12～17 歳	16.7 (3/18)	17.6 (3/17)	25.0 (4/16)	27.8 (5/18)	0 (0/19)
	18 歳以上	13.9 (14/101)	23.1 (24/104)	23.1 (25/108)	31.1 (33/106)	1.8 (2/111)
体重	67.9 kg 未満	10.3 (6/58)	27.3 (15/55)	27.0 (17/63)	41.7 (25/60)	2.8 (2/72)
	67.9 kg 以上	18.0 (11/61)	18.2 (12/66)	19.7 (12/61)	20.3 (13/64)	0 (0/58)
性別	男性	12.2 (6/49)	14.3 (6/42)	7.3 (4/55)	21.3 (10/47)	0 (0/45)
	女性	15.7 (11/70)	26.6 (21/79)	36.2 (25/69)	36.4 (28/77)	2.4 (2/85)
地域	北米	18.2 (8/44)	18.0 (9/50)	30.6 (15/49)	38.0 (19/50)	1.7 (1/58)
	欧州	17.4 (4/23)	12.5 (3/24)	16.0 (4/25)	24.1 (7/29)	0 (0/29)
	アジア	7.4 (2/27)	40.9 (9/22)	19.4 (6/31)	29.6 (8/27)	4.5 (1/22)
	それ以外	12.0 (3/25)	24.0 (6/25)	21.1 (4/19)	22.2 (4/18)	0 (0/21)
病型	通常型	24.3 (9/37)	41.7 (15/36)	37.5 (18/48)	45.5 (20/44)	0 (0/44)
	全頭型	7.7 (2/26)	9.7 (3/31)	7.4 (2/27)	20.8 (5/24)	0 (0/24)
	汎発型	8.0 (2/25)	9.5 (2/21)	9.1 (2/22)	4.2 (1/24)	0 (0/34)
	蛇行型	0 (0/7)	0 (0/3)	33.3 (2/6)	37.5 (3/8)	0 (0/4)
AA 診断からの 罹病期間	6.9 年未満	14.3 (10/70)	22.2 (12/54)	31.3 (20/64)	29.0 (18/62)	1.6 (1/61)
	6.9 年以上	14.3 (7/49)	22.4 (15/67)	15.0 (9/60)	32.3 (20/62)	1.4 (1/69)
現在の AA の 罹病期間	2.5 年未満	24.5 (13/53)	21.8 (12/55)	29.9 (20/67)	34.8 (23/66)	3.1 (2/65)
	2.5 年以上	6.1 (4/66)	22.7 (15/66)	15.8 (9/57)	25.9 (15/58)	0 (0/65)
AA に対する 薬物療法の有無	あり	13.4 (11/82)	23.0 (17/74)	28.1 (27/96)	34.8 (31/89)	0 (0/95)
	なし	16.2 (6/37)	21.3 (10/47)	7.1 (2/28)	20.0 (7/35)	5.7 (2/35)

% (例数)

機構は、以下のように考える。

頭部の脱毛部位が広範囲の AA 患者を対象とした B7981015 試験において、主要評価項目である投与 24 週時における SALT スコア 20 以下達成率について、曝露－反応関係の検討のための情報収集を目的として設定された 10 mg 群を除く本剤投与群とプラセボ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投与群（10 mg 群を除く）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投与群（10 mg 群を除く）でプラセボ群を上回る成績が得られていることから、AA に対する本剤の有効性は示されたと判断した。また、日本人部分集団についても全体集団と同様の傾向が認められており、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。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性の概要

申請者は、本剤の安全性について、AA 患者対象の臨床試験 3 試験⁵³⁾におけるプラセボ対照期（24 週間）の併合データ（以下、「PCPAA 集団」）及び AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験⁵⁴⁾の併合データ（以下、「AA 対象 4 試験併合集団」）を用いた解析結果等に基づき、以下のように説明している。

PCPAA 集団及び AA 対象 4 試験併合集団における本剤の安全性の概要は表 57 のとおりであり、プラセボ群も含め投与群間で明確な差異は認められなかった。また、日本人部分集団において、全体集団と比較して明らかな違いは認められなかった。

⁵³⁾ B7931005 試験、B7981015 試験及び B7981037 試験

⁵⁴⁾ B7931005 試験、B7981015 試験、B7981037 試験及び B7981032 試験（2022 年 5 月 30 日データカットオフ）

表 57 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

対象集団	PCPAA 集団						AA 対象 4 試験併合集団	
投与群／投与例	10 mg	30 mg	200/30 mg	50 mg	200/50 mg	プラセボ	50 mg	50 mg 併合 ^{a)}
全体集団								
例数	62	132	129	130	215	213	191	1,228
総曝露期間（人・年）	27.7	56.3	58.4	58.3	96.1	95.0	339.1	2,053.7
全有害事象	43 (69.4) 316.9	95 (72.0) 363.3	91 (70.5) 338.3	98 (75.4) 393.9	151 (70.2) 331.2	148 (69.5) 326.9	179 (93.7) 239.3	989 (80.5) 149.7
重篤な有害事象	2 (3.2) 7.3	1 (0.8) 1.8	0	0	4 (1.9) 4.2	4 (1.9) 4.2	10 (5.2) 3.0	52 (4.2) 2.6
死亡	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2) 0.1
投与中止に至った有害事象	2 (3.2) 7.3	4 (3.0) 7.1	0	2 (1.5) 3.4	6 (2.8) 6.3	5 (2.3) 5.3	19 (9.9) 5.6	68 (5.5) 3.3
副作用	19 (30.6) 84.9	45 (34.1) 106.9	46 (35.7) 107.3	47 (36.2) 106.8	71 (33.0) 99.7	68 (31.9) 95.1	100 (52.4) 48.6	451 (36.7) 30.9
日本人部分集団								
例数	5	8	8	9	8	9	15	77
総曝露期間（人・年）	1.9	3.7	3.8	4.2	3.3	4.2	35.0	164.4
全有害事象	3 (60.0) 304.4	7 (87.5) 554.6	8 (100) 796.2	5 (55.6) 208.0	5 (62.5) 247.8	6 (66.7) 241.1	15 (100) 188.5	68 (88.3) 148.2
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	1 (6.7) 3.0	3 (3.9) 1.9
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (20.0) 53.7	0	0	0	1 (12.5) 30.6	0	0	1 (1.3) 0.6
副作用	1 (20.0) 53.7	2 (25.0) 66.5	4 (50.0) 180.2	5 (55.6) 199.8	3 (37.5) 119.9	2 (22.2) 59.1	12 (80.0) 92.9	41 (53.2) 42.5

上段：例数（％）、下段：曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 50 mg 投与例、200/50 mg 投与例（いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む）並びに B7981015 試験の 10 mg、30 mg 及び 200/30 mg 投与群の被験者で B7981032 試験に移行し、本剤 50 mg が投与された後のデータを併合した成績

b) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

PCPAA 集団及び AA 対象 4 試験併合集団における主な有害事象は、表 58、表 59 及び表 60 のとおりであった。

表 58 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

対象集団	PCPAA 集団（全体集団）					
投与群	10 mg (62 例)	30 mg (132 例)	200/30 mg (129 例)	50 mg (130 例)	200/50 mg (215 例)	プラセボ (213 例)
上咽頭炎	6 (9.7)	16 (12.1)	18 (14.0)	13 (10.0)	21 (9.8)	15 (7.0)
上気道感染	2 (3.2)	11 (8.3)	10 (7.8)	8 (6.2)	21 (9.8)	16 (7.5)
頭痛	11 (17.7)	20 (15.2)	10 (7.8)	12 (9.2)	20 (9.3)	17 (8.0)
下痢	0	6 (4.5)	4 (3.1)	12 (9.2)	14 (6.5)	8 (3.8)
ざ瘡	3 (4.8)	7 (5.3)	7 (5.4)	8 (6.2)	12 (5.6)	10 (4.7)
悪心	3 (4.8)	10 (7.6)	2 (1.6)	3 (2.3)	12 (5.6)	15 (7.0)
毛包炎	2 (3.2)	3 (2.3)	8 (6.2)	4 (3.1)	12 (5.6)	4 (1.9)
浮動性めまい	1 (1.6)	3 (2.3)	7 (5.4)	3 (2.3)	11 (5.1)	3 (1.4)
蕁麻疹	1 (1.6)	4 (3.0)	6 (4.7)	6 (4.6)	11 (5.1)	3 (1.4)
尿路感染	0	5 (3.8)	2 (1.6)	0	8 (3.7)	6 (2.8)
血中 CPK 増加	2 (3.2)	3 (2.3)	3 (2.3)	2 (1.5)	7 (3.3)	0
インフルエンザ	2 (3.2)	1 (0.8)	0	2 (1.5)	6 (2.8)	3 (1.4)
筋肉痛	5 (8.1)	5 (3.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (2.3)	3 (1.4)
そう痒症	1 (1.6)	2 (1.5)	6 (4.7)	1 (0.8)	4 (1.9)	5 (2.3)
発熱	1 (1.6)	3 (2.3)	0	4 (3.1)	4 (1.9)	0
胃腸炎	2 (3.2)	0	3 (2.3)	2 (1.5)	3 (1.4)	0
口腔咽頭痛	0	1 (0.8)	6 (4.7)	4 (3.1)	3 (1.4)	6 (2.8)
背部痛	2 (3.2)	2 (1.5)	2 (1.6)	2 (1.5)	3 (1.4)	0
発疹	0	1 (0.8)	3 (2.3)	5 (3.8)	3 (1.4)	2 (0.9)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.8)	4 (3.1)	1 (0.8)	2 (0.9)	0
関節痛	2 (3.2)	3 (2.3)	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (0.9)	6 (2.8)
上腹部痛	0	2 (1.5)	3 (2.3)	4 (3.1)	1 (0.5)	2 (0.9)
接触皮膚炎	3 (4.8)	3 (2.3)	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)
転倒	2 (3.2)	0	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
疲労	2 (3.2)	6 (4.5)	6 (4.7)	4 (3.1)	1 (0.5)	5 (2.3)
便秘	0	5 (3.8)	0	0	1 (0.5)	3 (1.4)
SARS-CoV-2 検査陽性	0	4 (3.0)	0	4 (3.1)	0	1 (0.5)
喉頭炎	2 (3.2)	0	0	0	0	1 (0.5)

例数 (%)

MedDRA ver.25.0 (MedDRA/J ver.25.0)

表 59 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

対象集団	PCPAA 集団（日本人部分集団）					
投与群	10 mg (5 例)	30 mg (8 例)	200/30 mg (8 例)	50 mg (9 例)	200/50 mg (8 例)	プラセボ (9 例)
上咽頭炎	2 (40.0)	1 (12.5)	4 (50.0)	1 (11.1)	2 (25.0)	1 (11.1)
リンパ球数減少	0	0	2 (25.0)	0	1 (12.5)	1 (11.1)
蕁麻疹	0	2 (25.0)	2 (25.0)	0	1 (12.5)	1 (11.1)
咽頭炎	0	0	2 (25.0)	0	0	1 (11.1)
口内炎	0	0	0	2 (22.2)	0	0

例数 (%)

MedDRA ver.25.0 (MedDRA/J ver.25.0)

表 60 AA 対象 4 試験併合集団で認められた主な有害事象（安全性解析対象集団）

対象集団	AA 対象 4 試験併合集団				対象集団	AA 対象 4 試験併合集団			
	全体集団		日本人部分集団			全体集団		日本人部分集団	
投与例	50 mg (191 例)	50 mg 併合 ^{a)} (1,228 例)	50 mg (15 例)	50 mg 併合 ^{a)} (77 例)	投与例	50 mg (191 例)	50 mg 併合 ^{a)} (1,228 例)	50 mg (15 例)	50 mg 併合 ^{a)} (77 例)
SARS-CoV-2 検査陽性	37 (19.4)	192 (15.6)	1 (6.7)	3 (3.9)	上腹部痛	6 (3.1)	25 (2.0)	1 (6.7)	3 (3.9)
頭痛	32 (16.8)	186 (15.1)	2 (13.3)	8 (10.4)	発疹	8 (4.2)	25 (2.0)	0	1 (1.3)
上咽頭炎	21 (11.0)	117 (9.5)	1 (6.7)	14 (18.2)	腹痛	8 (4.2)	25 (2.0)	1 (6.7)	3 (3.9)
ざ瘡	22 (11.5)	111 (9.0)	4 (26.7)	12 (15.6)	ALT 増加	8 (4.2)	24 (2.0)	0	2 (2.6)
上気道感染	22 (11.5)	104 (8.5)	0	1 (1.3)	鼻炎	6 (3.1)	23 (1.9)	0	0
咳嗽	20 (10.5)	93 (7.6)	2 (13.3)	5 (6.5)	湿疹	5 (2.6)	22 (1.8)	0	5 (6.5)
発熱	18 (9.4)	93 (7.6)	5 (33.3)	15 (19.5)	アトピー性皮膚炎	5 (2.6)	21 (1.7)	1 (6.7)	7 (9.1)
疲労	15 (7.9)	77 (6.3)	1 (6.7)	2 (2.6)	胃腸炎	6 (3.1)	21 (1.7)	1 (6.7)	4 (5.2)
口腔咽頭痛	21 (11.0)	74 (6.0)	0	0	挫傷	5 (2.6)	21 (1.7)	1 (6.7)	5 (6.5)
蕁麻疹	15 (7.9)	74 (6.0)	3 (20.0)	10 (13.0)	COVID-19	9 (4.7)	20 (1.6)	0	0
毛包炎	16 (8.4)	63 (5.1)	3 (20.0)	7 (9.1)	胃食道逆流性疾患	3 (1.6)	20 (1.6)	1 (6.7)	3 (3.9)
尿路感染	7 (3.7)	62 (5.0)	0	0	接触皮膚炎	5 (2.6)	19 (1.5)	2 (13.3)	9 (11.7)
下痢	13 (6.8)	58 (4.7)	1 (6.7)	2 (2.6)	感音性難聴	3 (1.6)	18 (1.5)	0	3 (3.9)
悪心	7 (3.7)	53 (4.3)	1 (6.7)	3 (3.9)	リンパ球数減少	2 (1.0)	16 (1.3)	0	6 (7.8)
筋肉痛	5 (2.6)	45 (3.7)	0	1 (1.3)	带状疱疹	6 (3.1)	16 (1.3)	1 (6.7)	4 (5.2)
背部痛	12 (6.3)	45 (3.7)	1 (6.7)	4 (5.2)	皮膚乳頭腫	1 (0.5)	14 (1.1)	1 (6.7)	3 (3.9)
関節痛	11 (5.8)	43 (3.5)	0	2 (2.6)	リンパ球減少症	3 (1.6)	13 (1.1)	2 (13.3)	3 (3.9)
血中 CPK 増加	13 (6.8)	40 (3.3)	0	1 (1.3)	便秘	3 (1.6)	13 (1.1)	2 (13.3)	5 (6.5)
転倒	8 (4.2)	36 (2.9)	1 (6.7)	5 (6.5)	膀胱炎	4 (2.1)	10 (0.8)	2 (13.3)	2 (2.6)
鼻閉	7 (3.7)	33 (2.7)	0	0	鉄欠乏性貧血	1 (0.5)	8 (0.7)	0	3 (3.9)
耳鳴	6 (3.1)	32 (2.6)	0	0	歯肉炎	2 (1.0)	4 (0.3)	1 (6.7)	3 (3.9)
浮動性めまい	6 (3.1)	32 (2.6)	0	0	口内炎	2 (1.0)	3 (0.2)	2 (13.3)	3 (3.9)
四肢痛	5 (2.6)	31 (2.5)	1 (6.7)	3 (3.9)	MedDRA ver.25.0 (MedDRA/J ver.25.0)				

MedDRA ver.25.0 (MedDRA/J ver.25.0)

例数 (%)

いずれかの投与例で以下の条件を満たす事象を主な事象として記載した。

50 mg 投与例（全体集団）、50 mg 併合投与例（全体集団）及び 50 mg 併合投与例（日本人部分集団）：3%以上

50 mg 投与例（日本人部分集団）：2 例以上

a) 50 mg 投与例、200/50 mg 投与例（いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む）並びに B7981015 試験の 10 mg、30 mg 及び 200/30 mg 投与群の被験者で B7981032 試験に移行し、本剤 50 mg が投与された後のデータを併合した成績

死亡は、AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例 2 例（急性呼吸不全/心肺停止、乳癌各 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。

重篤な有害事象は、AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例 52 例（虫垂炎 4 例、自然流産、乳癌各 3 例、COVID-19、椎間板突出各 2 例、乳腺浸潤性小葉癌、蓄膿/敗血症、肺塞栓症、胆石症、ブドウ球菌性敗血症、自殺念慮/双極性障害、悪性黒色腫、尿路結石、急性呼吸不全/心肺停止、失神、イレウス、大動脈瘤、腎盂腎炎/側腹部痛、関節脱臼/靱帯断裂、アナフィラキシー反応、腱断裂、硬膜下血腫、ベル麻痺、基底細胞癌、子宮頸管ポリープ、COVID-19 肺炎/急性呼吸不全、熱傷、急性心筋梗塞、過敏症、網膜動脈閉塞、大うつ病、双極 1 型障害、外陰部膿瘍、COVID-19 肺炎/急性呼吸不全/敗血症性ショック/譫妄、上部消化管出血、静脈瘤、精巣癌、足変形、子宮頸部上皮異形成、嚢胞破裂、甲状腺乳頭癌、半月板損傷、高安動脈炎各 1 例）に認められ、このうち自然流産及び乳癌各 2 例、蓄膿/敗血症、悪性黒色腫、腎盂腎炎、過敏症及び精巣癌各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、本剤の薬理作用、臨床試験における有害事象の発現状況及び既承認の JAK 及び BTK 阻害薬で報告されている安全性プロファイル等を踏まえて、以下に示す有害事象について詳細に検討を行った。

7.R.3.2 感染症

申請者は、本剤投与時の感染症に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明している。
各併合集団における感染症に関連する有害事象の発現状況は表 61 及び表 62 のとおりであった。

表 61 感染症に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、全体集団）

対象集団	PCPAA 集団						AA 対象 4 試験併合集団	
投与群／投与例	10 mg	30 mg	200/30 mg	50 mg	200/50 mg	プラセボ	50 mg	50 mg 併合 ^{a)}
例数	62	132	129	130	215	213	191	1,228
総曝露期間（人・年）	27.7	56.3	58.4	58.3	96.1	95.0	339.1	2,053.7
感染症	20 (32.3) 91.5	48 (36.4) 110.2	48 (37.2) 110.1	43 (33.1) 94.8	88 (40.9) 121.6	66 (31.0) 85.4	100 (52.4) 50.7	559 (45.5) 40.6
カテゴリー別								
重篤な感染症	0	1 (0.8) 1.8	0	0	2 (0.9) 2.1	0	2 (1.0) 0.6	12 (1.0) 0.6
結核	0	0	0	0	0	0	4 (2.1) 1.2	27 (2.2) 1.3
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2) 0.1
ニューモシスチス肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0
敗血症	0	0	0	0	1 (0.5) 1.0	0	1 (0.5) 0.3	2 (0.2) 0.1
日和見感染症	0	0	0	0	1 (0.5) 1.0	0	0	1 (0.1) 0.05
帯状疱疹	0	0	2 (1.6) 3.4	2 (1.5) 3.5	1 (0.5) 1.0	0	7 (3.7) 2.1	18 (1.5) 0.9
主な事象（PT）								
上咽頭炎	6 (9.7) 23.6	16 (12.1) 30.8	18 (14.0) 34.0	13 (10.0) 24.2	21 (9.8) 23.0	15 (7.0) 16.4	21 (11.0) 6.9	117 (9.5) 6.1
上気道感染	2 (3.2) 7.4	11 (8.3) 20.2	10 (7.8) 18.0	8 (6.2) 14.4	21 (9.8) 23.3	16 (7.5) 17.6	22 (11.5) 7.0	104 (8.5) 5.4
毛包炎	2 (3.2) 7.2	3 (2.3) 5.4	8 (6.2) 14.4	4 (3.1) 7.0	12 (5.6) 12.9	4 (1.9) 4.3	16 (8.4) 5.0	63 (5.1) 3.2
尿路感染	0	5 (3.8) 9.0	2 (1.6) 3.5	0	8 (3.7) 8.5	6 (2.8) 6.4	7 (3.7) 2.1	62 (5.0) 3.1
インフルエンザ	2 (3.2) 7.4	1 (0.8) 1.8	0	2 (1.5) 3.5	6 (2.8) 6.4	3 (1.4) 3.2	3 (1.6) 0.9	25 (2.0) 1.2
副鼻腔炎	0	2 (1.5) 3.6	2 (1.6) 3.4	1 (0.8) 1.7	3 (1.4) 3.2	3 (1.4) 3.2	3 (1.6) 0.9	24 (2.0) 1.2
鼻炎	0	3 (2.3) 5.4	0	0	0	2 (0.9) 2.1	6 (3.1) 1.8	23 (1.9) 1.1
胃腸炎	2 (3.2) 7.4	0	3 (2.3) 5.2	2 (1.5) 3.5	3 (1.4) 3.2	0	6 (3.1) 1.8	21 (1.7) 1.0
COVID-19	0	2 (1.5) 3.6	0	3 (2.3) 5.2	1 (0.5) 1.0	2 (0.9) 2.1	9 (4.7) 2.7	20 (1.6) 1.0
ウイルス再活性化	1 (1.6) 3.7	5 (3.8) 9.1	5 (3.9) 8.7	4 (3.1) 7.0	2 (0.9) 2.1	5 (2.3) 5.4	12 (6.3) 3.7	45 (3.7) 2.3
カテゴリー別								
HBV の再活性化	0	0	0	0	0	0	0	0
主な事象（PT）								
口腔ヘルペス	0	1 (0.8) 1.8	1 (0.8) 1.7	0	1 (0.5) 1.1	0	1 (0.5) 0.3	17 (1.4) 0.8
帯状疱疹	0	0	2 (1.6) 3.4	2 (1.5) 3.5	0	0	6 (3.1) 1.8	16 (1.3) 0.8
単純ヘルペス	1 (1.6) 3.7	3 (2.3) 5.4	2 (1.6) 3.5	2 (1.5) 3.5	0	4 (1.9) 4.3	3 (1.6) 0.9	9 (0.7) 0.4

上段：例数（%）、下段：曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数、事象の定義は 10 項参照

MedDRA ver.25.0 (MedDRA/J ver.25.0)

a) 50 mg 投与例、200/50 mg 投与例（いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む）並びに B7981015 試験の 10 mg、30 mg 及び 200/30 mg 投与群の被験者で B7981032 試験に移行し、本剤 50 mg が投与された後のデータを併合した成績

b) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

表 62 感染症に関連する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）

対象集団	PCPAA 集団						AA 対象 4 試験併合集団	
投与群／投与例	10 mg	30 mg	200/30 mg	50 mg	200/50 mg	プラセボ	50 mg	50 mg 併合 ^{a)}
例数	5	8	8	9	8	9	15	77
総曝露期間（人・年）	1.9	3.7	3.8	4.2	3.3	4.2	35.0	164.4
感染症	2 (40.0) 184.9	2 (25.0) 62.2	6 (75.0) 352.9	3 (33.3) 90.9	3 (37.5) 116.9	3 (33.3) 88.2	9 (60.0) 42.7	43 (55.8) 40.9
カテゴリー別								
重篤な感染症、結核、肺炎、 ニューモシスチス肺炎、 敗血症、日和見感染症	0	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (6.7) 3.1	4 (5.2) 2.5
主な事象（PT）								
上咽頭炎	2 (40.0) 184.9	1 (12.5) 29.7	4 (50.0) 150.8	1 (11.1) 25.5	2 (25.0) 68.3	1 (11.1) 26.5	1 (6.7) 3.1	14 (18.2) 9.8
毛包炎	1 (20.0) 52.2	1 (12.5) 28.1	1 (12.5) 29.9	0	0	0	3 (20.0) 9.8	7 (9.1) 4.5
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (6.7) 2.9	4 (5.2) 2.5
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (6.7) 3.1	4 (5.2) 2.5
歯肉炎	0	0	0	1 (11.1) 24.2	0	0	1 (6.7) 3.1	3 (3.9) 1.9
爪囲炎	0	0	0	0	1 (12.5) 34.0	0	1 (6.7) 3.0	2 (2.6) 1.3
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.6) 1.2
扁桃炎	0	0	1 (12.5) 28.5	0	0	0	0	2 (2.6) 1.2
膀胱炎	0	0	0	1 (11.1) 25.4	0	0	2 (13.3) 6.2	2 (2.6) 1.2
ウイルス再活性化	0	0	0	1 (11.1) 26.5	0	0	2 (13.3) 6.5	6 (7.8) 3.8
カテゴリー別								
HBV の再活性化	0	0	0	0	0	0	0	0
発現した事象（PT）								
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (6.7) 3.1	4 (5.2) 2.5
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3) 0.6
単純ヘルペス	0	0	0	1 (11.1) 26.5	0	0	1 (6.7) 3.0	1 (1.3) 0.6

上段：例数（%）、下段：曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数、事象の定義は 10 項参照

MedDRA ver.25.0（MedDRA/J ver.25.0）

a) 50 mg 投与例、200/50 mg 投与例（いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む）並びに B7981015 試験の 10 mg、30 mg 及び 200/30 mg 投与群の被験者で B7981032 試験に移行し、本剤 50 mg が投与された後のデータを併合した成績

b) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

PCPAA 集団において、感染症及びウイルス再活性化の発現割合は本剤投与群とプラセボ群で明らかな差は認められなかったものの、カテゴリー別では、重篤な感染症、敗血症、日和見感染症及び帯状疱疹は本剤投与群のみに認められた。重篤な感染症は、AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例 12 例（虫垂炎 4 例、COVID-19 2 例、蓄膿/敗血症、ブドウ球菌性敗血症、腎盂腎炎、外陰部膿瘍、COVID-19 肺炎、COVID-19 肺炎/敗血症性ショック各 1 例）に認められ、このうち蓄膿/敗血症及び腎盂腎炎各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

結核は、AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例 27 例に認められたが、いずれも活動性結核の基準に該当しないと判定された。

日和見感染症と判定された事象は非重篤な多神経分節性帯状疱疹であった。

また、臨床試験間の成績の比較に限界はあるが、AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例における感染症、重篤な感染症、帯状疱疹及びウイルスの再活性化の発現率（それぞれ 40.6、0.6、0.9 及び 2.3 例/100 人・年）は、AA 患者を対象としたバリシチニブの臨床試験の併合データにおける 4 mg 投与例の

発現率（44.4、0.7、1.5 及び 1.8 例/100 人・年〔令和 4 年 5 月 12 日付け「オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg」審査報告書〕）と同程度であった。なお、B7981015 試験の被験者と類似した外部コホートにおける重篤な感染症及び帯状疱疹の発現率〔95%CI〕は、米国の医療請求データベースを用いた後向きコホート研究（CTD 5.3.5.4.3）ではそれぞれ 1.15 [0.95, 1.39] 及び 0.55 [0.42, 0.73] 例/100 人・年、デンマーク国民健康登録簿を用いた後向きコホート研究（CTD 5.3.5.4.2）ではそれぞれ 1.80 [1.61, 2.00] 及び 1.14 [0.99, 1.30] 例/100 人・年であり、AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例における発現率は、いずれの事象についても外部コホートにおける発現率を大きく上回ることはなかった。

日本人部分集団において、全体集団と比較して感染症に関連する有害事象の発現状況に明らかな差は認められなかった。

以上の成績を踏まえると、本剤の免疫抑制作用により感染症のリスクが増大する可能性があることから、感染症の発現及びウイルスの再活性化について添付文書で注意喚起を行うとともに、製造販売後の調査等において、使用実態下における重篤な感染症等の発現状況について情報収集を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤は免疫反応に関与する JAK3 を阻害し、臨床試験でも重篤な感染症、結核、肺炎、敗血症、日和見感染症及び帯状疱疹の発現が認められていることから、本剤投与時の重篤な感染症等の発現リスクに関する注意喚起を行うとともに、結核に対して、本剤投与に先立つスクリーニング検査及び本剤投与開始後のモニタリング等の適切な対応がなされるよう注意喚起する必要がある。

また、ウイルスの再活性化について、臨床試験でヘルペスウイルス等の再活性化が認められていることから、ヘルペスウイルス、肝炎ウイルス等のウイルス再活性化に関する注意喚起を行う必要がある。

さらに、臨床試験における日本人 AA 患者の検討例数は限られていることから、製造販売後の調査等において、本剤投与時の重篤な感染症等の発現状況について引き続き検討する必要がある（製造販売後の調査等については 7.R.7 項参照）。

7.R.3.3 血栓塞栓関連事象

申請者は、本剤投与時の血栓塞栓関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

各併合集団における血栓塞栓関連事象の発現状況は表 63 のとおりであった。

表 63 血栓塞栓関連事象の発現状況（安全性解析対象集団、全体集団）

対象集団	PCPAA 集団						AA 対象 4 試験併合集団	
投与群／投与例	10 mg	30 mg	200/30 mg	50 mg	200/50 mg	プラセボ	50 mg	50 mg 併合 ^{a)}
例数	62	132	129	130	215	213	191	1,228
総曝露期間（人・年）	27.7	56.3	58.4	58.3	96.1	95.0	339.1	2,053.7
血栓塞栓関連事象	0	0	0	0	0	0	1 (0.5) 0.3	3 (0.2) 0.2
発現した事象（PT）								
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.05
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.5) 0.3	1 (0.1) 0.05
網膜動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.05

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数、事象の定義は 10 項参照

MedDRA ver.25.0（MedDRA/J ver.25.0）

a) 50 mg 投与例、200/50 mg 投与例（いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む）並びに B7981015 試験の 10 mg、30 mg 及び 200/30 mg 投与群の被験者で B7981032 試験に移行し、本剤 50 mg が投与された後のデータを併合した成績

b) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 投与例において静脈血栓塞栓関連事象は 1 例（肺塞栓症）、動脈血栓塞栓関連事象は 2 例（網膜動脈閉塞、急性心筋梗塞各 1 例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された⁵⁵⁾。また、いずれの被験者も血栓塞栓事象のリスク因子を有していた⁵⁶⁾。なお、AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例において認められた静脈血栓塞栓関連事象の一つである肺塞栓症及び動脈血栓塞栓関連事象の発現率は 0.05 及び 0.10 例/100 人・年であり、B7981015 試験の被験者と類似した外部コホートにおける肺塞栓症及び動脈血栓塞栓関連事象の発現率 [95%CI]（米国の医療請求データベースを用いた後向きコホート研究：それぞれ 0.07 [0.03, 0.14] 及び 0.05 [0.02, 0.13] 例/100 人・年、デンマーク国民健康登録簿を用いた後向きコホート研究：それぞれ 0.04 [0.01, 0.07] 及び 0.02 [0.01, 0.05] 例/100 人・年）と同程度であった。

PCPAA 集団及び AA 対象 4 試験併合集団の日本人部分集団において、血栓塞栓関連事象の発現は認められなかった。

以上より、現時点では本剤投与による血栓塞栓関連事象の発現リスクの増加は示唆されていないが、本剤投与例で血栓塞栓関連事象が認められていること、既承認の JAK 阻害薬で静脈血栓塞栓症は既知の安全性リスクとされていることから、血栓塞栓症の発現について注意喚起するとともに、製造販売後の調査等により本剤投与時の血栓塞栓症の発現リスクについて引き続き検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

既承認の JAK 阻害薬における静脈血栓塞栓症の発現状況及び注意喚起、並びに臨床試験において本剤投与例で血栓塞栓症の発現が認められていることを踏まえると、既承認の JAK 阻害薬と同様に静脈血栓塞栓症の発現リスクについて注意喚起を行うとともに、製造販売後も血栓塞栓症の発現状況について公表文献も含め引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要がある。

7.R.3.4 悪性腫瘍

申請者は、本剤投与時の悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

各併合集団における悪性腫瘍の発現状況は表 64 のとおりであった。

⁵⁵⁾ 肺塞栓症は、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断されたが、治験依頼者により治験薬との関連ありと判断された。

⁵⁶⁾ 各被験者におけるリスク因子は以下のとおりであった。

肺塞栓症発現例：肥満、急性心筋梗塞発現例：高脂血症、糖尿病、喫煙者、網膜動脈閉塞発現例：先天性動脈奇形、抗リン脂質抗体症候群

表 64 悪性腫瘍の発現状況（安全性解析対象集団、全体集団）

対象集団	PCPAA 集団						AA 対象 4 試験併合集団	
投与群／投与例	10 mg	30 mg	200/30 mg	50 mg	200/50 mg	プラセボ	50 mg	50 mg 併合 ^{a)}
例数	62	132	129	130	215	213	191	1,228
総曝露期間（人・年）	27.7	56.3	58.4	58.3	96.1	95.0	339.1	2,053.7
悪性腫瘍	0	0	0	0	1 (0.5) 1.0	0	2 (1.0) 0.6	10 (0.8) 0.5
カテゴリー別								
NMSC	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.2) 0.2
悪性腫瘍（NMSC を除く）	0	0	0	0	1 (0.5) 1.0	0	2 (1.0) 0.6	7 (0.6) 0.3
リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	0
発現した事象（PT）								
乳癌	0	0	0	0	0	0	2 (1.0) 0.6	3 (0.2) 0.2
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2) 0.1
ボーエン病	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.05
悪性黒色腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.05
甲状腺乳頭癌	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.05
精巣癌	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.05
乳腺浸潤性小葉癌	0	0	0	0	1 (0.5) 1.0	0	0	1 (0.1) 0.05

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数、事象の定義は 10 項参照

MedDRA ver.25.0（MedDRA/J ver.25.0）

a) 50 mg 投与例、200/50 mg 投与例（いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む）並びに B7981015 試験の 10 mg、30 mg 及び 200/30 mg 投与群の被験者で B7981032 試験に移行し、本剤 50 mg が投与された後のデータを併合した成績

b) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例における悪性腫瘍（NMSC を除く）は 7 例（乳癌 3 例、乳腺浸潤性小葉癌、甲状腺乳頭癌、精巣癌、悪性黒色腫各 1 例）、NMSC は 3 例（基底細胞癌 2 例、ボーエン病 1 例）に認められ、乳癌 2 例、精巣癌及び悪性黒色腫各 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例における悪性腫瘍（NMSC を除く）及び NMSC の発現率はそれぞれ 0.3 及び 0.2 例/100 人・年であり、AA 患者を対象としたバリシチニブの臨床試験の併合データにおける発現率（悪性腫瘍（NMSC を除く）：4 mg 投与例〔0.3 例/100 人・年〕、2 mg 投与例〔発現なし〕、NMSC：4 mg 投与例〔発現なし〕、2 mg 投与例〔0.2 例/100 人・年〕〔令和 4 年 5 月 12 日付け「オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg」審査報告書〕）と同程度であった。なお、B7981015 試験の被験者と類似した外部コホートにおける悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率〔95%CI〕は、米国の医療請求データベースを用いた後向きコホート研究では 1.00〔0.82, 1.23〕例/100 人・年、デンマーク国民健康登録簿を用いた後向きコホート研究では 0.56〔0.46, 0.68〕例/100 人・年であり、AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例における発現率は、外部コホートにおける発現率を上回ることにはなかった。

PCPAA 集団及び AA 対象 4 試験併合集団の日本人部分集団において、悪性腫瘍の発現は認められなかった。

以上より、本剤投与による悪性腫瘍の発現への影響は明らかではないが、本剤の免疫抑制作用が、悪性腫瘍に対する免疫監視機構に影響を及ぼす可能性は否定できないことから、悪性腫瘍の発現について注意喚起するとともに、製造販売後の調査等により本剤投与時の悪性腫瘍の発現リスクについて引き続き検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

一般的に、悪性腫瘍の発現頻度は低く、事象の発現までに一定の期間を要することから、現時点までに得られている限られた臨床試験成績から、本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクを結論づけることは困難である。しかしながら、本剤の薬理作用から本剤投与による長期間の免疫抑制状態が発がんリスクを上昇させる可能性は否定できないこと、臨床試験において本剤投与例でもバリシチニブ投与例と同程度の悪性腫瘍の発現が認められていることから、既承認の JAK 阻害薬と同様に、添付文書の警告等において、本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクについて注意喚起する必要がある。また、製造販売後の調査等において、本剤長期投与時も含めた悪性腫瘍の発現状況について引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要がある。

7.R.3.5 心血管関連事象及び不整脈

申請者は、本剤投与時の心血管関連事象及び不整脈の発現状況について、以下のように説明している。
各併合集団における心血管関連事象及び不整脈の発現状況は表 65 のとおりであった。

表 65 心血管関連事象及び不整脈の発現状況（安全性解析対象集団、全体集団）

対象集団	PCPAA 集団						AA 対象 4 試験併合集団	
投与群／投与例	10 mg	30 mg	200/30 mg	50 mg	200/50 mg	プラセボ	50 mg	50 mg 併合 ^{a)}
例数	62	132	129	130	215	213	191	1,228
総曝露期間（人・年）	27.7	56.3	58.4	58.3	96.1	95.0	339.1	2,053.7
心血管関連事象	2 (3.2) 7.4	4 (3.0) 7.3	2 (1.6) 3.5	6 (4.6) 10.7	5 (2.3) 5.3	4 (1.9) 4.3	13 (6.8) 4.1	67 (5.5) 3.4
カテゴリー別								
MACE	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.2) 0.2
主な事象（PT）								
高血圧	1 (1.6) 3.6	0	0	1 (0.8) 1.7	1 (0.5) 1.0	1 (0.5) 1.1	4 (2.1) 1.2	18 (1.5) 0.9
動悸	0	1 (0.8) 1.8	0	1 (0.8) 1.7	1 (0.5) 1.1	1 (0.5) 1.1	3 (1.6) 0.9	12 (1.0) 0.6
レイノー現象	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.4) 0.2
第一度房室ブロック	1 (1.6) 3.7	1 (0.8) 1.8	0	1 (0.8) 1.7	0	0	1 (0.5) 0.3	4 (0.3) 0.2
洞性徐脈	0	0	0	1 (0.8) 1.7	1 (0.5) 1.1	1 (0.5) 1.1	2 (1.0) 0.6	4 (0.3) 0.2
静脈瘤	0	0	0	0	0	0	1 (0.5) 0.3	3 (0.2) 0.2
末梢静脈疾患	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.2) 0.2
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	1 (0.5) 0.3	3 (0.2) 0.2
不整脈	0	0	1 (0.8) 1.7	0	0	1 (0.5) 1.1	1 (0.5) 0.3	2 (0.2) 0.1
発現した事象（PT）								
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.05
洞性頻脈	0	0	0	0	0	1 (0.5) 1.1	1 (0.5) 0.3	1 (0.1) 0.05
心房頻脈	0	0	1 (0.8) 1.7	0	0	0	0	0

上段：例数（％）、下段：曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数、事象の定義は 10 項参照 MedDRA ver.25.0（MedDRA/J ver.25.0）
a) 50 mg 投与例、200/50 mg 投与例（いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む）並びに B7981015 試験の 10 mg、30 mg 及び 200/30 mg 投与群の被験者で B7981032 試験に移行し、本剤 50 mg が投与された後のデータを併合した成績
b) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例において MACE は 3 例（急性呼吸不全/心肺停止、急性心筋梗塞、網膜動脈閉塞各 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。また、い

ずれの被験者でも基準値を超える脂質パラメータの変動は認められなかったが、心血管関連事象のリスク因子を有していた⁵⁷⁾。AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例における MACE の発現率は 0.2 例/100 人・年であり、AA 患者を対象としたバリシチニブの臨床試験の併合データにおける 2 mg 投与例の発現率 (0.2 例/100 人・年 [4 mg 投与例では発現なし] [令和 4 年 5 月 12 日付け「オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg」審査報告書]) と同程度であった。なお、B7981015 試験の被験者と類似した外部コホートにおける MACE の発現率 [95%CI] は、米国の医療請求データベースを用いた後向きコホート研究では 1.20 [0.99, 1.45] 例/100 人・年、デンマーク国民健康登録簿を用いた後向きコホート研究では 0.58 [0.44, 0.74] 例/100 人・年であり、AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例における発現率は外部コホートにおける発現率を上回ることにはなかった。

既承認の一部の BTK 阻害薬において不整脈が副作用とされていることから、本剤投与時の不整脈の発現リスクについて検討した。AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例において不整脈は 2 例 (上室性頻脈、洞性頻脈各 1 例) に認められ、このうち洞性頻脈については治験薬との因果関係は否定されなかったものの、いずれも非重篤で軽度の事象であり、治験薬の一時中断や投与中止には至らず、転帰は回復であった。

日本人部分集団において、AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例で認められた心血管関連事象は動悸 1 例であり、MACE 及び不整脈の発現は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている臨床試験成績から、本剤投与と心血管関連事象の発現との因果関係は明らかではないものの、臨床試験において本剤投与例で MACE の発現が認められていること、既承認の JAK 阻害薬において心血管関連事象の発現リスクが懸念されていることを踏まえると、本剤についても既承認の JAK 阻害薬と同様に心血管関連事象の発現について注意喚起する必要がある。また、心血管関連事象の発現は脂質異常症と関連する可能性があることから、臨床試験成績を踏まえ、脂質異常に対する注意喚起の可否を検討する必要がある (7.R.3.10 項参照)。

不整脈については、本剤の臨床試験で認められた事象は非重篤かつ軽度の事象であり、治験薬の投与を中断することなく回復していること、臨床試験において認められた上室性頻脈及び洞性頻脈は既承認の BTK 阻害薬において主に注意喚起されている心房細動とは機序の異なるタイプの不整脈であること、既承認の BTK 阻害薬において不整脈に関する注意喚起は一部の薬剤にとどまることを踏まえると、現時点において、本剤投与と不整脈の発現に明らかな関連は示唆されていないと判断する。

なお、心血管関連事象及び不整脈のいずれについても、公表文献等も含め、製造販売後も引き続き本剤投与後の発現状況について情報収集し、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要がある。

7.R.3.6 血液学的検査パラメータへの影響

申請者は、本剤投与時の血液学的検査パラメータへの影響について、以下のように説明している。

各併合集団における血液学的検査パラメータの変動等の発現状況は表 66 のとおりであった。なお、臨床試験ではこれらの血液学的検査パラメータが低値の患者は除外されていた⁵⁸⁾。

⁵⁷⁾ 各被験者におけるリスク因子は以下のとおり。急性呼吸不全/心肺停止発現例：喫煙歴、急性心筋梗塞発現例：高脂血症、糖尿病、喫煙者、網膜動脈閉塞発現例：先天性動脈奇形、抗リン脂質抗体症候群

⁵⁸⁾ AA 対象 4 試験併合集団を構成する臨床試験における血液学的検査パラメータに係る除外基準は以下のとおり。B7931005 試験【好中球数<2,500/mm³、ヘモグロビン値<10.0 g/dL、ヘマトクリット値<30%、血小板数<基準値下限、リンパ球数<800/mm³】、その他の試験【好中球数<1,200/mm³、ヘモグロビン値<11.0 g/dL、ヘマトクリット値<33%、血小板数<150,000/mm³、リンパ球数<800/mm³】

表 66 血液学的検査パラメータ変動等の発現状況（安全性解析対象集団）

対象集団	PCPAA 集団						AA 対象 4 試験併合集団	
投与群／投与例	10 mg	30 mg	200/30 mg	50 mg	200/50 mg	プラセボ	50 mg	50 mg 併合 ^{a)}
全体集団								
例数	62	132	129	130	215	213	191	1,228
総曝露期間（人・年）	27.7	56.3	58.4	58.3	96.1	95.0	339.1	2,053.7
貧血	0	0	2 (1.6) 3.5	0	1 (0.5) 1.0	1 (0.5) 1.1	1 (0.5) 0.3	12 (1.0) 0.6
ヘモグロビン値減少	0	0	0	0	0	0	2 (1.0) 0.6	9 (0.7) 0.4
好中球数減少	0	1 (0.8) 1.8	0	0	0	1 (0.5) 1.1	1 (0.5) 0.3	5 (0.4) 0.2
リンパ球数減少	0	1 (0.8) 1.8	2 (1.6) 3.5	2 (1.5) 3.5	6 (2.8) 6.4	2 (0.9) 2.1	4 (2.1) 1.2	24 (2.0) 1.2
血小板数減少	0	3 (2.3) 5.4	1 (0.8) 1.7	1 (0.8) 1.7	0	0	1 (0.5) 0.3	3 (0.2) 0.2
日本人部分集団								
例数	5	8	8	9	8	9	15	77
総曝露期間（人・年）	1.9	3.7	3.8	4.2	3.3	4.2	35.0	164.4
貧血	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.6) 1.2
好中球数減少	0	1 (12.5) 29.9	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	0	2 (25.0) 67.9	0	1 (12.5) 34.8	1 (11.1) 26.3	0	6 (7.8) 3.9
ヘモグロビン値減少、 血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	0

上段：例数（%）、下段：曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数、事象の定義は 10 項参照

MedDRA ver.25.0 (MedDRA/J ver.25.0)

a) 50 mg 投与例、200/50 mg 投与例（いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む）並びに B7981015 試験の 10 mg、30 mg 及び 200/30 mg 投与群の被験者で B7981032 試験に移行し、本剤 50 mg が投与された後のデータを併合した成績

b) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

PCPAA 集団において、リンパ球数減少の発現割合はプラセボ群と比較して本剤投与群で高く、また、血小板数減少は本剤投与群のみに認められたことから、本剤投与によるリンパ球数減少及び血小板数減少の発現リスクについて注意喚起を行う。貧血、ヘモグロビン値減少及び好中球数減少については、プラセボ群と本剤投与群で発現割合に顕著な差は認められず、CTCAE グレード 3 以上のヘモグロビン値の減少（8.0 g/dL 未満）及び好中球数の減少（1,000/mm³ 未満）はいずれの投与群でも認められなかったことから、これらの事象の発現リスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。

リンパ球数減少及び血小板数減少については、申請者の説明のとおり、本剤投与による影響が示唆される。ヘモグロビン値減少及び好中球数減少については、臨床試験において本剤投与例でヘモグロビン値減少及び好中球数減少が認められていること、非臨床試験において赤血球パラメータへの影響が認められていること（5.R.1.3 項参照）、並びに既承認の JAK 阻害薬においてヘモグロビン値減少及び好中球数減少の発現が注意喚起されていることを踏まえると、本剤投与によるヘモグロビン値減少及び好中球数減少の発現リスクは否定できない。

したがって、リンパ球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン値減少及び好中球数減少について、既承認の JAK 阻害薬と同様に、その発現を最小限に抑えるための、本剤投与前のスクリーニングと本剤投与中の定期的なモニタリング、及びこれらのパラメータが低値の患者では本剤投与を避ける旨の注意喚起が必要である。

7.R.3.7 筋障害関連事象

申請者は、本剤投与時の筋障害関連事象の発現状況について、以下のように説明している。
各併合集団における筋障害関連事象の発現状況は表 67 のとおりであった。

表 67 筋障害関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

対象集団	PCPAA 集団						AA 対象 4 試験併合集団	
投与群／投与例	10 mg	30 mg	200/30 mg	50 mg	200/50 mg	プラセボ	50 mg	50 mg 併合 ^{a)}
全体集団								
例数	62	132	129	130	215	213	191	1,228
総曝露期間（人・年）	27.7	56.3	58.4	58.3	96.1	95.0	339.1	2,053.7
筋障害関連事象 （横紋筋融解症・ミオパチー）	7 (11.3) 27.5	9 (6.8) 16.7	5 (3.9) 8.8	4 (3.1) 7.0	11 (5.1) 11.7	4 (1.9) 4.3	18 (9.4) 5.6	86 (7.0) 4.4
発現した事象（PT）								
筋肉痛	5 (8.1) 19.3	5 (3.8) 9.1	1 (0.8) 1.7	1 (0.8) 1.7	5 (2.3) 5.3	3 (1.4) 3.2	5 (2.6) 1.5	45 (3.7) 2.2
血中 CPK 増加	2 (3.2) 7.4	3 (2.3) 5.4	3 (2.3) 5.2	2 (1.5) 3.5	7 (3.3) 7.4	0	13 (6.8) 4.0	40 (3.3) 2.0
筋骨格痛	0	0	0	1 (0.8) 1.7	0	0	1 (0.5) 0.3	2 (0.2) 0.1
筋力低下	0	1 (0.8) 1.8	1 (0.8) 1.7	0	0	1 (0.5) 1.1	0	2 (0.2) 0.1
筋断裂	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.05
日本人部分集団								
例数	5	8	8	9	8	9	15	77
総曝露期間（人・年）	1.9	3.7	3.8	4.2	3.3	4.2	35.0	164.4
筋障害関連事象 （横紋筋融解症・ミオパチー）	0	1 (12.5) 30.9	0	0	0	0	0	2 (2.6) 1.2
発現した事象（PT）								
筋肉痛	0	1 (12.5) 30.9	0	0	0	0	0	1 (1.3) 0.6
血中 CPK 増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3) 0.6

上段：例数（%）、下段：曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数、事象の定義は 10 項参照 MedDRA ver.25.0（MedDRA/J ver.25.0）

a) 50 mg 投与例、200/50 mg 投与例（いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む）並びに B7981015 試験の 10 mg、30 mg 及び 200/30 mg 投与群の被験者で B7981032 試験に移行し、本剤 50 mg が投与された後のデータを併合した成績

b) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

PCPAA 集団において、筋障害関連事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤投与群で高い傾向が認められ、また、本剤投与群の 25 例に CTCAE グレード 3 以上の CPK 増加が認められた。しかしながら、AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例で認められた筋障害関連事象の大部分は筋肉痛及び血中 CPK 増加であり、横紋筋融解症やミオパチーを発現した被験者は認められなかった。したがって、本剤投与により横紋筋融解症及びミオパチーの発現リスクが上昇する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、横紋筋融解症及びミオパチーの発現は認められていないものの、PCPAA 集団において、血中 CPK 増加は本剤投与群のみで認められている。また、血中 CPK の増加は骨格筋や心筋等の組織障害を示唆する所見であることから、本剤長期投与時に CPK 増加が持続的に発現した場合の筋への影響は明らかではない。したがって、既承認の JAK 阻害薬と同様に、筋障害関連事象の発現について注意喚起するとともに、使用実態下における筋障害関連事象の発現状況について公表文献等も含め引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要がある。

7.R.3.8 出血関連事象

申請者は、既承認の BTK 阻害薬において出血が副作用として認められていることを踏まえ、本剤投与時の出血関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

各併合集団における出血関連事象の発現状況は表 68 のとおりであった。

表 68 出血関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

対象集団	PCPAA 集団						AA 対象 4 試験併合集団	
投与群／投与例	10 mg	30 mg	200/30 mg	50 mg	200/50 mg	プラセボ	50 mg	50 mg 併合 ^{a)}
全体集団								
例数	62	132	129	130	215	213	191	1,228
総曝露期間（人・年）	27.7	56.3	58.4	58.3	96.1	95.0	339.1	2,053.7
出血関連事象	1 (1.6) 3.7	5 (3.8) 9.1	8 (6.2) 14.4	7 (5.4) 12.5	9 (4.2) 9.6	4 (1.9) 4.3	16 (8.4) 5.0	85 (6.9) 4.4
主な事象（PT）								
挫傷	0	1 (0.8) 1.8	2 (1.6) 3.5	2 (1.5) 3.5	3 (1.4) 3.2	0	5 (2.6) 1.5	21 (1.7) 1.0
鼻出血	1 (1.6) 3.7	0	1 (0.8) 1.7	1 (0.8) 1.7	2 (0.9) 2.1	1 (0.5) 1.1	2 (1.0) 0.6	21 (1.7) 1.0
重度月経出血	0	1 (0.8) 1.8	0	0	1 (0.5) 1.0	1 (0.5) 1.1	1 (0.5) 0.3	8 (0.7) 0.4
血尿	0	0	1 (0.8) 1.7	0	0	0	0	4 (0.3) 0.2
月経中間期出血	0	0	0	1 (0.8) 1.7	0	0	1 (0.5) 0.3	4 (0.3) 0.2
結膜出血	0	0	1 (0.8) 1.7	0	0	0	1 (0.5) 0.3	3 (0.2) 0.2
尿中血陽性	0	0	0	0	0	0	1 (0.5) 0.3	3 (0.2) 0.2
陰出血	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.2) 0.2
日本人部分集団								
例数	5	8	8	9	8	9	15	77
総曝露期間（人・年）	1.9	3.7	3.8	4.2	3.3	4.2	35.0	164.4
出血関連事象	0	0	0	1 (11.1) 25.1	0	0	2 (13.3) 6.1	7 (9.1) 4.5
発現した事象（PT）								
挫傷	0	0	0	1 (11.1) 25.1	0	0	1 (6.7) 3.0	5 (6.5) 3.2
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3) 0.6
皮下出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3) 0.6
鼻出血	0	0	0	0	0	0	1 (6.7) 2.9	1 (1.3) 0.6
陰出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3) 0.6

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数、事象の定義は 10 項参照

MedDRA ver.25.0（MedDRA/J ver.25.0）

a) 50 mg 投与例、200/50 mg 投与例（いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む）並びに B7981015 試験の 10 mg、30 mg 及び 200/30 mg 投与群の被験者で B7981032 試験に移行し、本剤 50 mg が投与された後のデータを併合した成績

b) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

PCPAA 集団における出血関連事象の発現割合について、プラセボ群と比較して本剤投与群で高かったが、用量依存的な増加は認められず、臨床的意義は高くないと判断した。AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例 85 例に出血関連事象の発現が認められたが、大部分は非重篤で軽度の事象で転帰は回復であった。重篤な事象は 2 例（硬膜下血腫〔転倒による頭部挫傷に起因〕、上部消化管出血）に認められたものの、いずれも発現直前の被験者の血小板数は基準値下限以上であり、また、治験薬との因果関係は否定された。

BTK 阻害薬投与時の出血の発現機序は明らかにされていないが、既承認の BTK 阻害薬の適応患者である B 細胞性腫瘍の患者の体内では腫瘍負荷によって造血機能が抑制されていることが知られており、

BTK 阻害薬による薬理作用に加え、疾患背景が出血の発現に影響を及ぼす可能性が示唆されている (Front Cell Dev Biol 2021; 9: 630942) ことから、BTK 阻害薬投与により認められる出血は BTK 阻害のみに起因するものではないと考えられる。

以上より、本剤の臨床試験における出血関連事象の発現状況を踏まえると、本剤投与により出血関連事象の発現リスクが上昇する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

PCPAA 集団においてプラセボ群と比較して本剤投与群で出血関連事象の発現割合が高い傾向が認められていること、本剤を含め BTK を阻害する薬剤投与時の出血の発現機序は不明であるが、出血の発現に BTK 阻害作用が一定程度寄与すると考えられることを踏まえると、本剤投与による出血の発現リスクについて既承認の BTK 阻害薬と同様に注意喚起するとともに、製造販売後も出血関連事象の発現状況について公表文献も含め引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要がある。

7.R.3.9 聴覚関連事象・神経学的事象

申請者は、本剤投与時の聴覚関連事象及び神経学的事象の発現状況を以下のように説明している。

各併合集団における聴覚関連事象及び神経学的事象の発現状況は表 69 及び表 70 のとおりであった。

表 69 聴覚関連事象・神経学的事象の発現状況 (安全性解析対象集団、全体集団)

対象集団	PCPAA 集団						AA 対象 4 試験併合集団	
投与群/投与例	10 mg	30 mg	200/30 mg	50 mg	200/50 mg	プラセボ	50 mg	50 mg 併合 ^{a)}
例数	62	132	129	130	215	213	191	1,228
総曝露期間 (人・年)	27.7	56.3	58.4	58.3	96.1	95.0	339.1	2,053.7
聴覚関連事象	0	1 (0.8) 1.8	0	1 (0.8) 1.7	0	0	2 (1.0) 0.6	12 (1.0) 0.6
発現した事象 (PT)								
感音性難聴	0	1 (0.8) 1.8	0	1 (0.8) 1.7	0	0	1 (0.5) 0.3	7 (0.6) 0.3
聴力低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.5) 0.3	3 (0.2) 0.2
難聴	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2) 0.1
聴力図異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.5) 0.3	1 (0.1) 0.05
片耳難聴	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.05
神経学的事象	4 (6.5) 15.0	7 (5.3) 12.6	5 (3.9) 8.9	2 (1.5) 3.5	6 (2.8) 6.3	9 (4.2) 9.7	13 (6.8) 4.0	67 (5.5) 3.4
主な事象 (PT)								
錯感覚	0	0	1 (0.8) 1.7	0	1 (0.5) 1.0	1 (0.5) 1.1	1 (0.5) 0.3	11 (0.9) 0.5
頭痛	0	3 (2.3) 5.4	1 (0.8) 1.7	0	1 (0.5) 1.0	2 (0.9) 2.1	1 (0.5) 0.3	9 (0.7) 0.4
感覚鈍麻	0	2 (1.5) 3.6	2 (1.6) 3.5	2 (1.5) 3.5	1 (0.5) 1.0	2 (0.9) 2.1	3 (1.6) 0.9	8 (0.7) 0.4
片頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.5) 0.3	4 (0.3) 0.2
傾眠	1 (1.6) 3.7	0	0	0	0	1 (0.5) 1.1	1 (0.5) 0.3	3 (0.2) 0.2
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.2) 0.2
失神	1 (1.6) 3.6	0	0	0	1 (0.5) 1.0	3 (1.4) 3.2	0	3 (0.2) 0.2
味覚不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.5) 0.3	3 (0.2) 0.2

上段：例数 (%)、下段：曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数、事象の定義は 10 項参照

MedDRA ver.25.0 (MedDRA/J ver.25.0)

a) 50 mg 投与例、200/50 mg 投与例 (いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む) 並びに B7981015 試験の 10 mg、30 mg 及び 200/30 mg 投与群の被験者で B7981032 試験に移行し、本剤 50 mg が投与された後のデータを併合した成績

b) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった被験者については投与期間) の合計

表 70 聴覚関連事象・神経学的事象の発現状況（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

対象集団	PCPAA 集団						AA 対象 4 試験併合集団	
投与群／投与例	10 mg	30 mg	200/30 mg	50 mg	200/50 mg	プラセボ	50 mg	50 mg 併合 ^{a)}
例数	5	8	8	9	8	9	15	77
総曝露期間（人・年）	1.9	3.7	3.8	4.2	3.3	4.2	35.0	164.4
聴覚関連事象	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3) 0.6
発現した事象（PT）								
感音性難聴	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3) 0.6
神経学的事象	1 (20.0) 53.7	0	0	0	0	0	3 (20.0) 9.6	7 (9.1) 4.6
発現した事象（PT）								
ベル麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (6.7) 3.0	1 (1.3) 0.6
眼瞼ミオキミア	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3) 0.6
眼瞼下垂	0	0	0	0	0	0	1 (6.7) 2.9	1 (1.3) 0.6
頸髄神経根障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3) 0.6
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3) 0.6
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3) 0.6
味覚不全	0	0	0	0	0	0	1 (6.7) 3.0	1 (1.3) 0.6
失神	1 (20.0) 53.7	0	0	0	0	0	0	0

上段：例数（%）、下段：曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数、事象の定義は 10 項参照

MedDRA ver.25.0（MedDRA/J ver.25.0）

a) 50 mg 投与例、200/50 mg 投与例（いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む）並びに B7981015 試験の 10 mg、30 mg 及び 200/30 mg 投与群の被験者で B7981032 試験に移行し、本剤 50 mg が投与された後のデータを併合した成績

b) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

PCPAA 集団において、聴覚関連事象は本剤投与群のみで認められた。神経学的事象は、プラセボ群と本剤投与群の発現割合に明らかな差は認められなかった。

AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例において、聴覚関連事象が 12 例で、神経学的事象が 67 例で認められたが、ベル麻痺及び失神（いずれも神経学的事象）を除き非重篤な事象であり、ベル麻痺及び失神についても治験薬との因果関係は否定された。

AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例における感音性難聴、錯感覚・異常感覚、末梢性ニューロパチーの発現率はそれぞれ 0.6、1.0 及び 0.2 例/100 人・年であった。なお、これらの事象について、B7981015 試験の被験者と類似した外部コホートにおける発現率 [95%CI] は、米国の医療請求データベースを用いた後向きコホート研究では感音性難聴：2.72 [2.40, 3.09]、錯感覚・異常感覚：3.2 [2.9, 3.6]、末梢性ニューロパチー：4.9 [4.4, 5.3] 例/100 人・年、デンマーク国民健康登録簿を用いた後向きコホート研究では感音性難聴：0.32 [0.24, 0.41] 例/100 人・年であり、AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例における発現率は、いずれの事象についても外部コホートにおける発現率を大きく上回ることはなかった。

本剤の神経系に対する安全性の検討を目的とした第Ⅱ相試験（B7981037 試験⁵⁹⁾）において、本剤投与による BAEP 検査結果並びに表皮内神経繊維の密度及び軸索腫脹への明らかな影響は認められなかった。

以上より、本剤の投与により聴覚関連事象及び神経学的事象の発現リスクが上昇する可能性は低いと考える。

⁵⁹⁾ CTD 5.3.5.1.3（参考資料）：18 歳以上 50 歳以下の AA 患者を対象とした海外試験で、本剤（導入期 4 週間は 200 mg、以降 50 mg）又はプラセボを 1 日 1 回 9 カ月間経口投与し、その後はすべての被験者で本剤 50 mg（プラセボが投与されていた被験者では最初の 4 週間は 200 mg）を 1 日 1 回 15 カ月間経口投与することとされた。

機構は、以下のように考える。

本薬の非臨床試験において、ヒトへの外挿性が不明な中枢神経及び末梢神経系の軸索ジストロフィーが認められている（5.2 項参照）こと、AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併用投与例において、治験薬との因果関係が否定されない聴覚関連事象及び神経学的事象が一定程度認められていること⁶⁰⁾を踏まえると、本剤投与により聴覚関連事象及び神経学的事象が発現する可能性は否定できない。したがって、臨床試験で認められた難聴等の聴覚関連事象及び錯感覚、頭痛等の神経学的事象の発現状況について添付文書で情報提供するとともに、聴力に係る事象は本剤投与群のみで発現していること及び聴力に係るより重度の事象が発現した場合の影響を考慮し、聴力に係る事象を重要な潜在的なリスクとして設定し、引き続き注視する必要がある。また、製造販売後も聴覚関連事象及び神経学的事象の発現状況について公表文献等も含めて引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要がある。

7.R.3.10 その他の事象

申請者は、本剤投与時の過敏症、腎機能障害、精神関連事象、肝機能障害、消化管穿孔、間質性肺疾患及び脂質異常症の発現状況について、以下のように説明している。

各併合集団における過敏症、腎機能障害、精神関連事象、肝機能障害、消化管穿孔、間質性肺疾患及び脂質異常症の発現状況は表 71 のとおりであった。なお、肝機能障害について、Hy's Law の基準に該当する被験者は認められなかった。

⁶⁰⁾ 聴覚関連事象：認められた事象のうち、聴力低下及び感音性難聴各 2 例、難聴及び感音性難聴/片耳難聴各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。神経学的事象：認められた事象のうち、頭痛 5 例、感覚鈍麻及び錯感覚各 3 例、味覚不全及び耳鳴各 2 例、異常感覚、錯感覚/ミオクロヌス/ジスキネジア、感覚鈍麻/錯感覚、片頭痛/頭痛、味覚障害、注意力障害、傾眠及び錯感覚/末梢性ニューロパチー各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 71 その他の注目すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

対象集団	PCPAA 集団						AA 対象 4 試験併合集団	
投与群／投与例	10 mg	30 mg	200/30 mg	50 mg	200/50 mg	プラセボ	50 mg	50 mg 併合 ^{a)}
全体集団								
例数	62	132	129	130	215	213	191	1,228
総曝露期間（人・年）	27.7	56.3	58.4	58.3	96.1	95.0	339.1	2,053.7
過敏症	8 (12.9) 31.4	20 (15.2) 40.1	23 (17.8) 45.0	28 (21.5) 54.7	32 (14.9) 36.4	34 (16.0) 40.2	58 (30.4) 21.2	247 (20.1) 14.1
カテゴリー別								
重篤な過敏症	1 (1.6) 3.6	0	0	0	0	0	0	5 (0.4) 0.2
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.5) 0.3	3 (0.2) 0.2
精神関連事象	2 (3.2) 7.4	4 (3.0) 7.2	2 (1.6) 3.4	2 (1.5) 3.5	9 (4.2) 9.6	13 (6.1) 14.2	14 (7.3) 4.3	92 (7.5) 4.7
肝機能障害	2 (3.2) 7.4	2 (1.5) 3.6	4 (3.1) 7.0	1 (0.8) 1.7	6 (2.8) 6.3	1 (0.5) 1.1	12 (6.3) 3.6	51 (4.2) 2.6
消化管穿孔	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.05
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0	0
脂質異常症	3 (4.8) 11.2	1 (0.8) 1.8	2 (1.6) 3.5	1 (0.8) 1.7	1 (0.5) 1.0	1 (0.5) 1.1	3 (1.6) 0.9	22 (1.8) 1.1
日本人部分集団								
例数	5	8	8	9	8	9	15	77
総曝露期間（人・年）	1.9	3.7	3.8	4.2	3.3	4.2	35.0	164.4
過敏症	1 (20.0) 67.8	3 (37.5) 110.0	3 (37.5) 113.7	3 (33.3) 84.8	1 (12.5) 30.6	2 (22.2) 53.2	6 (40.0) 23.5	32 (41.6) 27.0
カテゴリー別								
重篤な過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0
精神関連事象	0	0	0	0	0	0	0	4 (5.2) 2.5
肝機能障害	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.6) 1.3
腎機能障害、消化管穿孔、 間質性肺疾患、脂質異常症	0	0	0	0	0	0	0	0

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数、事象の定義は 10 項参照

MedDRA ver.25.0（MedDRA/J ver.25.0）

a) 50 mg 投与例、200/50 mg 投与例（いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む）並びに B7981015 試験の 10 mg、30 mg 及び 200/30 mg 投与群の被験者で B7981032 試験に移行し、本剤 50 mg が投与された後のデータを併合した成績

b) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

機構は、以下のように考える。

過敏症、腎機能障害及び精神関連事象について、PCPAA 集団ではプラセボ群と本剤投与群での発現割合は同程度又はいずれの投与群でも認められておらず、現時点では本剤投与と過敏症、腎機能障害及び精神関連事象の発現に明らかな関連は示唆されていないと判断する。

肝機能障害について、PCPAA 集団ではプラセボ群と比較して本剤投与群で発現割合が高い傾向が認められていること、既承認の JAK 阻害薬において肝機能障害の発現リスクが懸念されていることを踏まえると、既承認の JAK 阻害薬と同様に、本剤でも肝機能障害の発現に関する注意喚起が必要である。

消化管穿孔及び間質性肺疾患について、PCPAA 集団ではいずれの投与群でも発現は認められず、AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例でも消化管穿孔に関連する事象として十二指腸潰瘍/びらん性十二指腸炎が 1 例のみに認められた。現時点で、本剤投与による消化管穿孔及び間質性肺疾患の発現リスクは明らかではないものの、既承認の JAK 阻害薬では消化管穿孔及び間質性肺疾患の発現リスクが懸念されていること、並びに消化管穿孔及び間質性肺疾患は高頻度で認められる事象ではなく、本剤の臨床試験における発現頻度に基づきその発現リスクを完全に否定することは困難であると考えことから、消化管穿孔及び間質性肺疾患を重要な潜在的リスクとして設定し、製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

脂質異常症について、PCPAA 集団ではプラセボ群と本剤投与群での発現割合は同程度であるが、本剤

投与後に脂質検査値の上昇が認められている⁶¹⁾ことから、本剤投与による脂質異常症の発現及び本剤投与中の定期的な脂質検査値のモニタリング等を注意喚起する必要がある。

7.R.3.11 青少年における安全性

申請者は、青少年（12 歳以上 18 歳未満）AA 患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

各併合集団の成人部分集団及び青少年部分集団における本剤の安全性の概要は表 72 のとおりであり、成人部分集団と青少年部分集団の安全性の概要に明らかな違いは認められなかった。

表 72 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

対象集団	PCPAA 集団						AA 対象 4 試験併合集団	
投与群／投与例	10 mg	30 mg	200/30 mg	50 mg	200/50 mg	プラセボ	50 mg	50 mg 併合 ^{a)}
成人部分集団（18 歳以上）								
例数	53	112	110	112	195	194	164	1,056
総曝露期間（人・年）	23.5	47.0	49.5	50.3	86.9	86.1	292.8	1,762.9
全有害事象	37 (69.8) 324.6	82 (73.2) 384.3	77 (70.0) 338.6	83 (74.1) 372.8	136 (69.7) 330.3	133 (68.6) 323.2	153 (93.3) 224.0	854 (80.9) 152.7
重篤な有害事象	0	1 (0.9) 2.1	0	0	4 (2.1) 4.6	4 (2.1) 4.7	9 (5.5) 3.1	48 (4.5) 2.8
死亡	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2) 0.1
投与中止に至った有害事象	1 (1.9) 4.3	4 (3.6) 8.5	0	1 (0.9) 2.0	6 (3.1) 6.9	5 (2.6) 5.8	16 (9.8) 5.5	60 (5.7) 3.4
副作用	14 (26.4) 72.0	39 (34.8) 111.4	39 (35.5) 107.7	39 (34.8) 102.2	65 (33.3) 101.1	62 (32.0) 96.0	87 (53.0) 48.5	389 (36.8) 31.1
青少年部分集団（12 歳以上 18 歳未満）								
例数	9	20	19	18	20	19	27	172
総曝露期間（人・年）	4.1	9.3	8.9	8.0	9.3	8.9	46.3	290.8
全有害事象	6 (66.7) 276.7	13 (65.0) 270.3	14 (73.7) 336.4	15 (83.3) 572.5	15 (75.0) 339.7	15 (78.9) 364.5	26 (96.3) 401.2	135 (78.5) 133.0
重篤な有害事象	2 (22.2) 49.9	0	0	0	0	0	1 (3.7) 2.2	4 (2.3) 1.4
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (11.1) 24.2	0	0	1 (5.6) 12.5	0	0	3 (11.1) 6.5	8 (4.7) 2.8
副作用	5 (55.6) 170.2	6 (30.0) 84.4	7 (36.8) 105.2	8 (44.4) 137.2	6 (30.0) 86.5	6 (31.6) 86.5	13 (48.1) 49.9	62 (36.0) 29.8

上段：例数（%）、下段：曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 50 mg 投与例、200/50 mg 投与例（いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む）並びに B7981015 試験の 10 mg、30 mg 及び 200/30 mg 投与群の被験者で B7981032 試験に移行し、本剤 50 mg が投与された後のデータを併合した成績

b) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例における主な有害事象について、成人部分集団と比較して青少年部分集団で発現割合が高い（5%以上かつ成人部分集団より発現割合が 5%超高い）事象は、ざ瘡（青少年：16.9%〔29/172 例〕、成人：7.8%〔82/1,056 例〕）のみであり、成人部分集団と青少年部分集団で認められた事象に明らかな違いは認められなかった。また、7.R.3.2～7.R.3.10 項で検討した事象の発現についても、成人部分集団と青少年部分集団で明らかな違いは認められなかった。

また、成長に関連する事象については、以下の点から、本剤投与による成長に関連する影響は示唆さ

⁶¹⁾PCPAA 集団の 50 mg 群及びプラセボ群における脂質検査値の平均値のベースラインからの変化量±標準偏差（例数）は以下のとおり（〔4 週, 12 週, 24 週〕）。【総コレステロール】50 mg 群 [−0.4±22.1 (114), 7.5±20.6 (106), 5.6±22.1 (97)]、プラセボ群 [−2.7±21.6 (118), 0.4±22.4 (113), −2.1±22.3 (134)]；【HDL コレステロール】50 mg 群 [0.0±6.8 (114), 0.1±7.6 (106), −0.2±8.1 (97)]、プラセボ群 [0.3±7.3 (118), 0.2±8.3 (113), −0.1±9.5 (134)]；【LDL コレステロール】50 mg 群 [−2.2±18.2 (111), 4.2±18.9 (102), 3.5±18.3 (95)]、プラセボ群 [−3.9±18.0 (116), −0.4±19.4 (113), −0.8±17.8 (134)]；【トリグリセリド】50 mg 群 [6.2±33.7 (112), 15.6±36.6 (103), 11.5±37.5 (95)]、プラセボ群 [2.9±45.9 (117), 2.8±36.2 (113), −6.5±47.7 (134)]

れていないと考える。

- AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例における青少年部分集団の骨折の発現割合は 1.7% (3/172 例〔脛骨骨折、鎖骨骨折/橈骨骨折、手骨折各 1 例〕)、発現率は 1.1 例/100 人・年であり、成人部分集団における発現割合 (1.6% [17/1,056 例]) や一般的な青少年集団における骨折の発現率 (1.33 例/100 人・年)⁶²⁾と同程度であった。また、青少年部分集団で認められた事象はいずれも運動に起因する骨折であり、治験薬との因果関係は否定された。
- AA 対象 4 試験併合集団の 50 mg 併合投与例における青少年部分集団において、发育障害に関連する有害事象⁶³⁾の発現は認められなかった。
- AA 対象 4 試験併合集団の青少年被験者において、性別及び投与例 (50 mg 投与例及び 50 mg 併合投与例) ごとに成長曲線及び成長率曲線を作成し、視覚的に評価した結果、全体集団において概して標準的な成長曲線及び成長率曲線に沿った変化が認められた。また、日本人部分集団においても同様の傾向が認められた。

以上より、本剤投与による青少年 AA 患者に特有の安全性上の懸念は示唆されていないと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点で得られている臨床試験成績から、本剤投与による青少年 AA 患者に特有の安全性上の懸念は示唆されていない。しかしながら、臨床試験における日本人青少年 AA 患者における安全性の検討は極めて限られていることから、青少年 AA 患者への本剤投与時の安全性 (成長への影響を含む) については、公表文献等も含めて引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要がある。

以上の 7.R.3.1～11 項における検討を含め、機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び本剤の薬理作用等を踏まえると、AA 患者において本剤投与による安全性上の重大な懸念は示されていないことから、認められた有害事象は、これまでに述べた注意喚起及び本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験を持つ医師が使用すること等の既承認の JAK 阻害薬における注意喚起を行うことで管理可能である。しかしながら、臨床試験において重篤な感染症を含む重篤な有害事象の発現も認められていること、本剤の長期投与による悪性腫瘍等の発現リスクは現時点では明確ではないこと、既承認の JAK 阻害薬で明らかにされているリスクに加え、出血及び聴力に係るリスクが想定されることを踏まえると、製造販売後の調査等や公表文献により引き続き情報収集を行い、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、想定される本剤の投与対象について、以下のように説明している。

AA は脱毛症状の自覚後に急速に病変部位の拡大が進む急性期 (約半年) と、急性期を超えて脱毛症状が継続する症状固定期がある。AA の治療は、病型、重症度、年齢、疾患活動性等を考慮して実施されており、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ことが多いことから経過観察のみで

⁶²⁾ J Bone Miner Res 2004; 19: 1976-81

⁶³⁾ 成長障害 (PT)、成長不全 (PT)、成長遅延 (PT)、正常値を下回る身長 (PT)、身長異常 (PT) 及び身長減少 (PT)

もよいとされている一方、症状固定期の重症の AA に対しては、局所免疫療法、紫外線療法等を考慮することとされている（国内診療ガイドライン）。

このような AA の治療体系の下、過去 6 カ月以内に硬毛の毛髪再生の徴候がない症状固定期で、頭部の脱毛面積が 50%以上（SALT スコア 50 以上）の成人及び 12 歳以上の小児 AA 患者を対象とした B7981015 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の有効性評価項目においてプラセボを上回る改善傾向が認められ、当該改善傾向は年齢、病型、前治療歴等によらなかったことから、脱毛部位が広範囲の AA 患者に対する本剤の有効性が示され（7.R.2 項参照）、本剤の安全性も許容可能と考えられる（7.R.3 項参照）。B7981015 試験では、現在の脱毛症状が発症してから 10 年以内の AA 患者を組み入れたため（7.2.1 及び 7.R.1 項参照）、脱毛症状が 10 年を超える AA 患者における本剤の有効性は検討していないが、脱毛症状が 10 年を超える AA 患者でもトファシチニブによる効果が認められたとの報告（JCI Insight 2016; 1: e89776）があることを踏まえると、本剤の使用対象を一定の罹病期間以下の患者に限定する必要はないと考える。

また、本剤の臨床試験では、ステロイド等の外用、ステロイド局所注射、局所免疫療法、全身ステロイド、JAK 阻害薬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、ステロイド外用薬については評価対象部位以外での使用は可能としており、併用による安全性上の懸念は認められなかった。また、ステロイド局所注射や局所免疫療法については使用が局所に限定され、全身ステロイドやその他の外用薬については AA の専門家による合意声明（J Am Acad Dermatol 2020; 83: 123-30）において JAK 阻害薬を含む他の治療と併用可能とされていることを踏まえると、本剤との併用に関する安全性上の特段の懸念はないと考えられる。一方、本剤と免疫調整作用を有する生物製剤、他の JAK 阻害薬、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用については、感染症のリスクが増加することが予想されることから、本剤との併用はしない旨の注意喚起を行う。

以上より、本剤は、12 歳以上の脱毛部位が広範囲の AA 患者に対する新たな治療薬の一つとなると考える。

機構は、提出された臨床試験成績及び AA の治療体系を踏まえると、本剤は脱毛部位が広範囲の 12 歳以上の AA 患者に対する新たな治療選択肢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、個々の患者において想定されるベネフィットとリスクを慎重に検討し、診療ガイドライン等の最新の情報も参考に、本剤の投与の適否や他の薬剤等との併用の可否について慎重に判断することが重要と考える。なお、本剤の臨床的位置付けについては、製造販売後に得られる情報等も踏まえ、関連学会等において議論されていくことが期待される。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

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 項における検討を踏まえると、本剤の投与対象となる AA 患者は、既承認の JAK 阻害薬と同様に、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患者と考えられることから、効能・効果を「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)」と設定することが適切であり、B7981015 試験における対象患者を踏まえ、添付文書の効能・効果に関連する注意において以下の点を注意喚起する必要がある。

- 本剤投与開始時に、頭部全体の概ね 50%以上に脱毛が認められ、過去 6 カ月程度毛髪に自然再生が認められない患者に投与すること。
- 円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。

また、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成績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、専門協議において議論したい。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下の点を踏まえ、「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレスチニブとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。」とする旨を説明している。

- B7981015 試験の主要評価項目である投与 24 週時における SALT スコア 20 以下達成率について、曝露－反応関係の検討のための情報収集を目的として設定された 10 mg 群を除く本剤投与群とプラセボ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投与群（10 mg 群を除く）の優越性が検証された（表 43）。
- B7981015 試験の主な有効性評価項目の成績について、30 mg 群と 50 mg 群との比較では、評価時点によらず 50 mg 群で改善が大きい傾向が認められた。一方、50 mg 群と 200/50 mg 群との比較では、投与 24 週時までは 200/50 mg 群でより大きな改善傾向が認められたものの、投与 48 週時までに両投与群の有効性は同程度となり、200 mg の導入投与による効果が長期間持続する傾向は認められなかった（7.R.2 項参照）。
- PCPAA 集団では 30 mg 群、50 mg 群及び 200/50 mg 群で安全性に明確な差異は認められなかったものの（7.R.3 項参照）、曝露－反応解析から本薬の曝露量の増加に伴う感染症及び発疹の発現リスク上昇が示唆され、200 mg の導入投与により本剤投与開始後の一定期間、これらのリスクが更に高くなる可能性が示唆された（6.4 項参照）。
- 青少年 AA 患者に特有の安全性上の懸念は示唆されなかった（7.R.3.11 項参照）。

機構は、申請者の説明を了承し、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 項における検討を踏まえ、本剤の用法・用量を申請のとおり「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレスチニブとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。」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、専門協議において議論したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項及び安全対策について

申請者は、使用実態下における本剤の長期投与時も含めた安全性及び有効性を確認することを目的とした特定使用成績調査を実施し、重篤な感染症、悪性腫瘍等の発現状況等について情報収集することを予定している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、本剤は既承認の JAK 阻害薬で明らかにされているリスク並びに出血及び聴力に係るリスクを有すると考えられる。したがって、これらのリスクを管理するため、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験を持つ医師が使用すること、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の既承認の JAK 阻害薬における安全対策に加え、出血及び聴力に係るリスクについて資材等も活用し十分に注意喚起する必要がある。その上で、本剤は長期投与が想定される薬剤であり、長期間にわたり JAK3 及び TEC ファミリーキナーゼを不可逆的に阻害することによる影響は明らかではないこと、臨床試験における日本人 AA 患者の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より使用実態下における日本人 AA 患者での本剤長期投与時の安全性及び有効性についてさらに検討する必要がある。

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、専門協議において議論したい。

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 5.3.5.1.2）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で難治の 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、脱毛部位が広範囲で難治の AA 患者に対する治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また、製造販売後調査等において、日本人 AA 患者での使用実態下における長期投与時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

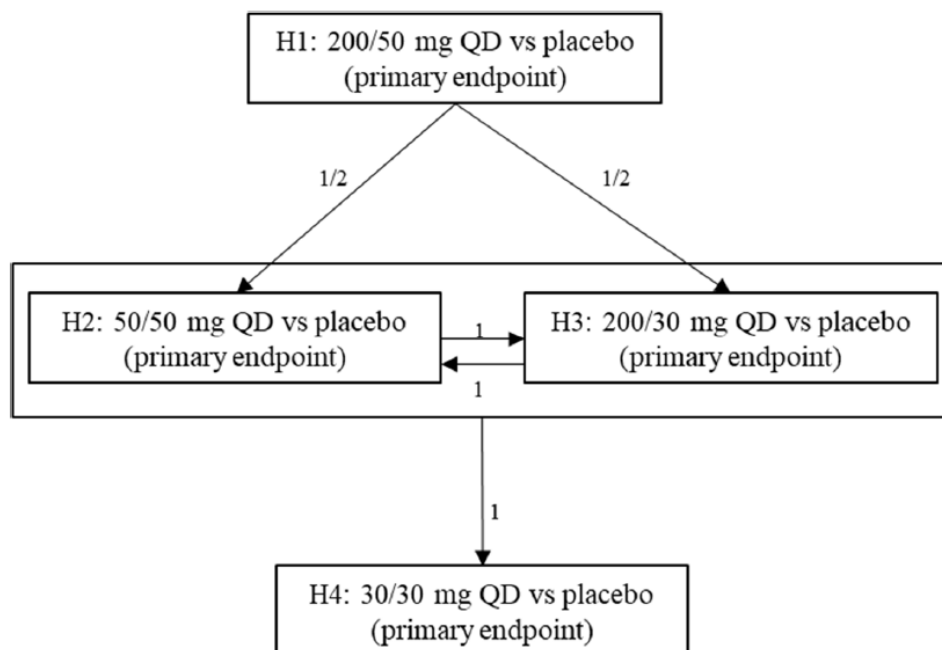
本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
SALT スコア	頭部 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 0 は「脱毛がみられない」、SALT スコア 100 は「全頭脱毛」を示す。
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 以下となった被験者の割合
SALT スコア 50%以上/75%以上/90%以上/100%改善達成率	SALT スコアがベースラインから 50%以上/75%以上/90%以上/100%改善した被験者の割合
EBA スコア	眉毛の脱毛に対する医師による 4 段階（0～3）の数値評価スケール 0：眉毛なし 1：非常に少ない眉毛（以下のいずれかに該当） ・眉毛（一方又は両方）の密度は正常又は低下しており、広い隙間がある。 ・隙間の有無によらず、眉毛（一方又は両方）の密度が重度に低下している。 2：中等度の眉毛（以下のいずれかに該当） ・両方の眉毛の密度は正常で、眉毛の見た目をそれほどゆがめない程度の狭い隙間がある。 ・狭い隙間の有無によらず、眉毛の密度が軽度低下している。 ・狭い隙間はないが、眉毛の密度が中等度に低下している。3 フィート（約 1 m）の距離から眉毛の形がわかる。 3：正常の眉毛（左右両方の眉毛の密度は正常で、長さ〔眉間からこめかみ〕及び大きさは通常どおり広がっており、隙間はない。）
ELA スコア	睫毛の脱毛に対する医師による 4 段階（0～3）の数値評価スケール 0：睫毛なし（両方の上睫毛及び下睫毛に睫毛がない。） 1：非常に少ない睫毛（上睫毛〔一方又は両方〕で密度が中等度／重度に低下している、又は広い隙間がある。） 2：中等度の睫毛（以下のいずれかに該当） ・上睫毛の両方で隙間なく密度が正常で、下睫毛（一方又は両方）の密度が低下している、又は隙間がみられる。 ・上睫毛の両方が正常の密度で、狭い隙間がある。 ・短い隙間の有無にかかわらず、上睫毛の片側又は両方で密度が軽度低下している。 3：正常の睫毛（両方の上睫毛及び下睫毛の密度が正常で、内眼角付近から外眼角付近まで隙間がない。）
EBA スコアがベースラインから 2 段階以上改善又は EBA スコア 3 達成率	ベースライン時に眉毛に異常が認められた（EBA スコア 2 以下）被験者のうち、EBA スコアが 2 段階以上改善した、又は EBA スコアが 3 となった被験者の割合
ELA スコアがベースラインから 2 段階以上改善又は ELA スコア 3 達成率	ベースライン時に睫毛に異常が認められた（ELA スコア 2 以下）被験者のうち、ELA スコアが 2 段階以上改善した、又は ELA スコアが 3 となった被験者の割合
PGI-C 改善達成率	PGI-C は試験開始以降の AA の状態について「大いに悪化」、「中程度に悪化」、「わずかに悪化」、「変化なし」、「わずかに改善」、「中程度に改善」、「大いに改善」の 7 段階で被験者が評価する指標で、PGI-C 改善達成率は「中程度に改善」又は「大いに改善」を達成した被験者の割合。
P-Sat 改善達成率	P-Sat は試験開始以降の発毛に対する被験者の満足度を評価する指標で、発毛した毛髪の「量」、「質」及び「全般的」の 3 つの項目に関する満足度を「非常に不満」、「中程度に不満」、「わずかに不満」「満足でも不満でもない」、「わずかに満足」、「中程度に満足」、「非常に満足」の 7 段階で評価する。各項目の改善達成率は「わずかに満足」、「中程度に満足」又は「非常に満足」を達成した被験者の割合。
AAPPO	AAPPO は脱毛（頭部、眉毛、睫毛、体毛の 4 項目）及び脱毛による感情（4 項目）・活動（3 項目）に対する影響を評価する 11 項目の質問票である。 ＜脱毛の影響＞ 脱毛量を「脱毛なし」、「少しの脱毛」、「中程度の脱毛」、「多量の脱毛」、「完全な脱毛」の 5 段階で評価する。 ＜感情・活動に対する影響＞ 各設問は下記のとおり。「0：全くなかった」、「1：めったになかった／少しあった」、「2：ときどきあった／中程度にあった」、「3：頻繁にあった／たくさんあった」、「4：常にあつ

項目	定義
	た／完全に制限された」の5段階で評価する。 [脱毛による感情に対する影響] ・過去1週間で自身の抜け毛に対してどの程度気になったか？ ・過去1週間で自身の抜け毛によってどの程度恥ずかしいと感じたか？ ・過去1週間で自身の抜け毛によってどの程度悲しいと感じたか？ ・過去1週間で自身の抜け毛に対してどの程度不満を感じたか？ [脱毛による活動に対する影響] ・過去1週間で自身の抜け毛のためにどの程度屋外活動を制限したか？ ・過去1週間で自身の抜け毛のためにどの程度運動やその他の身体活動を制限したか？ ・過去1週間で自身の抜け毛のためにどの程度他人との交流を制限したか？ 脱毛に関する症状改善達成率：ベースライン時に「中等度の脱毛」以上が認められた被験者のうち「脱毛なし」又は「少しの脱毛」を達成した被験者の割合 感情症状スコア及び活動制限スコア：感情又は活動に該当する質問項目の平均値

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（B7981015 試験）の主要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。

<B7981015 試験>



H2 および H3 の検定において両者が棄却された場合、H4 の検定へと進む。

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
感染症	「感染症および寄生虫症（SOC）」に含まれる PT
重篤な感染症	感染症のうち、重篤な有害事象
結核	下記の PT に基づく事象 副腎結核、骨結核、ウシ結核、脈絡膜結核結節、先天性結核症、乳腺結核、結核性腱鞘炎、食道結核、口腔結核、結核性心膜炎、眼結核、泌尿生殖器結核、胸腔内リンパ節結核、末梢リンパ節結核、尿管結核、結核性結膜炎、皮膚結核、播種性 BCG 感染、播種性結核、耳結核、精巢上体結核、硬結性紅斑、肺外結核、女性生殖器結核、免疫再構築炎症反応症候群関連結核、腸結核、関節結核、潜伏結核、尋常性狼瘡、リンパ節結核、男性生殖器結核、結核性腹膜炎、

項目	定義
結核（続き）	結核性前立腺炎、肺結核腫、肺結核、腎結核、結核性卵管炎、珪肺結核、脾臓結核、甲状腺結核、中枢神経系結核腫、結核、膀胱結核、消化器結核、肝結核、中枢神経系結核、結核性子宮内膜炎、結核性喉頭炎、結核性胸膜炎、結核性髄膜炎、結核菌群検査、結核菌群検査陽性、ツベルクリン反応、ツベルクリン反応偽陽性、ツベルクリン反応陽性、インターフェロン γ 応答測定、インターフェロン γ 応答測定陽性、非定型マイコバクテリウム検査陽性、セロコンバージョン検査、セロコンバージョン検査陽性、結核菌検査偽陽性
日和見感染症	外部判定委員会により判定された事象
带状疱疹	下記の PT に基づく事象。 带状疱疹、陰部带状疱疹、皮膚播種性带状疱疹、神経合併症を伴う带状疱疹感染、带状疱疹性髄膜炎、带状疱疹性髄膜脳炎、带状疱疹性髄膜脊髄炎、带状疱疹性髄膜神経根炎、带状疱疹性壊死性網膜炎、耳带状疱疹、带状疱疹性咽頭炎、带状疱疹再燃、眼带状疱疹、水痘带状疱疹性胃炎、水痘带状疱疹性食道炎、水痘带状疱疹性肺炎、水痘带状疱疹性敗血症、水痘带状疱疹ウイルス感染、ヘルペス後神経痛
ウイルス再活性化	「ヘルペスウイルス感染」、「サイトメガロウイルス感染」、「エプスタイン・バーウイルス感染」、「パルボウイルス感染」、「ポリオマウイルス感染」、「アデノウイルス感染」（いずれも HLT）に含まれる PT
血栓塞栓関連事象	動脈血栓塞栓症及び静脈血栓塞栓症を含む。 動脈血栓塞栓症：下記の PT に基づく事象。 急性心筋梗塞、黒内障、一過性黒内障、大動脈塞栓、大動脈血栓症、動脈閉塞性疾患、動脈血栓症、大脳基底核梗塞、脳底動脈閉塞、脳底動脈血栓症、一過性失明、腕頭動脈閉塞、内包性前兆症候群、頸動脈塞栓、頸動脈閉塞、頸動脈血栓症、小脳動脈閉塞、小脳動脈血栓症、大脳動脈閉塞、大脳動脈塞栓症、大脳動脈血栓症、脳低灌流、脳血管狭窄、腹腔動脈閉塞、冠動脈塞栓症、冠動脈閉塞、冠動脈血栓症、動脈塞栓症、大腿動脈塞栓症、肝動脈塞栓症、肝動脈閉塞、肝動脈血栓症、腸骨動脈塞栓症、腸骨動脈閉塞、虚血性脳梗塞、虚血性脳卒中、ラクナ梗塞、ルリッシュ症候群、腸間膜動脈閉塞、腸間膜動脈塞栓、腸間膜動脈狭窄、腸間膜動脈血栓症、心筋梗塞、心筋壊死、乳頭筋梗塞、陰茎動脈閉塞、末梢動脈閉塞性疾患、末梢動脈閉塞、末梢動脈血栓症、末梢血管塞栓症、処置後心筋梗塞、梗塞後狭心症、脳実質外動脈閉塞、脳実質外動脈血栓症、肺動脈閉塞、肺動脈血栓症、腎動脈閉塞、腎動脈血栓症、腎塞栓、網膜動脈塞栓症、網膜動脈閉塞、網膜動脈血栓症、無症候性心筋梗塞、脊髄動脈塞栓症、脊髄動脈血栓症、脾動脈血栓症、脾臓塞栓症、鎖骨下動脈塞栓症、鎖骨下動脈閉塞、鎖骨下動脈血栓症、一過性脳虚血発作、腹腔動脈血栓、椎骨動脈閉塞、椎骨動脈血栓症 静脈血栓塞栓症：外部判定委員会規定された事象
NMSC	外部判定委員会により判定された事象
NMSC を除く悪性腫瘍	外部判定委員会により判定された事象
心血管関連事象	「心臓障害（SOC）」及び「血管障害（SOC）」に含まれる PT
MACE	外部判定委員会により判定された事象
不整脈	「上室性頻脈性不整脈（SMQ）」（狭域）及び「非特異的頻脈性不整脈用語（SMQ）」（狭域）に含まれる PT
リンパ球数減少	次に示す PT に基づく事象。「リンパ球数減少」、「B リンパ球数減少」、「CD4 リンパ球減少」、「CD8 リンパ球減少」、「ナチュラルキラー細胞数減少」及び「T リンパ球数減少」
横紋筋融解症・ミオパチー	「横紋筋融解症／ミオパチー（SMQ）」（狭域及び広域）に含まれる PT
出血関連事象	「出血（SMQ）」（狭域）に含まれる PT
聴覚関連事象	外部判定委員会により判定された事象
神経学的事象	外部判定委員会により判定された事象
過敏症	「過敏症（SMQ）」（狭域および広域）に含まれる PT
重篤な過敏症	過敏症のうち、重篤な事象
腎機能障害	「腎障害（腎症を除く）（HLGT）」及び「腎症（HLGT）」に含まれる PT
精神関連事象	「精神障害（SOC）」に含まれる PT
肝機能障害	「肝障害（SMQ）」（狭域及び広域）に含まれる PT
消化管穿孔	「消化管潰瘍および穿孔（HLGT）」に含まれる PT
間質性肺疾患	「間質性肺疾患（SMQ）」（狭域および広域）に含まれる PT
脂質異常症	「脂質異常症（SMQ）」（狭域）に含まれる PT

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 5 月 16 日

申請品目

[販 売 名] リットフーロカプセル 50 mg
[一 般 名] リトレシチニブトシル酸塩
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 8 月 25 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、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- ・ B7981015 試験の成績等を踏まえた本剤の有効性に関する機構の判断は支持できるものの、B7981015 試験での主解析における欠測値の取扱いに関し、COVID-19 関連の理由による欠測を解析から除外したことは、ITT の原則に基づく適切な対応ではなかった。

1.2 安全性、製造販売後の検討事項及び安全対策並びに医薬品リスク管理計画（案）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並びに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、以下の意見が出された。

- ・ 現時点では本剤投与による重大な安全性上の懸念は示唆されていないが、本剤は長期投与が想定される薬剤であり、臨床試験における投与期間及び組み入れられた日本人患者数は限られていること、また、本剤投与により聴覚に関連する有害事象等が認められていることを踏まえると、製造販売後の調査等により日本人 AA 患者における本剤長期投与時の安全性情報を収集し、使用実態下における安全性を確認する必要がある。

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」の項における検討及び専門協議の議論を踏まえ、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 73 に示す安全性検討事項を設定すること、表 74 に示す追加の医薬品安全性監視活動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 73 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
・重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む） ・帯状疱疹 ・静脈血栓塞栓症 ・肝機能障害 ・B型肝炎ウイルスの再活性化 ・好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少 ・出血	・悪性腫瘍 ・消化管穿孔 ・間質性肺炎 ・横紋筋融解症、ミオパチー ・心血管系事象 ・難聴・聴力低下	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 74 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
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	該当なし	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（リットフーロを服用される患者さんとご家族の方へ）の作成と提供

申請者は表 75 のとおり、成人及び 12 歳以上の小児 AA 患者を対象に、観察期間を 3 年、目標例数を 800 例とする特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性について検討する旨を説明した。

表 75 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
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	3 年間（3 年までに投与中止の場合は投与中止まで）
予定症例数	800 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	・安全性検討事項：表 73 に記載された重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク ・患者背景 ・罹病期間 ・本剤の投与状況 ・AA に対する前治療歴 ・併用薬剤、併用療法 ・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・効果及び用法・用量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。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

全身治療の対象となる円形脱毛症（全頭型及び汎発型を含むただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

（申請時より取消線部削除、下線部追加）

[用法・用量]

通常、成人及び12歳以上の小児には、リトレンチニブとして50 mgを1日1回経口投与する。

(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
AAPPO	Alopecia aeata patient priority outcome	－
Abl	Abelson tyrosine protein kinase	－
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
A/G	Albumin/globulin	アルブミン／グロブリン
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
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	AUC from zero to t hours	投与開始時点から t 時間までの AUC
AUC _{inf}	AUC from zero to infinity	投与開始時点から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC from zero to time of last measurable concentration	投与開始時点から最終測定時点までの AUC
AUC _{tau}	AUC over dosing interval tau	投与間隔の AUC
BAEP	Brainstem auditory evoked potentials	聴覚脳幹誘発電位
BSA	Bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩輸出ポンプ
BLK	B lymphoid tyrosine kinase	－
BMI	Body mass index	体格指数
BMX	Bone marrow tyrosine kinase gene in chromosome X	－
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
C _{avg}	Averaged plasma concentration at steady-state	定常状態時の平均血漿中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DSS	Dextran sulfate sodium	－
EAE	Experimental autoimmune encephalomyelitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
EBA	Eyebrow assessment	眉毛評価
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過速度
ELA	Eyelash assessment	睫毛評価
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FGR	Tyrosine protein kinase encoded by the <i>FGR</i> gene	－
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	FMS 様チロシンキナーゼ 3
FM	Farrington and manning	－

略語	英語	日本語
FOB	Functional observational battery	機能観察総合評価法
GALT	Gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
GST	Glutathione-S-transferase	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
HER2/HER4	Human epidermal growth factor receptor2/4	ヒト上皮増殖因子受容体 2/4
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
IFN	Interferon	インターフェロン
IL	Interleukin	インターロイキン
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITK	Interleukin-2 inducible T cell kinase	—
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
k _a	First-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
K _i	Concentration at half-maximal rate of inactivation	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
k _{inact}	Maximal inactivation rate	最大不活性化速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要な心血管関連事象
MAM	Mouse allergy model	マウスアレルギーモデル
MAP2K7	Mitogen-activated protein kinase kinase 7	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼ 7
MATE	Multidrug and toxin extrusion	—
MCV	Mean corpuscular Volume	平均赤血球容積
MDCK	Madin-darby canine kidney	Madin-Darby イヌ腎臓
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMF	Mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸 モフェチル
MMRM	Mixed-effect models repeated measures	—
MN	Miettinen and nurminen	—
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NAP	Nitrosation assay procedure	ニトロソアミンアッセイ
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NMSC	Non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OC	Observed case	観察された症例
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P450	Cytochrome P450	シトクロム P450
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球

略語	英語	日本語
PGI-C	Patient global impression of change	—
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
P-Sat	Patient satisfaction with hair growth	—
Q/F	Apparent inter-compartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QT	Time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave	心電図上の QRS 群の開始から T 波の終了までの時間
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RH	Relative humidity	相対湿度
RLK	Resting lymphocyte kinase	—
RNA-seq	RNA sequencing	RNA シークエンス
SALT	Severity of alopecia tool	脱毛症重症度ツール
SLK	Ste20-like kinase	—
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
SULT	Sulfotransferase	スルホトランスフェラーゼ
$t_{1/2}$	Terminal phase half-life	消失半減期
TCI	Topical calcineurin inhibitor	外用カルシニューリン阻害剤
TCS	Topical corticosteroids	ステロイド外用剤
TEC	Tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma	肝細胞癌内で発現するチロシンキナーゼ
t_{max}	Time to maximum observed concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNBS	2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid	—
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TPO	Thrombopoietin	トロンボポエチン
TR-FRET	Time-resolved fluorescence response energy transfer	時間分解蛍光ー蛍光共鳴エネルギー移動
TXK	Tyrosine protein kinase encoded by the TXK gene	—
TYK2	Tyrosine kinase 2	チロシンキナーゼ 2
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
UGT	Uridine 5' diphospho glucuronosyltransferase	ウリジン 5'ニリン酸グルクロン酸転移酵素
UV	Ultra violet	紫外線
VEGFR2	Vascular endothelial growth factor receptor 2	血管内皮増殖因子受容体 2
V_c/F	Apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
V_p/F	Apparent peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態時の分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution, estimated from terminal phase, for extravascular dosing	終末相の見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン 2017	—	日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン 2017 年版（日皮会誌 2017; 127: 2741-62.）
トファシチニブ	—	トファシチニブクエン酸塩 [販売名：ゼルヤンツ錠 5 mg]

略語	英語	日本語
ペフィシチニブ	—	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 [販売名 : スマイラフ錠 50 mg、同錠 100 mg]
本剤	—	リットフーロカプセル 50 mg
本薬	—	リトレシチニブトシル酸塩