リットフーロカプセル 50mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
1. 起源又は発見の経緯 2
2. 開発の経緯図 2

LIST OF TABLES

Table 1. 開発の経緯図 3

1. 起源又は発見の経緯

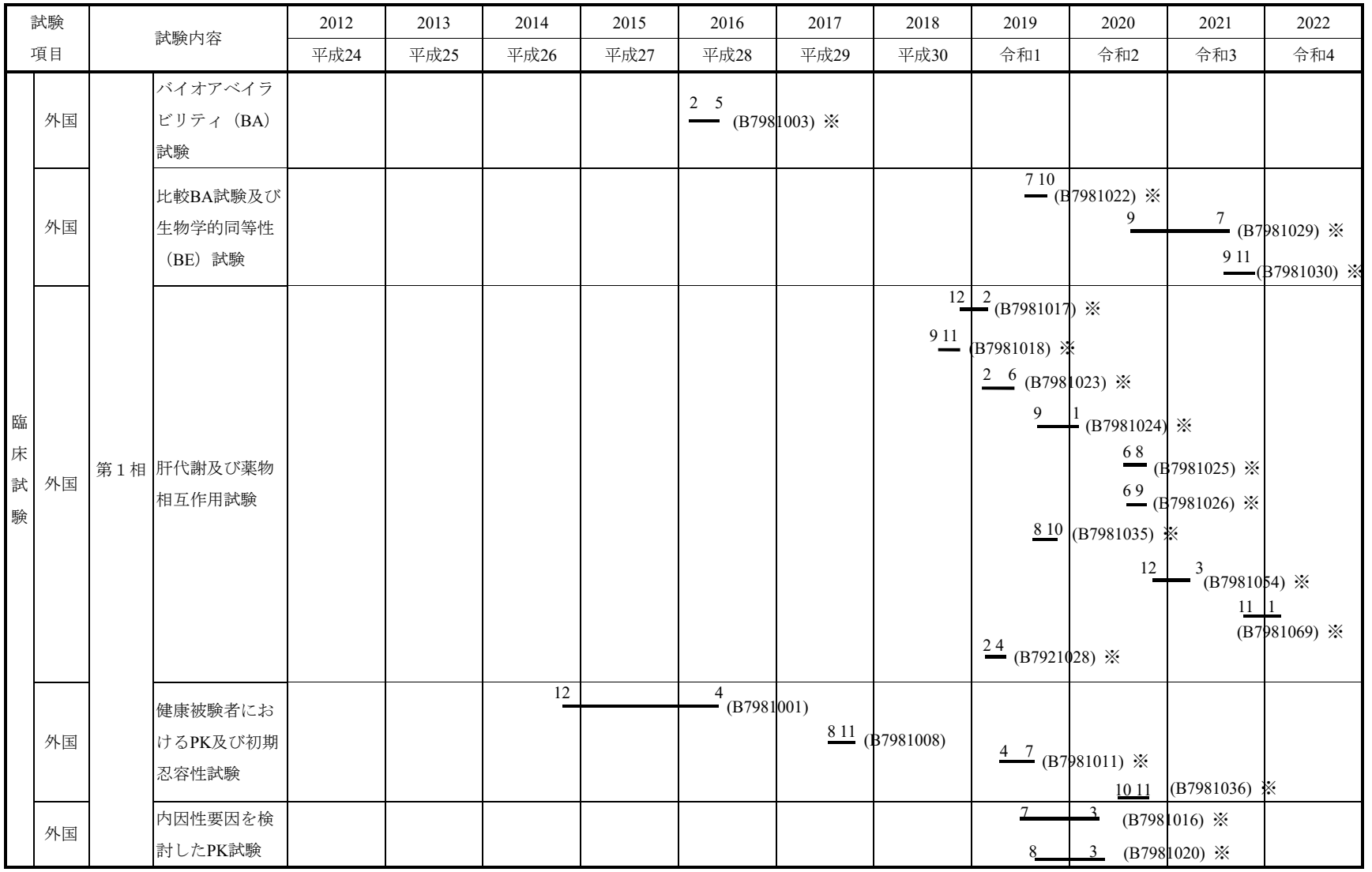
開発の経緯図を除く当該内容については，M2.5.1 を参照。

2. 開発の経緯図

開発の経緯図を Table 1 に示す。

Table 1.　開発の経緯図

試験項目		試験内容	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
			平成24	平成25	平成26	平成27	平成28	平成29	平成30	令和1	令和2	令和3	令和4
品質に関する試験	外国	原薬											
		製剤											
薬理試験	外国	効力を裏付ける試験											
		副次的薬理試験											
		安全性薬理試験											
薬物動態試験	外国	分析法											
		吸収											
		分布											
		代謝											
		排泄											
		薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）											
毒性試験	外国	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											
		その他の毒性試験											


試験項目
試験内容
2012 平成24
2013 平成25
2014 平成26
2015 平成27
2016 平成28
2017 平成29
2018 平成30
2019 令和1
2020 令和2
2021 令和3
2022 令和4
臨床試験
外国
第１相
バイオアベイラビリティ（BA）試験
2 5 (B7981003) ※
比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験
7 10 (B7981022) ※
9 7 (B7981029) ※
9 11 (B7981030) ※
肝代謝及び薬物相互作用試験
12 2 (B7981017) ※
9 11 (B7981018) ※
2 6 (B7981023) ※
9 1 (B7981024) ※
6 8 (B7981025) ※
6 9 (B7981026) ※
8 10 (B7981035) ※
12 3 (B7981054) ※
11 1 (B7981069) ※
2 4 (B7921028) ※
健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験
12 4 (B7981001)
8 11 (B7981008)
4 7 (B7981011) ※
10 11 (B7981036) ※
内因性要因を検討したPK試験
7 3 (B7981016) ※
8 3 (B7981020) ※

※参考資料

試験項目		試験内容		2012 平成24	2013 平成25	2014 平成26	2015 平成27	2016 平成28	2017 平成 29	2018 平成30	2019 令和1	2020 令和2	2021 令和3	2022 令和 4
臨床試験	外国	第1相	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験										10 1 (B7981045) ※	
	外国	第2相	申請する適応症に関する比較対照試験					12			5 (B7931005)			
	国内及び外国	第2/3相								12			6 (B7981015)	
	国内及び外国	第3相	非対照試験								7	(B7981032)		継続中
	その他の臨床試験（本申請と対象疾患が異なる臨床試験）													
	外国	第2相	関節リウマチ Rheumatoid Arthritis					12	12	(B7981006) ※		7	(B7921023) ※	2
	外国	第2相	潰瘍性大腸炎 Ulcerative Colitis						2	(B7981005) ※			5	
	外国	第2相	クローン病 Crohn's Disease							2		(B7981007) ※		継続中
	国内及び外国	第2相	白斑 Vitiligo							11	(B7981019) ※		2	

※参考資料

2023 年 5 月 8 日時点でリトレシチニブトシル酸塩は承認されておらず，米国および欧州連合などの国や地域にて承認申請中である。

PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: [redacted]-[redacted]-20[redacted]

Date of Superseded CDS: N/A

RITLECITINIB

CORE DATA SHEET

VERSION [redacted]

CDS 2～27ページは非公表のため省略

販売名	リットフーロカプセル 50mg	オルミエント®錠 4mg オルミエント®錠 2mg
一般名	リトレシチニブトシル酸塩	バリシチニブ
会社名	ファイザー株式会社	日本イーライリリー株式会社
効能・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）	○既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） アトピー性皮膚炎注） ○SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る） ○円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る） 注）最適使用推進ガイドライン対象
作成・改訂年月	20XX年XX月作成（第1版）	2022年11月改訂（第7版）
備考	－	－

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

**2022年11月改訂（第7版）
*2022年6月改訂（第6版、効能変更）
貯　　法:室温保存
有効期間:3年

日本標準商品分類番号
87 3999

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤

バリシチニブ錠

オルミエント®錠4mg
オルミエント®錠2mg

Olumiant® tablets

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

劇薬
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	4mg	2mg
承認番号	22900AMX00582	22900AMX00583
販売開始	2017年9月	

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、2.2、2.5、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.1、15.1.1-15.1.3参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.5、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.2.2 結核
播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照]

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

〈関節リウマチ〉

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］[1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照]

2.3 好中球数が500/mm³未満の患者［8.3、9.1.9、11.1.3参照］

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

＊2.5 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状が悪化するおそれがある。］[1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]

＊2.6 重度の腎機能障害を有する患者［7.3、9.2.1、16.6.1参照］

＊2.7 リンパ球数が500/mm³未満の患者［8.3、9.1.10、11.1.3参照］

＊2.8 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者［8.3、9.1.11、11.1.3参照］

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

2.9 透析患者又は末期腎不全（eGFRが15mL/分/1.73m²未満）の患者［7.8、9.2.2、16.6.1参照］

2.10 リンパ球数が200/mm³未満の患者［8.3、9.1.10、11.1.3参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オルミエント錠4mg	オルミエント錠2mg
有効成分	1錠中バリシチニブとして4mg	1錠中バリシチニブとして2mg
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール、三二酸化鉄、大豆レシチン、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン	

3.2 製剤の性状

販売名	オルミエント錠4mg	オルミエント錠2mg
性状・剤形	くぼみのある赤白色の円形のフィルムコーティング錠	くぼみのある淡赤白色の楕円形のフィルムコーティング錠
外形		
寸法・重量	直径:約8.5mm 厚さ:約3mm 重量:約0.2g	長径:約9.0mm 短径:約7.5mm 厚さ:約3mm 重量:約0.2g
識別コード	Lilly 4 (刻印)	Lilly 2 (刻印)

*‡4. 効能又は効果

○既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
アトピー性皮膚炎注)

○SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）

○円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

注）最適使用推進ガイドライン対象

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

5.2 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。[17.1.6-17.1.8参照]

5.3 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

5.4 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

5.5 酸素吸入、人工呼吸管理又は体外式膜型人工肺（ECMO）導入を要する患者を対象に入院下で投与を行うこと。[17.1.9参照]

〈円形脱毛症〉

*__5.6__ 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ヵ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。[17.1.10、17.1.11参照]

*__5.7__ 円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。

*6. 用法及び用量

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

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

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 プロベネシドとの併用時には本剤を2mg 1日1回に減量するなど用量に注意すること。[10.2、16.7.1参照]

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

*__7.2__ 本剤4mg 1日1回投与で治療効果が認められた際には、本剤2mg 1日1回投与への減量を検討すること。[17.1.3-17.1.8、17.1.10、17.1.11参照]

*__7.3__ 中等度の腎機能障害のある患者には、2mgを1日1回経口投与する。[2.6、9.2.1、9.2.4、9.2.5、16.6.1参照]

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR:mL/分/1.73m^2)	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	4mgを1日1回投与
中等度	30≦eGFR<60	2mgを1日1回投与
重度	eGFR<30	投与しない

〈関節リウマチ〉

7.4 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と抗リウマチ生物製剤や他の経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。

〈アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

*__7.5__ 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と免疫調整生物製剤、他の経口JAK阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。

〈アトピー性皮膚炎〉

7.6 本剤による治療反応は、通常投与開始から8週までには得られる。8週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

7.7 SARS-CoV-2による肺炎に対するレムデシビル以外の薬剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.8 中等度の腎機能障害のある患者には、2mgを1日1回経口投与する。重度の腎機能障害（15≦eGFR<30mL/分/1.73m^2）がある患者に対して治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、下表を参考に投与することができる。[2.9、9.2.2-9.2.5、16.6.1参照]

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR:mL/分/1.73m^2)	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	4mgを1日1回投与
中等度	30≦eGFR<60	2mgを1日1回投与
重度	15≦eGFR<30	2mgを48時間ごとに1回投与(投与回数は最大7回)
	eGFR<15	投与しない

〈円形脱毛症〉

*__7.9__ 本剤による治療反応は、通常投与開始から36週までには得られる。36週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.5、9.1.1、9.1.3参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意すること。患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2参照]

8.3 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.3、2.7、2.8、2.10、9.1.9-9.1.11、11.1.3参照]

8.4 ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹等）が報告されている。また、日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[11.1.1参照]

8.5 抗リウマチ生物製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.7参照]

8.6 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

8.7 総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.8 トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は、観察を十分に行うこと。トランスアミナーゼ値が基準値上限の5～10倍以上に上昇した症例も報告されている。[9.3、11.1.4参照]

8.9 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[15.1.2、15.1.3参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

8.10 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

8.11 本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意すること。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されている。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

8.12 本剤投与時には、やむを得ない場合を除き、抗凝固薬の投与等による血栓塞栓予防を行うこと。[11.1.6参照]

〈円形脱毛症〉

*8.13 本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

*9.1.1 感染症（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症の場合は重篤な感染症、SARS-CoV-2による肺炎の場合はSARS-CoV-2による肺炎を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.5、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.1参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.1参照]

- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが高い。[1.1、1.2.1、2.5、8.1、11.1.1参照]

9.1.4 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎があらわれるおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.6 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.6参照]

9.1.7 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。抗リウマチ生物製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、活動性B型肝炎の患者は臨床試験では除外されている。[8.5参照]

9.1.8 C型肝炎患者

臨床試験では除外されている。

9.1.9 好中球減少（好中球数500/mm^{3}未満を除く）のある患者

好中球数が低い患者（1000/mm^{3}未満）については投与を開始しないことが望ましい。好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.3、8.3、11.1.3、17.1.9参照]

*9.1.10 リンパ球減少（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症の場合はリンパ球数500/mm^{3}未満、SARS-CoV-2による肺炎の場合はリンパ球数200/mm^{3}未満を除く）のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、2.10、8.3、11.1.3、17.1.9参照]

*9.1.11 ヘモグロビン値減少（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症の場合はヘモグロビン値8g/dL未満を除く）のある患者

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.8、8.3、11.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

*9.2.1 重度の腎機能障害患者

投与しないこと。[2.6、7.3、16.6.1参照]

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

9.2.2 透析患者又は末期腎不全（eGFRが15mL/分/1.73m^{2}未満）の患者

投与しないこと。[2.9、7.8、16.6.1参照]

9.2.3 重度の腎機能障害患者（透析患者又は末期腎不全の患者を除く）

重度の腎機能障害（15≦eGFR＜30mL/分/1.73m^2）がある患者に対して治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、2mgを48時間ごとに投与することができる。本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。[7.8、16.6.1参照]

〈効能共通〉

9.2.4 中等度の腎機能障害患者

2mg 1日1回投与に減量し、慎重に投与すること。[7.3、7.8、16.6.1参照]

9.2.5 軽度の腎機能障害患者

[7.3、7.8、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害を有する患者は臨床試験で除外されている。[8.8、11.1.4参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1月経周期は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

動物実験では催奇形性が報告されており、ヒトに本剤を投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ2.3倍及び6.3倍であった。また、ラットで受胎能、胎児の発達、出生児の体重への影響が報告されている。雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は4.1倍、出生前及び出生後の発生に関する安全域は1.8倍であった[1)]。[2.4、9.4参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

用量に留意して、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下している場合が多い。[16.5参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド [7.1、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とプロベネシド併用時に本剤のAUCが2倍に増加した。2mg 1日1回投与に減量するなど、用量に注意すること。	OAT3を阻害することにより本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

***11.1.1 感染症**

帯状疱疹（2.8%）、肺炎（0.6%）、ニューモシスティス肺炎（0.1%未満）、敗血症（0.1%未満）、結核（0.1%未満）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致死的な経過をたどることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.5、8.4、9.1.1-9.1.3参照]

11.1.2 消化管穿孔（0.1%未満）

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.4参照]

***11.1.3 好中球減少**（0.9%）、**リンパ球減少**（1.1%）、**ヘモグロビン減少**（0.1%）

好中球数:本剤投与開始後、継続して500～1000/mm^{3}である場合は、1000/mm^{3}を超えるまでは本剤の投与を中断すること。

リンパ球数:本剤投与開始後、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症患者では500/mm^{3}未満、SARS-CoV-2による肺炎患者では200/mm^{3}未満になった場合には、本剤の投与を中断すること。

ヘモグロビン値:関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症患者において、本剤投与開始後、8g/dL未満になった場合には、正常化するまで本剤の投与を中断すること。

[2.3、2.7、2.8、2.10、8.3、9.1.9-9.1.11参照]

***11.1.4 肝機能障害、黄疸**

AST（0.8%）、ALT（1.0%）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）があらわれることがある。[8.8、9.3参照]

11.1.5 間質性肺炎（0.1%未満）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

***11.1.6 静脈血栓塞栓症**（0.2%[注1)]、1.0%[注2)]）

肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。[8.12、9.1.6参照]

注1）関節リウマチ、アトピー性皮膚炎及び円形脱毛症患者を対象とした臨床試験における発現割合

注2）SARS-CoV-2による肺炎患者を対象とした臨床試験における発現割合

11.2 その他の副作用

副作用分類	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満	頻度不明
胃腸障害		悪心、腹痛		
* 感染症及び寄生虫症		上気道感染(鼻炎、上咽頭炎、副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎、口腔咽頭痛、咽頭炎、咽頭扁桃炎、扁桃炎、喉頭炎、喉頭蓋炎、気管炎を含む)、帯状疱疹、単純ヘルペス(ヘルペス性状湿疹、性器ヘルペス、カポジ水痘様発疹、眼部単純ヘルペス、口腔ヘルペスを含む)、尿路感染		
精神神経系		頭痛		
* 皮膚及び皮下組織障害		ざ瘡		発疹、顔面腫脹、蕁麻疹
臨床検査	LDLコレステロール上昇	ALT上昇、AST上昇、血小板増加症、トリグリセリド上昇、CK上昇		
その他			体重増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

14.2 薬剤投与時の注意

本剤の経口投与が困難な場合、懸濁させた上で経口、胃瘻、経鼻又は経口胃管での投与を考慮できる。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

***15.1.1** 関節リウマチ患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験4試験及び長期試験の併合解析において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率（95%信頼区間）は、本剤2mg投与群で3.55（2.07，5.68）、4mg投与群で5.77（3.77，8.45）であった。アトピー性皮膚炎患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験6試験の16週時以降の長期試験を含む併合解析において、各試験の

被験者数で調整した100人・年あたりの重篤な感染症の調整済み発現率（発現率:95%信頼区間）は、本剤2mg投与群で1.21（1.48:0.6，2.9)、4mg群で3.1（3.0:1.8，4.8）であった。円形脱毛症患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験2試験の36週時以降のデータを含む併合解析において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率（95%信頼区間）は、本剤2mg投与群で0.5（0.1，1.7)、4mg群で0.7（0.2，1.6）であった。[1.1、1.2.1、2.5参照]

*15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験4試験の24週時以降の長期試験を含む併合解析において、100人・年あたりの悪性腫瘍の発現率は、本剤2mg投与群で0.41（95%信頼区間:0.05，1.47、発現割合:0.4%、2/479例)、4mg投与群で0.87（95%信頼区間:0.24，2.22、発現割合:0.8%、4/479例）であった。

関節リウマチ患者を対象とした長期試験を含む臨床試験9試験の併合解析において、本剤投与群での年齢・性別で調整して算出した悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）のSIR（標準化罹患比）は0.96（95%信頼区間:0.67，1.35）であった。既存の抗リウマチ薬投与下の関節リウマチ患者で報告されている悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）のSIR 1.05（95%信頼区間:1.01，1.09）[2]と比較し、大きな違いは認められなかった。

また投与期間別の発現状況は表の通りであった。[1.1、8.9参照]

表1）投与期間別の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率（関節リウマチ患者を対象とした試験の併合解析）

投与期間 (評価対象例数・曝露期間)	%(例数)	発現率(/100人・年) (95%信頼区間)
全体(3492例・5233.3人・年)	1.1% (38)	0.73 (0.51，1.00)
0～24週(3492例・1530.7人・年)	0.2% (7)	0.46 (0.18，0.94)
24～48週(3114例・1289.2人・年)	0.3% (10)	0.78 (0.37，1.43)
48～72週(2583例・1051.9人・年)	0.5% (12)	1.14 (0.59，1.99)
72～96週(1940例・716.0人・年)	0.3% (5)	0.70 (0.23，1.63)
96週～ (1167例・645.4人・年)	0.3% (4)	0.62 (0.17，1.59)

アトピー性皮膚炎患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験6試験の16週時以降の長期試験を含む併合解析において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現は認められなかった。また、各試験の被験者数で調整した100人・年あたりの非黒色腫皮膚癌の調整済み発現率は、本剤2mg投与群で0.14（発現率:0.18、95%信頼区間:0.0，1.0、調整済み発現割合:0.1%、1/584例)、4mg投与群で0（0/497例）であった。

アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期試験を含む臨床試験8試験の併合解析において、本剤群での100人・年あたり悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.21（95%信頼区間:0.1，0.5、発現割合:0.2%、6/2562例）であり、非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.24（95%信頼区間:0.1，0.5、発現割合:0.3%、7/2562例）であった。

円形脱毛症患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験2試験の36週時以降のデータを含む併合解析において、100人・年あたりの悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、本剤4mg投与群で0.3（95%信頼区間:0.0，1.0、発現割合:0.4%、2/540例）であり、本剤2mg投与群で発現は認められなかった。非黒色腫皮膚癌の発現率は、本剤2mg投与群で0.2（95%信頼区間:0.0，1.3、発現割合:0.3%、1/365例）であり、本剤4mg投与群で発現は認められなかった。

円形脱毛症患者を対象とした臨床試験2試験の併合解析において、本剤投与群での100人・年あたりの悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.2（95%信頼区間:0.0，0.5、発現割合:0.2%、3/1244例）であり、非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.1（95%信頼区間:0.0，0.4、発現割合:0.2%、2/1244例）であった。[1.1、8.9参照]

15.1.3 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events:MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ1.33（0.91,1.94）及び1.48（1.04,2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。[1.1、8.9参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加え、免疫抑制に起因する二次的な作用（毛包虫症並びに細菌、原虫及び酵母の感染）がみられた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康被験者16例にバリシチニブ4及び8mg[注7]を空腹時単回投与したときのバリシチニブの血漿中濃度は投与後約1時間でピークに達した。消失半減期は約6～7時間であった[3]。

表1）健康被験者にバリシチニブ4及び8mg[注7]を単回投与したときのバリシチニブの薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[注1] (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$[注2] (h)
4mg	16例	50.7 (25)	0.88 (0.50-2.00)	297 (17)	6.39 (5.19-7.94)
8mg	16例	107 (29)	0.88 (0.50-2.00)	626 (19)	6.52 (5.05-7.59)

幾何平均値（変動係数%）
注1）中央値（範囲）
注2）幾何平均値（範囲）

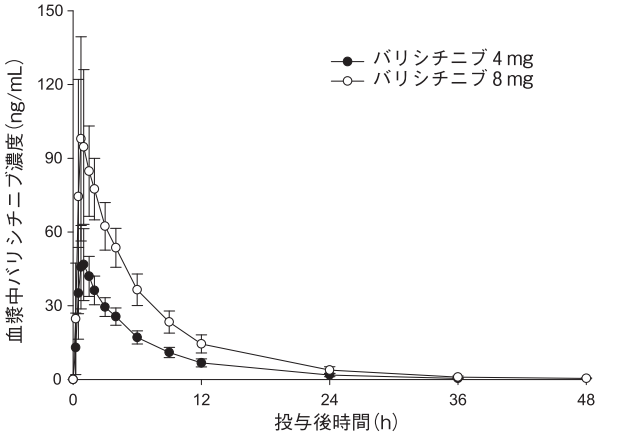


図1）健康被験者にバリシチニブ4及び8mg[注7]を単回投与したときの血漿中バリシチニブ濃度推移（平均±標準偏差）

*16.1.2 反復投与

第II相試験及び第III相試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。日本人関節リウマチ患者に本剤4mgを1日1回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%)］は、$C_{max,ss}$が58.1ng/mL（20.8%)、$C_{min,ss}$が3.55ng/mL（73.1%)、$AUC_{\tau,ss}$が414ng・h/mL（29.8%)、消失半減期が10.9時間（14.9%）と推定された[4]。日本人アトピー性皮膚炎患者に本剤4mgを1日1回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%)］は、$C_{max,ss}$が47.2ng/mL（15.5%)、$C_{min,ss}$が3.54ng/mL（79.1%)、$AUC_{\tau,ss}$が368ng・h/mL（30.6%)、消失半減期が11.4時間（21.1%）と推定された[5]。日本人円形脱毛症患者に本剤4mgを1日1回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%)］は、$C_{max,ss}$が52.2ng/mL（15.7%)、$C_{min,ss}$が2.63ng/mL（76.7%)、$AUC_{\tau,ss}$が356ng・h/mL（29.7%)、消失半減期が12.9時間（24.5%）と推定された[6]。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

外国人健康被験者8例にバリシチニブ4mgを単回経口投与及び4μgを単回静脈内投与[注7]したとき、バリシチニブ経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約80%であった[7]。

16.2.2 食事の影響

日本人健康被験者16例にバリシチニブ4mgを空腹時及び低脂肪食摂取後に単回経口投与した。低脂肪食摂取後に投与したとき、空腹時に比べ$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}はそれぞれ14%及び11%低下した[3]。

外国人健康被験者15例にバリシチニブ8mg[注7]を空腹時及び高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与した。高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したとき、空腹時に比べ$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}はそれぞれ11%及び18%低下した[8]。

16.3 分布

外国人健康被験者8例にバリシチニブ4μgを単回静脈内投与[注7]したときの分布容積は76Lであった[7]。バリシチニブの血漿タンパク結合率は約50%であった（*in vitro*）[9]。

16.4 代謝

In vitro 試験の結果、バリシチニブの代謝にCYP3A4が関与することが示された[10]。外国人健康被験者6例に^{14}Cで標識したバリシチニブ10mg[注7]（100μCi）を単回投与したとき、血漿中総放射能のうち未変化体の占める割合は95%以上であった。血漿中にバリシチニブの代謝物は認められなかった。尿中に投与量の約5%に相当する3種類の酸化代謝物が検出され、糞中には投与量の約1%に相当する1種類の酸化代謝物が検出された[11]。

16.5 排泄

外国人健康被験者6例に^{14}Cで標識したバリシチニブ10mg[注7]（100μCi）を単回投与したとき、バリシチニブは75%（未変化体69%）が尿中に、20%（未変化体15%）が糞中に排泄された[11]。また、健康被験者を対象とした薬物動態試験において、本剤40mgを単回投与したところ、投与量の90%以上は24時間以内に排泄されることが示唆された。[9.8参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

正常な腎機能を有する被験者（10例）、軽度（10例）及び中等度（10例）の腎機能障害を有する被験者にバリシチニブ10mg[注7]を、重度の腎機能障害を有する被験者（8例）にバリシチニブ5mg[注7]を単回投与したとき、腎機能障害の重症度の悪化に伴い$AUC_{0-\infty}$は増加し、バリシチニブの薬物動態に対する腎機能障害の影響が認められた。投与量で補正した$AUC_{0-\infty}$は正常な腎機能を有する被験者に比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ41%、122%、305%増加し、C_{max}はそれぞれ16%、46%、40%増加した[12]（外国人データ）。[2.6、2.9、7.3、7.8、9.2.1-9.2.5参照]

16.6.2 肝機能障害患者

正常な肝機能を有する被験者8例及びChild-Pugh分類Bの中等度肝機能障害を有する被験者8例にバリシチニブ4mgを単回投与したとき、正常な肝機能を有する被験者に比べ、中等度の肝機能障害を有する被験者でバリシチニブの$AUC_{0-\infty}$は2%低下し、C_{max}は8%増加した[13]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、バリシチニブはCYP3Aの基質であった[10]。また、*in vitro* 試験の結果、バリシチニブはOAT3、P-gp、BCRP及びMATE2-Kトランスポーターの基質であった[14)-17)]。薬物相互作用を検討した臨床試験の結果、OAT3阻害剤であるプロベネシドの併用によりバリシチニブの$AUC_{0-\infty}$は約2倍に増加した[18]（外国人データ）。[7.1、10.2参照]

表2）併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響[18)-23)]

併用薬	併用薬 投与量	本剤 投与量	薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) 併用/単独	
			$AUC_{0-\infty}$	C_{max}
ケトコナゾール (CYP3A阻害)	400mg 1日1回	10mg 単回	1.21 (1.17, 1.24)	1.08 (1.01, 1.17)
フルコナゾール (CYP3A/CYP2C19/ CYP2C9阻害)	200mg 1日1回	10mg 単回	1.23 (1.18, 1.29)	1.05 (0.950, 1.15)
リファンピシン (CYP3A誘導)	600mg 1日1回	10mg 単回	0.655 (0.622, 0.690)	1.05 (0.947, 1.16)
シクロスポリン (P-gp/BCRP阻害)	600mg 単回	4mg 単回	1.29 (1.23, 1.36)	0.990 (0.913, 1.07)
プロベネシド (OAT3阻害)	1000mg 1日2回	4mg 単回	2.03 (1.91, 2.16)	1.03 (0.940, 1.13)
オメプラゾール (胃内pH上昇)	40mg 1日1回	10mg 単回	1.07 (1.05, 1.10)	0.774 (0.722, 0.831)
メトトレキサート (複数のトランスポーターの基質)	7.5～25mg 週1回	10mg 1日1回	0.981[注3),注4)] (0.933, 1.032)	1.008[注3),注4)] (0.917, 1.108)

注3）$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$

注4）幾何平均値の比

16.7.2 バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、バリシチニブはCYP3A、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6においてIC_{50}が算出可能な程度の代謝阻害は認められず（IC_{50}＞20μmol/L）、またCYP3A、1A2、2B6を50μmol/Lまで誘導しなかった[24),25)]。*In vitro* 試験の結果、バリシチニブはP-gp、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1に対してそれぞれ50μmol/L、100μmol/Lまで阻害しなかった。また、バリシチニブはOAT1（IC_{50}＞100μmol/L）、OAT2（IC_{50}=99.1μmol/L）、OAT3（IC_{50}=8.4μmol/L）、有機カチオントランスポーター（OCT）1（IC_{50}=6.9μmol/L）、OCT2（IC_{50}=11.6μmol/L）、OATP1B3（IC_{50}=49.4μmol/L）、BCRP（IC_{50}=50.3μmol/L）、MATE1（IC_{50}=76.7μmol/L）、MATE2-K（IC_{50}=13.7μmol/L）を阻害した[15),17),26)-29)]。

表3）バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響[23),30)-32)]

併用薬	併用薬 投与量	本剤 投与量	薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) 併用/単独	
			$AUC_{0-\infty}$	C_{max}
シンバスタチン (CYP3A基質)	40mg 単回	10mg 1日1回	0.853 (0.759, 0.958)	0.706 (0.627, 0.796)
エチニルエストラジオール (CYP3A基質)	30μg 単回	10mg 1日1回	1.00 (0.959, 1.04)	0.939 (0.894, 0.986)
レボノルゲストレル (CYP3A基質)	150μg 単回	10mg 1日1回	0.869 (0.770, 0.980)	0.995 (0.907, 1.09)
ジゴキシン (P-gp基質)	0.25mg 1日1回	10mg 1日1回	0.900[注5)] (0.866, 0.935)	0.882[注5)] (0.819, 0.950)
メトトレキサート (複数のトランスポーターの基質)	7.5～25mg 週1回	10mg 1日1回	1.03[注5),注6)] (0.941, 1.13)	0.95[注5),注6)] (0.86, 1.05)

注5）$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$

注6）幾何平均値の比

注7）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2mgに減量すること。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国際共同第III相無作為化比較試験［RA-BEAM（JADV）試験］

メトトレキサート（MTX）で効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者1305例（日本人249例を含む）を対象としたプラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照二重盲検比較試験を実施した。MTX併用下、本剤4mgを1日1回経口投与、アダリムマブ40mgを2週間に1回皮下投与、又はプラセボを投与した。本剤投与群における12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[33),34)]。

表1）投与12週時のACR20、50、70改善率（mITT集団）

		本剤4mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
全体集団	ACR20改善率[注1)]	69.6 (339/487)	61.2 (202/330)	40.2 (196/488)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注2)] p値[注3),注4)]	29.4 (23.5, 35.4) p=0.001	21.0 (14.2, 27.9)	—
	アダリムマブ群との差 (95%信頼区間)[注2)]	8.4 (1.7, 15.1)[注5)]	—	—
	ACR50改善率[注1)]	45.0 (219/487)	34.8 (115/330)	16.8 (82/488)
	ACR70改善率[注1)]	18.9 (92/487)	12.7 (42/330)	4.7 (23/488)
日本人部分集団	ACR20改善率[注1)]	66.7 (62/93)	60.3 (38/63)	34.4 (32/93)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注2)]	32.3 (18.7, 45.9)	25.9 (10.4, 41.4)	—
	アダリムマブ群との差 (95%信頼区間)[注2)]	6.3 (-9.1, 21.8)	—	—
	ACR50改善率[注1)]	47.3 (44/93)	30.2 (19/63)	15.1 (14/93)
	ACR70改善率[注1)]	16.1 (15/93)	23.8 (15/63)	1.1 (1/93)

%（例数）

注1）ノンレスポンダー補完法

注2）Newcombe-Wilson法（連続修正なし）

注3）地域、ベースラインの骨びらんスコア（1-2部位かつ血清反応陽性、3部位以上）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注4）Graphical approachにより多重性を調整

注5）4mg本剤投与群とアダリムマブ群の比較の非劣性マージン-12%

また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score、mTSS）で評価した結果、プラセボ投与群に比べ、本剤投与群での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた[33),34)]。

表2）投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（mITT集団）

		本剤4mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
全体集団	ベースライン	42.46±50.11 (473)	44.35±51.02 (312)	44.64±50.05 (452)
	投与24週時[注6)]	42.88±50.21 (470)	44.64±51.12 (312)	45.48±50.07 (452)
	ベースラインからの変化量[注6)]	0.35±1.59 (470)	0.29±1.47 (312)	0.84±2.32 (452)
	プラセボ群との差(95%信頼区間)[注7)] p値[注7),注8)]	-0.49 (-0.73, -0.25) p=0.001	-0.56 (-0.83, -0.29)	—
日本人部分集団	ベースライン	44.66±51.60 (91)	31.17±31.84 (61)	42.98±54.02 (90)
	投与24週時[注6)]	45.01±51.45 (91)	31.28±31.89 (61)	44.29±53.67 (90)
	ベースラインからの変化量[注6)]	0.35±1.40 (91)	0.11±0.60 (61)	1.30±2.80 (90)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注7)]	-0.95 (-1.52, -0.38)	-1.27 (-1.91, -0.63)	—

平均値±標準偏差（例数）
注6）線形外挿法
注7）地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんスコア（1-2部位かつ血清反応陽性、3部位以上）及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル
注8）Graphical approachにより多重性を調整

また、投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は本剤4mgにおいて、上咽頭炎9例（1.8%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加8例（1.6%）であった。

表3）投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの有害事象

		本剤4mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
全体集団	有害事象	71.3% (347/487)	67.9% (224/330)	60.5% (295/488)
	重篤な有害事象	4.7% (23/487)	1.8% (6/330)	4.5% (22/488)
	投与中止に至った有害事象	5.1% (25/487)	2.1% (7/330)	3.5% (17/488)

17.1.2 国際共同第III相無作為化比較試験［RA-BEGIN（JADZ）試験］

抗リウマチ薬の使用経験のない中等度から重度の活動性関節リウマチ患者584例（日本人104例を含む）を対象とした実薬対照二重盲検比較試験を実施した。本剤単独投与群には本剤4mgを1日1回、本剤+MTX併用投与群には本剤4mgを1日1回及びMTXを1週間に1回、MTX単独投与群にはMTXを1週間に1回経口投与した。本剤単独投与群における24週時のACR20改善率（主要評価項目）は、MTX単独投与群に比べて高く、非劣性が検証された[35),36)]。

表4）投与24週時のACR20、50、70改善率（mITT集団）

		本剤4mg 単独群	本剤4mg /MTX併用群	MTX 単独群
全体集団	ACR20改善率[注9)]	76.7 (122/159)	78.1 (168/215)	61.9 (130/210)
	MTX単独群との差 (95%信頼区間)[注10)] p値[注11),注12)]	14.8 (5.5, 24.1)[注13)]	16.2 (7.7, 24.8) p=0.001	—
	ACR50改善率[注9)]	59.7 (95/159)	63.3 (136/215)	43.3 (91/210)
	ACR70改善率[注9)]	42.1 (67/159)	39.5 (85/215)	21.4 (45/210)
日本人部分集団	ACR20改善率[注9)]	72.4 (21/29)	71.8 (28/39)	69.4 (25/36)
	MTX単独群との差 (95%信頼区間)[注10)]	3.0 (-19.2, 25.1)	2.4 (-18.3, 23.0)	—
	ACR50改善率[注9)]	55.2 (16/29)	53.8 (21/39)	55.6 (20/36)
	ACR70改善率[注9)]	51.7 (15/29)	48.7 (19/39)	30.6 (11/36)

%（例数）
注9）ノンレスポンダー補完法
注10）Newcombe-Wilson法（連続修正なし）
注11）地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注12）Graphical approachにより多重性を調整
注13）4mg単独群とMTX単独群の比較の非劣性マージン-12%

また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（mTSS）で評価した結果、MTX単独投与群に比べ、本剤+MTX併用投与群での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた[35),36)]。

表5）投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（mITT集団）

		本剤4mg 単独群	本剤4mg /MTX併用群	MTX 単独群
全体集団	ベースライン	13.32±27.03 (154)	11.40±20.16 (199)	11.82±22.19 (192)
	投与24週時[注14)]	13.26±26.44 (152)	11.77±20.30 (198)	12.45±22.38 (191)
	ベースラインからの変化量[注14)]	0.43±1.18 (152)	0.32±1.14 (198)	0.64±1.81 (191)
	MTX群との差 (95%信頼区間)[注15)] p値[注15),注16)]	-0.22 (-0.52, 0.08) p=0.158	-0.32 (-0.60, -0.04) p=0.026	—
日本人部分集団	ベースライン	6.54±9.82 (27)	12.20±21.18 (37)	15.01±28.57 (34)
	投与24週時[注14)]	7.44±9.73 (27)	12.45±21.30 (37)	15.87±28.43 (34)
	ベースラインからの変化量[注14)]	0.91±1.78 (27)	0.24±0.96 (37)	0.85±1.38 (34)
	MTX群との差 (95%信頼区間)[注15)]	0.02 (-0.70, 0.74)	-0.62 (-1.27, 0.03)	—

平均値±標準偏差（例数）
注14）線形外挿法
注15）地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル
注16）Graphical approachにより多重性を調整

また、投与52週時又は本剤4mg/MTX併用投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤4mg単独群では上咽頭炎6例（3.8%）、帯状疱疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各4例（2.5%）、本剤4mg/MTX併用群では悪心11例（5.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加10例（4.7%）であった。

表6）投与52週時又は本剤4mg/MTX併用投与への変更前までの有害事象

		本剤4mg 単独群	本剤4mg /MTX併用群	MTX 単独群
全体集団	有害事象	71.1% (113/159)	77.7% (167/215)	71.9% (151/210)
	重篤な有害事象	7.5% (12/159)	7.9% (17/215)	9.5% (20/210)
	投与中止に至った有害事象	6.9% (11/159)	10.7% (23/215)	5.2% (11/210)

17.1.3 国際共同第III相無作為化比較試験［RA-BUILD（JADX）試験］

MTXを含む従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）に対して効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者684例（日本人21例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。cDMARD併用下、プラセボ又は本剤（4又は2mg）を1日1回経口投与した。12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、本剤4及び2mg投与群においてプラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[37),38)]。

表7）投与12週時のACR20、50、70改善率（mITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	ACR20改善率[注17)]	65.9 (151/229)	61.7 (140/227)	39.5 (90/228)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注18)] p値[注19),注20)]	26.5 (17.6, 35.3) p=0.001	22.2 (13.2, 31.2) p=0.001	—
	ACR50改善率[注17)]	33.6 (77/229)	33.5 (76/227)	12.7 (29/228)
	ACR70改善率[注17)]	17.9 (41/229)	18.1 (41/227)	3.1 (7/228)
日本人部分集団	ACR20改善率[注17)]	83.3 (5/6)	100.0 (7/7)	50.0 (4/8)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注18)]	33.3 (-12.4, 79.0)	50.0 (15.4, 84.6)	—
	ACR50改善率[注17)]	83.3 (5/6)	85.7 (6/7)	25.0 (2/8)
	ACR70改善率[注17)]	50.0 (3/6)	85.7 (6/7)	0 (0/8)

%（例数）
注17）ノンレスポンダー補完法
注18）Newcombe-Wilson法（連続修正なし）
注19）地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注20）Gatekeeping法により多重性を調整

また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（mTSS）を評価した結果は以下の通りであった[37),38)]。［7.2参照］

表8）投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（mITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	ベースライン	25.78±40.26 (212)	23.71±40.01 (202)	18.54±31.47 (197)
	投与24週時[注21)]	26.62±40.58 (208)	24.34±40.41 (198)	19.40±32.19 (190)
	ベースラインからの変化量[注21)]	0.43±1.19 (208)	0.27±0.97 (198)	0.80±2.86 (190)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注22)]	-0.38 (-0.74, -0.01)	-0.55 (-0.92, -0.19)	—
日本人部分集団	ベースライン	21.60±27.42 (5)	19.93±21.22 (7)	29.63±39.44 (8)
	投与24週時[注21)]	21.60±27.43 (5)	20.71±22.09 (7)	29.74±39.38 (8)
	ベースラインからの変化量[注21)]	0.00±0.35 (5)	0.79±1.65 (7)	0.11±0.66 (8)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注22)]	0.06 (-1.69, 1.80)	0.75 (-0.53, 2.03)	—

平均値±標準偏差（例数）
注21）線形外挿法
注22）地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

また、投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では上気道感染6例（2.6%）、帯状疱疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各4例（1.7%）、本剤4mg群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加10例（4.4%）、上気道感染8例（3.5%）であった。

表9）投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	67.2% (154/229)	71.4% (162/227)	70.6% (161/228)
	重篤な有害事象	2.6% (6/229)	5.3% (12/227)	4.8% (11/228)
	投与中止に至った有害事象	5.2% (12/229)	6.2% (14/227)	3.9% (9/228)

17.1.4 国際共同第III相無作為化比較試験［RA-BEACON（JADW）試験］

腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤に対して効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者527例（日本人20例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。cDMARD併用下、プラセボ又は本剤（4又は2mg）を1日1回経口投与した。本剤4mg投与群における12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[39),40)]。［7.2参照］

表10）投与12週時のACR20、50、70改善率（mITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	ACR20改善率[注23)]	48.9 (85/174)	55.4 (98/177)	27.3 (48/176)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注24)] p値[注25),注26)]	21.6 (11.7, 31.5)	28.1 (18.2, 37.9) p=0.001	—
	ACR50改善率[注23)]	20.1 (35/174)	28.2 (50/177)	8.0 (14/176)
	ACR70改善率[注23)]	12.6 (22/174)	11.3 (20/177)	2.3 (4/176)
日本人部分集団	ACR20改善率[注23)]	50.0 (3/6)	75.0 (6/8)	50.0 (3/6)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注24)]	0.0 (-56.6, 56.6)	25.0 (-25.0, 75.0)	—
	ACR50改善率[注23)]	50.0 (3/6)	37.5 (3/8)	16.7 (1/6)
	ACR70改善率[注23)]	33.3 (2/6)	25.0 (2/8)	16.7 (1/6)

%（例数）
注23）ノンレスポンダー補完法
注24）Newcombe-Wilson法（連続修正なし）
注25）地域、生物製剤の使用歴（<3、≧3）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注26）Gatekeeping法により多重性を調整

また、投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では上咽頭炎5例（2.9%）、上気道感染、悪心各4例（2.3%）、本剤4mg群では帯状疱疹7例（4.0%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、上気道感染、上咽頭炎各4例（2.3%）であった。

表11）投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	70.7% (123/174)	77.4% (137/177)	63.6% (112/176)
	重篤な有害事象	4.0% (7/174)	10.2% (18/177)	7.4% (13/176)
	投与中止に至った有害事象	5.2% (9/174)	8.5% (15/177)	4.5% (8/176)

17.1.5 国際共同第III相継続投与試験［RA-BEYOND（JADY）試験］

継続投与試験として、本剤の長期の安全性及び忍容性を検討した。本試験に組み入れられた症例のうち、先行試験又は本試験において効果不十分と判定されず、本剤4mgの1日1回投与を15ヵ月以上継続され、低疾患活動性（Clinical disease activity index（CDAI）≦10）又は寛解（CDAI≦2.8）を維持していた患者を対象に、二重盲検下で本剤4mg継続投与又は本剤2mgへの減量投与のいずれかに再割付し、低疾患活動性又は寛解が維持されるかを評価した。再割付後24週時のCDAIに基づく低疾患活動性、寛解を達成した患者割合は以下の通りであった[41)]。［7.2参照］

主な副作用は、帯状疱疹68例（2.6%）、上咽頭炎49例（1.8%）であった[注27)]。

表12）再割付後24週時のCDAIに基づく低疾患活動性、寛解達成率[注27)]

再割付時の疾患活動性による患者集団(先行試験)		低疾患活動性 (RA-BEAM (JADV)試験、 RA-BUILD (JADX)試験、 RA-BEACON (JADW)試験)		寛解 (RA-BEGIN(JADZ)試験)	
		本剤2mg群	本剤4mg群	本剤2mg群	本剤4mg群
全体集団	低疾患活動性 (CDAI≦10)	76.2 (144/189)	85.3 (163/191)	91.3 (21/23)	95.2 (20/21)
	寛解 (CDAI≦2.8)	37.6 (71/189)	44.5 (85/191)	69.6 (16/23)	66.7 (14/21)

%（例数）、ノンレスポンダー補完法
注27）2016年1月1日データカットオフ

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.6 国際共同第III相試験［BREEZE-AD7（JAIY）試験］

日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分であった中等症から重症[注28)]のアトピー性皮膚炎患者329例（日本人63例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。ステロイド外用薬併用下、プラセボ又は本剤（4又は2mg）を1日1回経口投与した[注29)]。本剤4mg投与群における16週時に治験担当医師による総合評価（Investigator's Global Assessment: IGA[注30)]）スコアが0又は1、かつ、ベースラインから2ポイント以上の改善（IGA（0,1））を達成した被験者の割合及び16週時にEczema Area and Severity Index（EASI）スコアでベースラインからの75%以上の改善（EASI-75）を達成した被験者の割合（いずれも主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[42)]。［5.2、7.2参照］

注28）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上
注29）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。
注30）vIGA-AD™ scale（International Eczema Council 2017）

表13）投与16週時の有効性成績（ITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	IGA(0,1)達成割合[注31)]	23.9 (26/109)	30.6 (34/111)	14.7 (16/109)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注32)] 調整p値[注33)]	9.2 (-1.4, 19.5) p=0.083	16.0 (4.9, 26.6) p=0.005	—
	EASI-75達成割合[注31)]	43.1 (47/109)	47.7 (53/111)	22.9 (25/109)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注34)] 調整p値[注33)]	20.2 (7.7, 31.8) —	24.8 (12.2, 36.3) p=0.005	—
	Itch NRS 4点以上改善達成割合[注31),注35)]	38.1 (37/97)	44.0 (44/100)	20.2 (21/104)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注36)]	18.0 (5.4, 29.9)	23.8 (11.0, 35.6)	—

注31）%（例数）、ノンレスポンダー補完法
注32）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注33）有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整したp値
注34）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのEASIスコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル
注35）ベースラインのItch NRSが4ポイント以上であった症例に基づく解析
注36）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのItch NRSを説明変数としたロジスティック回帰モデル

投与16週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では上咽頭炎5例（4.6%）、上気道感染3例（2.8%）、本剤4mg群では上咽頭炎4例（3.6%）、口腔ヘルペス3例（2.7%）であった。

表14）投与16週時までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	56.0% (61/109)	57.7% (64/111)	38.0% (41/108)
	重篤な有害事象	1.8% (2/109)	3.6% (4/111)	3.7% (4/108)
	投与中止に至った有害事象	0.0% (0/109)	4.5% (5/111)	0.9% (1/108)

17.1.7 国際共同第III相試験［BREEZE-AD1（JAHL）試験］

日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分又は不耐であった中等症から重症[注37)]のアトピー性皮膚炎患者624例（日本人111例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。単剤でプラセボ又は本剤（4、2又は1mg）を1日1回経口投与した[注38)]。本剤4及び2mg投与群における16週時にIGA（0,1）を達成した被験者の割合及び16週時にEASI-75を達成した被験者の割合（いずれも主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[43)]。［5.2、7.2参照］

注37）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上

注38）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。

表15）投与16週時の有効性成績（ITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	IGA(0,1)達成割合[注39)]	11.4 (14/123)	16.8 (21/125)	4.8 (12/249)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注40)] 調整p値[注41)]	6.6 (0.9, 13.7) p=0.026	12.0 (5.5, 19.8) p<0.001	—
	EASI-75達成割合[注39)]	18.7 (23/123)	24.8 (31/125)	8.8 (22/249)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注42)] 調整p値[注41)]	9.9 (2.6, 18.2) p=0.026	16.0 (8.0, 24.7) p<0.001	—
	Itch NRS 4点以上改善達成割合[注39),注43)]	12.0 (12/100)	21.5 (23/107)	7.2 (16/222)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間) [注44)]	4.8 (-1.7, 13.1)	14.3 (6.4, 23.4)	—

注39）%（例数）、ノンレスポンダー補完法

注40）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注41）有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整したp値

注42）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのEASIスコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル

注43）ベースラインのItch NRSが4ポイント以上であった症例に基づく解析

注44）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのItch NRSを説明変数としたロジスティック回帰モデル

投与16週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では頭痛4例（3.3%）、上咽頭炎3例（2.4%）、本剤4mg群では単純ヘルペス、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、頭痛各3例（2.4%）であった。

表16）投与16週時までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	57.7% (71/123)	58.4% (73/125)	54.2% (135/249)
	重篤な有害事象	0.0% (0/123)	1.6% (2/125)	2.4% (6/249)
	投与中止に至った有害事象	0.8% (1/123)	0.8% (1/125)	1.6% (4/249)

17.1.8 国際共同第III相試験［BREEZE-AD2（JAHM）試験］

日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分又は不耐であった中等症から重症[注45)]のアトピー性皮膚炎患者615例（日本人112例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。単剤でプラセボ又は本剤（4、2又は1mg）を1日1回経口投与した[注46)]。本剤4及び2mg投与群における16週時にIGA（0,1）を達成した被験者の割合及び16週時にEASI-75を達成した被験者の割合（いずれも主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[44)]。［5.2、7.2参照］

注45）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上

注46）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。

表17）投与16週時の有効性成績（ITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	IGA(0,1)達成割合[注47)]	10.6 (13/123)	13.8 (17/123)	4.5 (11/244)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注48)] 調整p値[注49)]	6.1 (0.6, 13.0) p=0.041	9.3 (3.3, 16.8) p=0.002	—
	EASI-75達成割合[注47)]	17.9 (22/123)	21.1 (26/123)	6.1 (15/244)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注50)] 調整p値[注49)]	11.7 (4.9, 19.8) p=0.041	15.0 (7.7, 23.4) p=0.002	—
	Itch NRS 4点以上改善達成割合[注47),注51)]	15.1 (16/106)	18.7 (20/107)	4.7 (10/213)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注52)]	10.4 (3.7, 18.7)	14.0 (6.7, 22.7)	—

注47）%（例数）、ノンレスポンダー補完法

注48）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注49）有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整したp値

注50）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのEASIスコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル

注51）ベースラインのItch NRSが4ポイント以上であった症例に基づく解析

注52）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのItch NRSを説明変数としたロジスティック回帰モデル

投与16週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では単純ヘルペス4例（3.3%）、上咽頭炎3例（2.4%）、本剤4mg群では上咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各4例（3.3%）、頭痛3例（2.4%）であった。

表18）投与16週時までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	57.7% (71/123)	53.7% (66/123)	56.1% (137/244)
	重篤な有害事象	2.4% (3/123)	0.8% (1/123)	3.7% (9/244)
	投与中止に至った有害事象	2.4% (3/123)	1.6% (2/123)	0.8% (2/244)

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

17.1.9 国際共同第III相試験［ACTT-2試験］

18歳以上のSARS-CoV-2による肺炎患者1033例（日本人1例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した[45),46)]。レムデシビル併用下、プラセボ又は本剤4mgを1日1回最長14日間経口投与した。レムデシビルは投与初日に200mg、2～10日目は100mgを1日1回静脈内投与した。なお、退院した場合には治験薬及びレムデシビルの投与を中止することとした。

また、本試験では静脈血栓塞栓症の予防の実施が推奨され、本剤群94.3%、プラセボ群94.5%の患者においてヘパリン（低分子ヘパリンを含む）が併用投与されていた。

本試験の主な選択・除外基準は下表の通りであった。

表19）ACTT-2試験の主な選択・除外基準

選択基準	・SARS-CoV-2による感染症が示唆される症状で入院中 ・PCR法又は同等の臨床検査でSARS-CoV-2感染と診断されている ・以下のいずれか1つ以上を有する ・肺炎画像所見(胸部X線、CT検査等) ・SpO_2が94%以下 ・酸素吸入を要する ・人工呼吸管理又は体外式膜型人工肺(ECMO)を要する
除外基準	・AST又はALTが基準範囲上限の5倍超 ・eGFRが30mL/min未満、血液透析又は血液ろ過を受けている ・好中球数が1000/mm^3未満 ・リンパ球数が200/mm^3未満 ・妊婦又は授乳婦

主要評価項目は、無作為化後28日時点での回復（8段階の順序尺度[注53)]のOS-1～3に該当）までの期間とされた。回復までの期間の中央値［95%CI］は、本剤群で7［6, 8］日、プラセボ群で8［7, 9］日であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された（ハザード比［95%CI］:1.15［1.00～1.31］、層別Log-rank検定、p［両側］=0.047、有意水準［両側］0.05、図1参照）。

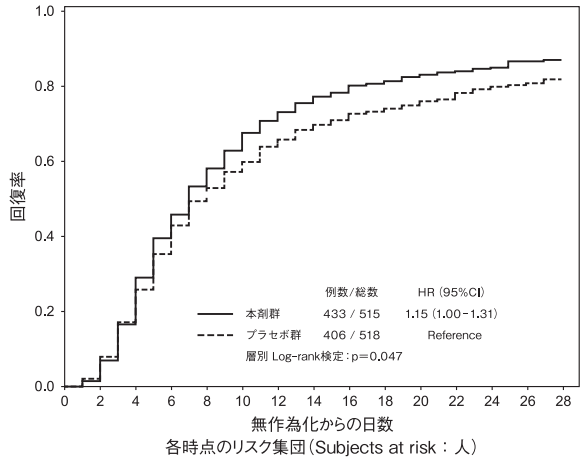


図1）無作為化後28日時点での回復までの期間のKaplan-Meier曲線（ITT集団）

副次評価項目である無作為化後14日時点での8段階の順序尺度に基づく臨床状態の比例オッズ比［95%CI］は1.26［1.01, 1.57］であった。

また、ベースラインにおける8段階の順序尺度別の主要評価項目、副次評価項目の結果は下表のとおりであった。［5.5、9.1.9、9.1.10参照］

表20）ベースラインにおける8段階の順序尺度別の主要評価項目及び副次評価項目の結果

		ベースラインにおけるOS-4[注54]		ベースラインにおけるOS-5[注54]	
		本剤群 70例	プラセボ群 72例	本剤群 288例	プラセボ群 276例
無作為化後28日時点での回復までの期間	回復した患者数	67例	69例	262例	243例
	回復までの期間の中央値 [95%CI]	5 [4, 6]	4 [4, 6]	5 [5, 6]	6 [5, 6]
	ハザード比[注55] [95%CI]	0.88 [0.62, 1.23]		1.17 [0.98, 1.39]	
無作為化後14日時点でのNIAID-OSに基づく臨床状態の比例オッズ比[注56] [95%CI]		0.58 [0.31,1.10]		1.19 [0.88, 1.62]	
		ベースラインにおけるOS-6[注54]		ベースラインにおけるOS-7[注54]	
		本剤群 103例	プラセボ群 113例	本剤群 54例	プラセボ群 57例
無作為化後28日時点での回復までの期間	回復した患者数	82例	73例	22例	21例
	回復までの期間の中央値 [95%CI]	10 [9, 13]	18 [13, 21]	NE [25, NE]	NE [26, NE]
	ハザード比[注55] [95%CI]	1.51 [1.10, 2.08]		1.08 [0.59, 1.97]	
無作為化後14日時点でのNIAID-OSに基づく臨床状態の比例オッズ比[注56] [95%CI]		2.25 [1.39, 3.64]		1.67 [0.82, 3.42]	

NE:Not Estimated

注53）順序尺度［OS-1:入院しておらず活動も制限されない、OS-2:入院していないが活動が制限される及び/又は在宅での酸素補充が必要、OS-3:入院しているが酸素補充は不要-治療の継続を必要としない、OS-4:入院しているが酸素補充は不要-治療の継続を必要とする（SARS-CoV-2感染症関連又はそれ以外）、OS-5:入院中で酸素吸入が必要、OS-6:入院中で非侵襲的人工呼吸又は高流量酸素機器を使用している、OS-7:入院中で侵襲的人工呼吸又はECMOによる管理を行っている、OS-8:死亡］

注54）ベースラインにおける実際の順序尺度に基づく結果

注55）重症度（中等症、重症）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、重症度別及び順序尺度別の結果はCox比例ハザードモデル

注56）重症度（中等症、重症）を共変量とした比例オッズモデル

ACTT-2試験では、グレード3以上の有害事象、グレード2以上の本剤投与と関連のある過敏症反応、グレードを問わない静脈血栓塞栓症関連事象のみを収集している[注57]。各群における有害事象の発現状況は以下の通りであった。本剤群で報告された主な副作用は、AST上昇（1.4%）、リンパ球数減少（1.2%）、肺塞栓症（0.8%）、ALT上昇（0.8%）、トランスアミナーゼ上昇（0.4%）、悪心（0.4%）であった。

表21）各群における有害事象の発現割合[注58]

	本剤群	プラセボ群
グレード3又は4の有害事象	41% (207/507)	47% (238/509)
死亡に至った有害事象	4% (19/507)	6% (31/509)
重篤な有害事象	15% (77/507)	20% (103/509)
投与中止に至った有害事象	7% (34/507)	12% (59/509)
静脈血栓塞栓症 肺塞栓症	4% (21/507) 1% (5/507)	3% (16/509) 0.4% (2/509)

注57）グレードの評価はDivision of AIDS（DAIDS）Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 2.1.［July 2017］に準じている。

注58）%（例数）、同一被験者に同一有害事象が複数回発現した場合は1例として集計

〈円形脱毛症〉

⁎17.1.10 国際共同第II/III相試験［BRAVE-AA1（JAHO）試験］（第III相パート）

重症（Severity of Alopecia Tool［SALT］[注59]スコア50～94）又は極めて重症（SALTスコア95～100）の円形脱毛症を有する患者[注60]を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。

第III相パートでは654例（日本人を含まない）を対象に、プラセボ又は本剤（4又は2mg）を1日1回経口投与した。36週時にSALTスコア20以下を達成した患者の割合（主要評価項目）は、本剤4及び2mg投与群においてプラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[47),48)]。［5.6、7.2参照］

注59）National Alopecia Areata Foundationのワーキンググループが開発した頭髪の脱毛範囲を評価するツール。SALTスコア100は全頭の脱毛、SALTスコア0は脱毛なしを示す。

注60）頭部の脱毛巣が頭部全体の50%以上（SALTスコア50以上）かつ過去6ヵ月以内に毛髪に自然再生が認められない患者が対象とされた。ただし、罹病期間8年以上かつ過去8年間に頭部の脱毛巣の毛髪再生が認められていない患者は除外された。

表22）投与36週時の有効性成績（第III相パート、FAS集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	SALTスコア20以下の達成割合[注61]%(例数) (95%信頼区間)[注62]	21.7(40/184) (16.4, 28.2)	35.2(99/281) (29.9, 41.0)	5.3(10/189) (2.9, 9.5)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注62] p値[注63),注64)]	16.4 (9.7, 23.4) p<0.001	29.9 (23.2, 36.2) p<0.001	—
	ClinROによる眉毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注61),注65)]%(例数) (95%信頼区間)[注62]	19.1(26/136) (13.4, 26.5)	31.4(59/188) (25.2, 38.3)	3.2(4/124) (1.3, 8.0)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注62]	15.9 (8.4, 23.6)	28.2 (20.3, 35.4)	—
	ClinROによる睫毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注61),注66)]%(例数) (95%信頼区間)[注62]	13.5(15/111) (8.4, 21.1)	33.5(56/167) (26.8, 41.0)	3.1(3/96) (1.1, 8.8)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注62]	10.4 (2.7, 18.3)	30.4 (21.6, 38.1)	—

注61）ノンレスポンダー補完法

注62）改善した患者の割合の信頼区間はWilson法（連続修正なし）、プラセボ群との差の信頼区間はNewcombe-Wilson法（連続修正なし）を用いた。

注63）有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチで多重性を調整したうえで有意な結果について示した。

注64）地域、現在の症状のベースライン時点での持続期間（<4年, ≧4年）、ベースライン値、及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注65）ClinRO（医療者評価アウトカム）による眉毛脱毛のスコアがベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1であった患者（ベースラインでClinROによる眉毛脱毛のスコアが2以上であった）の割合

注66）ClinROによる睫毛脱毛のスコアがベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1であった患者（ベースラインでClinROによる睫毛脱毛のスコアが2以上であった）の割合

第III相パートの投与36週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群ではざ瘡7例（3.8%）、上咽頭炎4例（2.2%）、上気道感染3例（1.6%）、本剤4mg群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加13例（4.6%）、ざ瘡11例（3.9%）、上気道感染8例（2.9%）であった。

表23）投与36週時までの有害事象（第III相パート）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	50.8% (93/183)	59.6% (167/280)	51.3% (97/189)
	重篤な有害事象	2.2% (4/183)	2.1% (6/280)	1.6% (3/189)
	投与中止に至った有害事象	1.6% (3/183)	1.8% (5/280)	1.1% (2/189)

＊17.1.11 国際共同第III相試験［BRAVE-AA2（JAIR）試験］

重症（SALT[注59]スコア50～94）又は極めて重症（SALTスコア95～100）の円形脱毛症を有する患者[注60] 546例（日本人41例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又は本剤（4又は2mg）を1日1回経口投与した。36週時にSALTスコア20以下を達成した被験者の割合（主要評価項目）は、本剤4及び2mg投与群においてプラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[48),49)]。［5.6、7.2参照］

表24）投与36週時の有効性成績（FAS集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	SALTスコア20以下の達成割合[注61)]%(例数) (95%信頼区間)[注62)]	17.3(27/156) (12.2, 24.0)	32.5(76/234) (26.8, 38.7)	2.6(4/156) (1.0, 6.4)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注62)] p値[注63),注64)]	14.7 (8.3, 21.6) p<0.001	29.9 (23.1, 36.3) p<0.001	—
	ClinROによる眉毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注61),注65)]%(例数) (95%信頼区間)[注62)]	11.5(12/104) (6.7, 19.1)	34.8(56/161) (27.9, 42.4)	4.5(5/112) (1.9, 10.0)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注62)]	7.1 (-0.3, 15.0)	30.3 (21.4, 38.4)	—
	ClinROによる睫毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注61),注66)]%(例数) (95%信頼区間)[注62)]	10.1(9/89) (5.4, 18.1)	34.3(48/140) (26.9, 42.5)	5.6(5/90) (2.4, 12.4)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注62)]	4.6 (-3.7, 13.2)	28.7 (18.7, 37.5)	—

投与36週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群ではざ瘡7例（4.5%）、悪心4例（2.6%）、頭痛4例（2.6%）、尿路感染3例（1.9%）、上気道感染3例（1.9%）、体重増加3例（1.9%）、本剤4mg群では、上気道感染5例（2.1%）、上咽頭炎4例（1.7%）、ざ瘡4例（1.7%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加4例（1.7%）、頭痛4例（1.7%）であった。

表25）投与36週時までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	68.4% (106/155)	66.1% (154/233)	63.0% (97/154)
	重篤な有害事象	2.6% (4/155)	3.4% (8/233)	1.9% (3/154)
	投与中止に至った有害事象	2.6% (4/155)	2.6% (6/233)	2.6% (4/154)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

造血、炎症、免疫機能に関与する各種サイトカインや成長因子が受容体に結合する際にJAKが介在した細胞内シグナル伝達が行われる。細胞内シグナル伝達経路の中でJAK自体のリン酸化とともに対応するシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）がリン酸化される。リン酸化されたSTATは核内に移行し、サイトカインに反応する遺伝子群の転写を亢進する[50)]。バリシチニブはJAK1及びJAK2活性を阻害し、STATのリン酸化及び活性化を抑制することによりシグナル伝達を阻害する[51)]。

18.2 JAK阻害活性

バリシチニブはJAK1/JAK2の選択的かつ可逆的阻害剤であり、酵素阻害試験でJAK1、JAK2、TYK2及びJAK3活性を阻害し、その阻害作用のIC_{50}はそれぞれ、5.9、5.7、53及び＞400nMである（*in vitro*）[51)]。

18.3 IL-6 により誘導されるSTAT3 リン酸化の阻害作用

バリシチニブを投与した健康被験者の全血を用いたアッセイにおいて、IL-6により誘導されるSTAT3 リン酸化を用量依存的に阻害した。その阻害作用はバリシチニブ投与2時間後に最大になり、STAT3 リン酸化レベルは24時間後にほぼベースラインに戻った。IL-6（JAK1/JAK2 を介したシグナル伝達）又はトロンボポエチン（JAK2/JAK2を介したシグナル伝達）のどちらで刺激した場合にも同様の阻害効果が認められた（*in vitro*）[52)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:バリシチニブ（Baricitinib）［JAN］

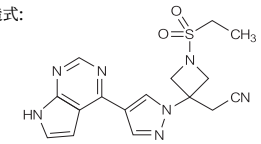
化　学　名:{1-(Ethylsulfonyl)-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile

分　子　式:$C_{16}H_{17}N_7O_2S$

分　子　量:371.42

性　　状:白色の粉末である。
ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル及びメタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式:



融　　点:約213℃

＊21. 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。

＊＊22. 包装

〈オルミエント錠4mg〉
28錠［7錠（PTP）×4］
30錠［5錠（PTP）×6］

〈オルミエント錠2mg〉
28錠［7錠（PTP）×4］
30錠［5錠（PTP）×6］

23. 主要文献

1）社内資料: バリシチニブの生殖発生毒性試験(2017年7月3日承認, CTD 2.6.6)
＊2）Smitten AL, et al.: Arthritis Res. Ther. 2008; 10(2): R45
3）社内資料: 日本人で相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.1.2, 2.7.1.2.3.1)
4）社内資料: 関節リウマチ患者を対象とした母集団薬物動態解析(第II相試験及び第III相試験)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.3.1.9.4.1)
5）社内資料: アトピー性皮膚炎患者を対象とした母集団薬物動態解析(第II相試験及び第III相試験)(2020年12月25日承認, CTD 2.7.2.3.1.5.1)
＊6）社内資料: 円形脱毛症患者を対象とした母集団薬物動態解析(第II/III相試験)
7）社内資料: 絶対的バイオアベイラビリティを検討した試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.1.2.2.1)
8）社内資料: 外国人で相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.1.2.3.2)
9）社内資料: 蛋白結合(*in vitro*; ラット、イヌ及びヒト血清及び血漿)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.1)
10）社内資料: 代謝に関連するヒトCYP分子種の同定(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.1)
11）社内資料: 放射性標識体投与時の薬物動態試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.1.5, 2.7.2.3.1.6)
12）社内資料: 腎機能障害被験者における薬物動態試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.2.1)
13）社内資料: 肝機能障害被験者における薬物動態試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.2.2)
14）社内資料: P-gpの基質となる可能性及び阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2)
15）社内資料: BCRPの基質となる可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2, 2.7.2.2.1.4.3)
16）社内資料: OCT1、OCT2、OATP1B1、OAT1及びOAT3の基質となる可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2)
17）社内資料: MATE1及びMATE2-Kの基質となる可能性及び阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2)
18）社内資料: プロベネシドとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.4)
19）社内資料: ケトコナゾール及びフルコナゾールとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.1)
20）社内資料: リファンピシンとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.2)
21）社内資料: シクロスポリンとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.3)
22）社内資料: オメプラゾールとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.6)
23）社内資料: メトトレキサートとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.4, 2.7.2.2.2.3.1.7)
24）社内資料: CYPの阻害についての検討(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.1)
25）社内資料: CYPの誘導についての検討(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.2)
26）社内資料: OCT1、OCT2、OATP1B1、OAT1及びOAT3を阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.3)
27）社内資料: OAT2を阻害する可能性の評価(*in vitro*)
28）社内資料: OATP1B3の基質となる可能性及び阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.3)
29）社内資料: BCRPを阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.3)
30）社内資料: シンバスタチンとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.1)

31）社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験(2017年7月3日承認，CTD 2.7.2.2.2.3.2.2)
32）社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認，CTD 2.7.2.2.2.3.2.3)
33）社内資料：MTXで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第III相試験(RA-BEAM(JADV)試験)(2017年7月3日承認，CTD 2.7.6.3.6)
34）Taylor PC, et al.: N. Engl. J. Med. 2017; 376(7): 652-662
35）社内資料：抗リウマチ薬の使用経験のない関節リウマチ患者を対象とした第III相試験(RA-BEGIN(JADZ)試験)(2017年7月3日承認，CTD 2.7.6.3.7)
36）Fleischmann R, et al.: Arthritis & Rheumatology. 2017; 69(3): 506-517
37）社内資料：MTXを含むcDMARDに対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第III相試験(RA-BUILD(JADX)試験)(2017年7月3日承認，CTD 2.7.6.3.5)
38）Dougados M, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(1): 88-95
39）社内資料：TNF阻害剤に対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第III相試験(RA-BEACON(JADW)試験)(2017年7月3日承認，CTD 2.7.6.3.4)
40）Genovese MC, et al.: N. Engl. J. Med. 2016; 374(13): 1243-1252
41）社内資料：関節リウマチ患者を対象としたバリシチニブの長期安全性及び有効性を検討する多施設共同第III相試験(RA-BEYOND(JADY)試験)(2017年7月3日承認，CTD 2.7.6.3.8)
42）社内資料：中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に外用コルチコステロイドと併用した多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験(BREEZE-AD7(JAIY)試験)(2020年12月25日承認，CTD 2.7.6.5)
43）社内資料：中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験(BREEZE-AD1(JAHL)試験)(2020年12月25日承認，CTD 2.7.6.3)
44）社内資料：中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験(BREEZE-AD2(JAHM)試験)(2020年12月25日承認，CTD 2.7.6.4)
45）社内資料：NIAID ACTT-2試験(2021年4月23日承認，CTD 2.5.4，2.5.5)
46）Kalil AC, et al.: N. Engl. J. Med. 2021; 384(9): 795-807
*47）社内資料：重症又は極めて重症の円形脱毛症を有する成人患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第II/III相試験(BRAVE-AA1(JAHO)試験)
*48）King B, et al.: N. Engl. J. Med. 2022; 386(18): 1687-1699
*49）社内資料：重症又は極めて重症の円形脱毛症を有する成人患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験(BRAVE-AA2(JAIR)試験)
50）Higashi Y,: Folia Pharmacol. Jpn. 2014; 144(4): 160-166
51）Fridman JS, et al.: J. Immunol. 2010; 184(9): 5298-5307
52）Shi JG, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2014; 54(12): 1354-1361

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Ⓡ:登録商標

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
873999

貯　　法:室温保存
有効期間:3 年

JAK3 / TEC ファミリーキナーゼ阻害剤
リトレシチニブトシル酸塩カプセル

処方箋医薬品[注)]

リットフーロカプセル 50mg

LITFULO® Capsules 50mg

承認番号	○○○○○
販売開始	20XX 年 XX 月

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤投与により、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.2、2.3、8.1-8.3、8.9、9.1.1、9.1.2、9.1.5、11.1.1、15.1.1、15.1.2 参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.2、8.1、8.3、9.1.1、9.1.5、11.1.1、15.1.1 参照]

1.2.2 結核
ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤において、播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
JAK 阻害剤において、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者に投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[2.3、8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

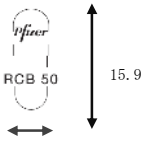
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.5、11.1.1、15.1.1 参照］
2.3 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1 参照］
2.4 重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）のある患者［9.3.1、16.6.2 参照］
2.5 好中球数が 1,000/mm^{3}未満の患者［8.6、9.1.6、11.1.2 参照］
2.6 リンパ球数が 500/mm^{3}未満の患者［8.6、9.1.7、11.1.2 参照］
2.7 ヘモグロビン値が 8.0g/dL 未満の患者［8.6、9.1.8、11.1.2 参照］
2.8 血小板数が 100,000/mm^{3}未満の患者［8.6、9.1.9、11.1.2 参照］
2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	リットフーロカプセル 50mg
有効成分	1 カプセル中 リトレシチニブとして 50mg （リトレシチニブトシル酸塩 80.128mg）
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスポビドン、グリセリン脂肪酸エステル （カプセル本体）ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、青色一号

3.2 製剤の性状

販売名	外形（mm）	識別コード	色調等
リットフーロカプセル 50mg		RCB 50	キャップ：淡青色 ボディ：淡黄色 3 号硬カプセル 内容物：白色～淡紅色の粉末

4. 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）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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 ヵ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。
5.2 円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。

6. 用法及び用量

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 50mg を 1 日 1 回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と免疫調整生物製剤、他の経口 JAK 阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。
7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から 48 週までには得られる。48 週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、免疫反応に関与するJAK3及びtyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma（TEC）ファミリーキナーゼを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.2、9.1.1、9.1.5、11.1.1 参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.2、11.1.1 参照]

8.3 ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹、口腔ヘルペス等）が報告されていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[1.1、1.2.1、11.1.1 参照]

8.4 JAK阻害剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3 参照]

8.5 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤開始直前及び投与中の生ワクチンの接種は行わないこと。

8.6 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少及び血小板減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値及び血小板数を確認すること。[2.5-2.8、9.1.6-9.1.9、11.1.2 参照]

8.7 総コレステロール、LDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を行うこと。

8.8 肝機能障害があらわれることがあるので、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]

8.9 固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.1、15.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1)結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。

(2)結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

[1.1、1.2.2、2.3、8.2 参照]

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。JAK阻害剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、HBs抗原陽性、又はHBs抗原陰性かつHBc抗体陽性かつHBs抗体陰性、又はHBV DNA陽性の患者は臨床試験では除外されている。[8.4 参照]

9.1.4 C型肝炎患者

HCV抗体陽性及びHCV RNA陽性の患者は臨床試験では除外されている。

9.1.5 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが高い。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.6 好中球減少（好中球数1,000/mm³未満を除く）のある患者

好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.5、8.6、11.1.2 参照]

9.1.7 リンパ球減少（リンパ球数500/mm³未満を除く）のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.6、8.6、11.1.2 参照]

9.1.8 ヘモグロビン値減少（ヘモグロビン値8.0g/dL未満を除く）のある患者

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、8.6、11.1.2 参照]

9.1.9 血小板減少（血小板数100,000/mm³未満を除く）のある患者

血小板減少が更に悪化するおそれがある。[2.8、8.6、11.1.2 参照]

9.1.10 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.3 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[2.4、16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ラット及びウサギの胚・胎児発生試験において、器官形成期の経口投与で胎児毒性が認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤50mgを1日1回投与したときの血漿中濃度と比較したときそれぞれ49倍及び55倍であった[1)]。ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験では、出生後生存率及び出生児体重の低下、性成熟への影響並びに黄体数の減少が認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤50mgを1日1回投与したときの血漿中濃度と比較したとき41倍であった[1)]。[2.9 参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている[2)]。

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤はCYP3Aに対する中程度の阻害作用及びCYP1A2に対する阻害作用を有する。[16.7.2 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム等 [16.7.2 参照]	CYP3A基質であり、安全域が狭く、血中濃度の上昇により重篤な副作用が発現する可能性のある薬剤と併用する場合には慎重に投与し、必要に応じて減量を考慮すること。	本剤がCYP3Aを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP1A2の基質となる薬剤 テオフィリン等	CYP1A2基質であり、安全域が狭く、血中濃度の上昇により重篤な副作用が発現する可能性のある薬剤と併用する場合には慎重に投与し、必要に応じて減量を考慮すること。	本剤がCYP1A2を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

帯状疱疹（0.9%）、口腔ヘルペス（0.8%）、単純ヘルペス（0.5%）、COVID-19（0.2%）、敗血症（0.1%）等があらわれることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、感染症がコントロールできるようになるまで本剤を休薬すること。［1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1-8.3、9.1.1、9.1.5、15.1.1 参照］

11.1.2 リンパ球減少（1.6%）、血小板減少（0.3%）、ヘモグロビン減少（0.2%）、好中球減少（0.2%）

リンパ球数：本剤投与開始後、500/mm^{3}未満となった場合には、500/mm^{3}以上に回復するまで休薬すること。

血小板数：本剤投与開始後、100,000/mm^{3}未満となった場合には、100,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬すること。

ヘモグロビン値：本剤投与開始後、8.0g/dL 未満となった場合には、8.0g/dL 以上に回復するまで休薬すること。

好中球数：本剤投与開始後、1,000/mm^{3}未満となった場合には、1,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬すること。［2.5-2.8、8.6、9.1.6-9.1.9 参照］

11.1.3 静脈血栓塞栓症（頻度不明）

［9.1.10 参照］

11.1.4 肝機能障害

ALT（0.9%）、AST（0.5%）の上昇等を伴う肝機能障害（頻度不明）があらわれることがある。［8.8 参照］

11.1.5 出血

鼻出血（0.5%）、尿中血陽性（0.1%）、挫傷（0.1%）等の出血（頻度不明）があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
胃腸障害	悪心、下痢、腹痛	口内乾燥、消化不良、嘔吐、腹部膨満、便秘、慢性胃炎
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	発熱
感染症及び寄生虫症	気道感染、咽頭炎、毛包炎、尿路感染	胃腸炎、副鼻腔炎、膀胱炎、皮膚感染、鼻炎、扁桃炎
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、筋痙縮、顎痛
血液及びリンパ系障害		貧血、白血球減少症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、口腔咽頭痛、鼻漏
耳及び迷路障害		難聴、耳鳴、耳痛
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、錯感覚、感覚鈍麻
生殖系及び乳房障害		不規則月経
精神障害		不眠症、睡眠障害
代謝及び栄養障害		高コレステロール血症
皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡、蕁麻疹	そう痒症、発疹、脱毛症、アレルギー性皮膚炎
臨床検査		CK 増加、SARS-CoV-2 検査陽性、体重増加、血中コレステロール増加

注）発現頻度は円形脱毛症患者を対象とした臨床試験及び尋常性白斑患者を対象とした臨床試験のデータを併合し集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床試験に基づく情報

15.1.1 円形脱毛症患者を対象とした臨床試験 4 試験の併合解析において、本剤 50mg 併合群［50mg 投与例、200/50mg 投与例（200mg を 4 週間投与後 50 mg投与）（プラセボ→50mg 投与例、プラセボ→200/50mg 投与例の本剤が投与された後のデータを含む）並びに第Ⅱ/Ⅲ相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の 10mg、30mg 及び 200/30mg 投与例（200mg を 4 週間投与後 30 mg投与］の被験者で非盲検非対照長期投与試験に移行し、本剤 50mg が投与された後のデータを併合］の重篤な感染症の発現頻度（因果関係を問わない）は 1.0%（12/1228 例）であり、100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は 0.59 であった。また、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）及び非黒色腫皮膚癌の発現頻度（因果関係を問わない）はそれぞれ 0.6%（7/1228 例）及び 0.2%（3/1228 例）であり、100 人年あたりの発現率はそれぞれ 0.34 及び 0.15 であった。［1.1、1.2.1、2.2、8.9、11.1.1 参照］

15.1.2 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象とした JAK 阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events:MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF 阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ 1.33（0.91, 1.94）及び 1.48（1.04, 2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン 1.8 を超え、TNF 阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。［1.1、8.9 参照］

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットのがん原性試験（24 ヵ月投与）において、100mg/kg/日の雌で良性胸腺腫、100mg/kg/日の雄で良性甲状腺濾胞細胞腺腫の発現頻度の上昇が認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤 50mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度と比較したとき 29 倍であった[3]。イヌの 9 ヵ月間反復投与毒性試験において、軸索ジストロフィーが 20mg/kg/日以上で認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤 50mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度と比較したとき 14 倍であった[4]。また、本剤は JAK 阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加えて、免疫抑制に起因する二次的な作用（日和見感染症など）がみられた[4]。ラットの受胎能試験において、本剤を投与した雄と交配した無処置の雌において着床前胚損失率の上昇が認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤 50mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度と比較したとき 55 倍であった。精子形成（精子数、精子形成率、運動性及び形態）に対する影響はみられなかった[1]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤 50 mgを単回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以下のとおりである[5]（外国人データ）。

例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{inf} (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
6	253(45)	0.5(0.5-1.0)	384(47)	1.13±0.17

T_{max}：中央値（範囲）、$t_{1/2}$：算術平均値±標準偏差、その他のパラメータ：幾何平均値（幾何 CV%）

16.1.2 反復投与

健康成人に本剤 50、200 もしくは 400mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき[注)]、約 4 日目までに定常状態に達し、C_{max}及びAUC_{tau}は単回経口投与時と比較してそれぞれ 0.9～1.4 倍及び 1.0～1.8 倍であった。T_{max}の中央値は 1 時間以内であり、$t_{1/2}$の平均値は 1.3～2.2 時間であった[5]（日本人及び外国人データ）。また、母集団薬物動態モデルにより推定した、日本人円形脱毛症（AA）患者に本剤 50mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態時のC_{max}及びAUC_{tau}の幾何平均値（幾何 CV%）は、それぞれ 431（34）ng/mL 及び 1108（39）ng･hr/mL であった[6]。

16.2 吸収

健康成人に ^{14}C 標識又は非標識リトレシチニブ 200mg を単回経口投与及び ^{14}C 標識リトレシチニブ 60 μg を単回静脈内投与した結果[注)]、リトレシチニブの吸収率は約 89%、バイオアベイラビリティは約 64%であった[7]（外国人データ）。

16.2.1 食事の影響

健康成人に高脂肪食摂取後に本剤 100mg カプセルを単回経口投与したとき[注)]、空腹時投与と比較して C_{max} は 32%低下し、AUC は 11%増加した[8)]（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人に ^{14}C 標識リトレシチニブ 60μg を単回静脈内投与したとき[注)]のリトレシチニブの V_{ss} の幾何平均値は 74L であった[7)]（外国人データ）。リトレシチニブのヒト血漿蛋白結合率は約 14%であり、ヒト血液/血漿中濃度比は 1.6 であった[9)]（*In vitro*）。

16.4 代謝

リトレシチニブは複数のグルタチオン-S-トランスフェラーゼ（GST）分子種（GSTA1、GSTA3、GSTM1、GSTM3、GSTM5、GSTP1、GSTS1、GSTT2、GSTZ1、MGST1、MGST2 及び MGST3）及びシトクロム P450（CYP）分子種（CYP3A、CYP2C8、CYP1A2 及び CYP2C9）を介して代謝され（*in vitro*）、消失全体の 25%以上に寄与する消失経路は存在しない[10)]。健康成人に ^{14}C 標識リトレシチニブ 60μg を単回静脈内投与したとき[注)]、血漿中に最も多く認められたのはリトレシチニブの未変化体であり（30%）、主代謝物として薬理学的に不活性であるシステイン抱合体 M2 が同定された（17%）[7)]（外国人データ）。［16.7.1 参照］

16.5 排泄

リトレシチニブは主に代謝により消失し、投与量の約 4%が未変化体として尿中に排泄される。健康成人に ^{14}C 標識リトレシチニブ 200mg を単回経口投与したとき[注)]、尿及び糞中にそれぞれ投与した放射能の 66%及び 20%が排泄された[7)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害患者（eGFR 30mL/min 未満）に本剤 50 mgを 1 日 1 回反復経口投与したときのリトレシチニブの C_{max} 及び AUC_{tau} は、腎機能が正常な健康被験者（肝機能障害試験の肝機能が正常な健康被験者）と比較した場合には、それぞれ 44%及び 55%増加し、母集団薬物動態モデルによりシミュレーションした、腎機能が正常な（eGFR 90mL/min 以上）健康被験者の推定 C_{max} 及び AUC_{tau} と比較した場合には、それぞれ 42%及び 71%増加した[11)]（外国人データ）。末期腎不全の患者及び腎移植を受けた患者を対象とした臨床試験は実施していない。

16.6.2 肝機能障害患者

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）に本剤 30 mgを 1 日 1 回反復経口投与したとき[注)]、肝機能が正常な健康被験者と比較してリトレシチニブの C_{max} 及び AUC_{tau} はそれぞれ 4%及び 19%増加した[12)]（外国人データ）。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［ 2.4、9.3.1 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がリトレシチニブの薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、リトレシチニブは複数の GST 及び CYP 分子種（CYP3A、CYP2C8、CYP1A2 及び CYP2C9）を介して代謝され、P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であることが示された[10)]。［16.4 参照］

臨床薬物相互作用試験の結果は下表のとおりであった[13、14)]（外国人データ）。

併用薬	投与量		例数	薬物動態パラメータの比（%）（併用投与/単剤投与）（90%信頼区間）	
	併用薬	リトレシチニブ[注)]		C_{max}	AUC_{inf}
イトラコナゾール	200mg 1 日 1 回 4 日間	30mg 単回投与	12	103 (83, 127)	115 (105, 127)
リファンピシン	600mg 1 日 1 回 8 日間	50mg 単回投与	12	75 (63, 89)	56 (52, 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

16.7.2 リトレシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、リトレシチニブは CYP3A 及び CYP1A2 に対して時間依存的阻害を示し、CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 に対する誘導作用を示す可能性が示唆されたが、CYP2D6、UGT（UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7）、GST 又は SULT の分子種を阻害しなかった。また、リトレシチニブは BCRP、MATE1、MATE2K、OAT3 及び OCT1 を阻害する可能性が示されたが、P-gp 及び BSEP を阻害しなかった。M2 は BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 を阻害する可能性が示された[15)]。

臨床薬物相互作用試験の結果、リトレシチニブは CYP3A、CYP1A2 及び OCT1 を阻害することが示された。

臨床薬物相互作用試験の結果は下表のとおりであった[16～22)]（外国人データ）。［10、10.2 参照］

併用薬	投与量		例数	薬物動態パラメータの比（%）（併用投与/単剤投与）（90%信頼区間）	
	併用薬	リトレシチニブ[注)]		C_{max}	AUC[a)]
ミダゾラム	2mg 単回投与[b)]	200mg 1 日 1 回 11 日間	12	181 (148, 221)	269 (216, 336)
エファビレンツ	50mg 単回投与[b)]	200mg 1 日 1 回 11 日間	12	88 (77, 101)	100 (95, 104)
カフェイン	100mg 単回投与[c)]	200mg 1 日 1 回 9 日間	12	110 (104, 116)	265 (234, 300)
トルブタミド	500mg 単回投与[b)]	200mg 1 日 1 回 10 日間	12	103 (97, 110)	99 (92, 107)
エチニルエストラジオール	30μg 単回投与[b)]	200mg 1 日 1 回 11 日間	12	88 (78, 100)	82 (76, 89)
レボノルゲストレル	150μg 単回投与[b)]		12	103 (97, 109)	113 (104, 122)
エチニルエストラジオール	30μg 単回投与[b)]	50mg 1 日 1 回 11 日間	28	92 (84, 101)	98 (91, 106)
レボノルゲストレル	150μg 単回投与[b)]		28	80 (73, 88)	88 (83, 93)
ロスバスタチン	10mg 単回投与[c)]	200mg 1 日 1 回 10 日間	12	73 (63, 83)	87 (75, 101)
スマトリプタン	25mg 単回投与	400mg 単回投与	10	87 (73, 103)	130 (117, 144)
	25mg 単回投与[d)]	400mg 単回投与	10	150 (126, 178)	150 (135, 166)

ミダゾラム：CYP3A 基質、エファビレンツ：CYP2B6 基質、カフェイン：CYP1A2 基質、トルブタミド：CYP2C9 基質、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル：経口避妊薬、ロスバスタチン：OATP1B1、OATP1B3、BCRP 及び OAT3 基質、スマトリプタン：OCT1 基質

a）エファビレンツ：$AUC_{0\text{-}72hr}$、レボノルゲストレル：AUC_{last}、それ以外：AUC_{inf}

b）リトレシチニブ投与 10 日目に投与

c）リトレシチニブ投与 8 日目に投与

d）リトレシチニブ投与の約 8 時間後に投与

注）本剤の承認された用法及び用量は、50mg を 1 日 1 回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同後期第 II 相/第 III 相無作為化比較試験：ALLEGRO-2b/3（B7981015 試験）

AA に起因する頭部の脱毛面積が 50%以上の成人及び 12 歳以上の青少年 AA 患者[注 1)] 718 例（日本人患者 47 例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した[注 2)]。本剤 50 mgを 48 週間（50mg 群）、30 mgを 48 週間、10 mgを 48 週間、200mg を 4 週間投与（導入投与）後 50 mgを 44 週間、導入投与後 30 mgを 44 週間、プラセボ 24 週間投与（プラセボ群）後に本剤を 24 週間（50mg を 24 週間又は導入投与後 50mg を 20 週間）1 日 1 回投与した。投与後 24 週時点の SALT≦20 達成[注 3)]（主要評価項目）は、本剤 50mg 群において、プラセボ群と比較して統計的に有意な改善を示した。

注 1）Severity of Alopecia Tool（SALT）によって測定した頭部の脱毛面積が 50%以上（汎発型及び全頭型 AA を含む）で、過去 6 ヵ月以内に硬毛の毛髪再生の徴候がなく現在の脱毛症状が発症してから 10 年以内である

注 2）治験期間中は経口ステロイド等の全身療法及び光線療法、外用剤を含むすべての AA に影響を及ぼす可能性のある薬剤の併用を禁止した

注 3）SALT スコアが 20 以下を達成した治験参加者の割合（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）

		本剤 50 mg群	プラセボ群
SALT≦20 達成	24 週時点の SALT≦20 達成割合 a)	23.39 (29/124)	1.54 (2/130)
	プラセボ群との差 [99.875%信頼区間] b) p 値 c)	21.85 [10.07, 36.16] <0.000001	-
EBA 達成 d)	24 週時点の EBA 達成割合	29.00 (29/100)	4.67 (5/107)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] b)	24.33 [14.82, 34.48]	-
ELA 達成 e)	24 週時点の ELA 達成割合	28.89 (26/90)	5.15 (5/97)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] b)	23.73 [13.61, 34.50]	-

% (例数)

a) 第 24 週時の SALT スコアが COVID-19 に関連する理由で欠測した場合、解析から除外し、その他の理由で欠測した場合はノンレスポンダーとみなして推定した達成割合

b) 信頼区間は Miettinen and Nurminen 法を用いて算出した

c) p 値は Farrington and Manning 法を用いて算出し、有意水準を両側 0.00125 で検定した

d) 眉毛評価 (EBA) スコアがベースラインから 2 段階以上の改善又は EBA スコアが 3 を達成した治験参加者［ベースライン時に眉毛に異常（すなわち、スコア 3 未満）を示した治験参加者のみ実施］(EBA は眉毛の脱毛の評価で、EBA スコア= 0 は「眉毛なし」、EBA スコア= 3 は「正常の眉毛」を示す)

e) 睫毛評価 (ELA) スコアがベースラインから 2 段階以上の改善又は ELA スコアが 3 を達成した治験参加者［ベースライン時に睫毛に異常（すなわち、スコア 3 未満）を示した治験参加者のみ実施］(ELA は睫毛の脱毛の評価で、ELA スコア= 0 は「睫毛なし」、ELA スコア= 3 は「正常の睫毛」を示す)

副作用発現頻度（48 週間）は本剤 50 mg群で 46.2% (60/130 例) であった。主な副作用はざ瘡 6.2% (8/130 例)、頭痛 5.4% (7/130 例)、下痢 4.6% (6/130 例) 及び毛包炎 4.6% (6/130 例) であった [23]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

リトレシチニブは ATP との結合を阻害することにより JAK3 及び 5 種類の TEC ファミリーのキナーゼ (BMX、BTK、ITK、TEC 及び TXK) を不可逆的に阻害する。

18.2 JAK 阻害活性

In vitro での酵素阻害試験において、リトレシチニブの JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 に対する IC_{50} 値はそれぞれ、9,710 超、10,000 超、33.1 及び 10,000nmol/L 超であり [24]、細胞内における JAK アイソフォームが介在するシグナル伝達において、リトレシチニブは JAK3 を介したシグナル伝達を阻害する [24]。

18.3 TEC 阻害活性

リトレシチニブは TEC ファミリーキナーゼに依存する CD8 陽性 T 細胞及び NK 細胞の細胞溶解能を阻害した [24] (*in vitro*)。

18.4 炎症性疾患モデルにおける作用

リトレシチニブは炎症性疾患モデルであるラットのアジュバント誘発関節炎モデル、マウスの化学物質誘発性及び T 細胞移入大腸炎モデル並びに実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルにおいて、炎症を抑制して疾患を改善した [25] (*in vivo*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リトレシチニブトシル酸塩 (Ritlecitinib Tosilate)

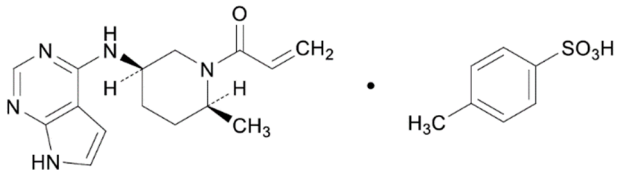
化学名：1-{(2*S*,5*R*)-2-Methyl-5-[(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one mono(4-methylbenzenesulfonate)

分子式：$C_{15}H_{19}N_5O \cdot C_7H_8O_3S$

分子量：457.55

性　状：リトレシチニブトシル酸塩は白色～淡紅色の固体である。メタノールに溶けやすく、*N,N*-ジメチルアセトアミドにやや溶けやすく、水及びエタノール (99.5) にやや溶けにくい。

化学構造式：



22. 包装

14 カプセル［7 カプセル (PTP) ×2］

23. 主要文献

1) 生殖発生毒性試験 (CTD2.4.4.8、2.6.6.6)
2) 乳汁排泄試験 (CTD2.6.4.6.3)
3) ラットがん原性試験 (CTD2.4.4.8、2.6.6.5.2)
4) 反復投与毒性試験 (CTD2.6.6.3、2.6.6.9)
5) 単回および反復漸増投与試験 (B7981001 試験) (CTD2.7.6)
6) 内因性要因の影響 (CTD2.7.2.3.2.1)
7) マスバランス試験 (CTD2.7.2.2.2.1.3)
8) 食事の影響 (CTD2.7.1.3.1)
9) 分布 (CTD2.7.2.3.1.2)
10) 吸収・分布・代謝・排泄 (*in vitro* 試験) (CTD2.7.2.2.1)
11) 腎機能障害患者試験 (CTD2.7.2.2.2.2.2)
12) 肝機能障害患者試験 (CTD2.7.2.2.2.2.1)
13) イトラコナゾールとの薬物相互作用試験 (CTD2.7.2.2.2.3.1.1)
14) リファンピシンとの薬物相互作用試験 (CTD2.7.2.2.2.3.1.2)
15) 薬物相互作用 (*in vitro* 試験) (CTD2.6.4.7)
16) ミダゾラムおよびエファビレンツとの薬物相互作用試験 (CTD2.7.2.2.2.3.2.1)
17) カフェインとの薬物相互作用試験 (CTD2.7.2.2.2.3.2.2)
18) トルブタミドとの薬物相互作用試験 (CTD2.7.2.2.2.3.2.3)
19) 経口避妊薬との薬物相互作用試験 (CTD2.7.2.2.2.3.2.4)
20) 経口避妊薬との薬物相互作用試験 (CTD2.7.2.2.2.3.2.5)
21) ロスバスタチンとの薬物相互作用試験 (CTD2.7.2.2.2.3.2.6)
22) スマトリプタンとの薬物相互作用試験 (CTD2.7.2.2.2.3.2.7)
23) 国際共同後期第 II 相/第 III 相無作為化比較試験：ALLEGRO-2b/3 (B7981015 試験) (CTD2.7.6)
24) 効力を裏付ける試験 (*in vitro*) (CTD2.6.2.2.1)
25) 効力を裏付ける試験 (*in vivo*) (CTD2.6.2.2.2.1、2.6.2.2.2.2、2.6.2.2.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

TABLE OF CONTENTS

1. 効能又は効果（案）とその設定根拠 2
1.1. 効能又は効果（案） 2
1.2. 効能又は効果（案）の設定根拠 2
2. 用法及び用量（案）とその設定根拠 3
2.1. 用法及び用量（案） 3
2.2. 用法及び用量（案）の設定根拠 3

1. 効能又は効果（案）とその設定根拠

1.1. 効能又は効果（案）

承認申請時の効能又は効果として「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）」

1.2. 効能又は効果（案）の設定根拠

中等症から重症の成人および 12 歳以上の青少年の AA 患者（AT および AU を含む）を対象とした後期第 2 相／第 3 相試験（B7981015 試験）でリトレシチニブの臨床的有効性が示され，主要評価項目である第 24 週時の SALT スコア≤20 を達成した治験参加者の割合（SALT≤20 達成割合）において，リトレシチニブは導入量を含む 200/50 mg QD，50 mg QD，導入量を含む 200/30 mg QD および 30 mg QD の 4 つの用法・用量で，事前に規定した有意水準（p=0.00125）で，プラセボと比較して統計的に有意な改善を示した（M2.7.3.2.1）。また，リトレシチニブの臨床的有効性は，前期第 2 相試験（B7931005 試験）および全曝露コホート［B7981015 試験および長期投与試験（B7981032 試験）の併合］のデータからも裏付けられ，リトレシチニブの毛髪再生効果は第 24 ヵ月時まで持続した（M2.7.3.5.4）。

B7981015 試験および B7981032 試験には日本人の治験参加者も含まれ，日本人の治験参加者の例数は限られていたものの，全体集団と同様に，リトレシチニブ投与により第 24 週時（第 6 ヵ月時）に毛髪再生効果が認められ（M2.7.3.3.2.3），第 24 ヵ月時も効果は持続していた（M2.7.3.5.6）。

リトレシチニブの薬理作用に基づく安全性評価結果，非臨床安全性データ，ならびに第 2 相試験および第 3 相試験の併合解析結果より，AA 患者（AT および AU を含む）を対象としたリトレシチニブの安全性プロファイルは良好であることが裏付けられた（M2.5.5）。

検証試験である B7981015 試験の対象患者は「中等症から重症の AA 患者（AT および AU を含む）」であるが，以下の理由により，「中等症から重症」の用語を添付文書に記載することは適切ではないと考え，申請効能・効果（案）を「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）」と記載することが医療従事者に対して最も理解しやすいと考えた（M2.5.1.6.および M2.5.6.5.2）。

- 臨床診療において AA の重症度の評価基準に関する統一した見解はない。
- AA を診療する臨床医は，頭部の脱毛面積，脱毛の場所，脱毛が隠せる範囲であるか（例，ウィッグを利用して隠す），個々の患者の好み，心理社会的な影響および患者の年齢など多くの事項を考慮して「重症度」を判断し，治療を選択する。

なお，審査の結果を踏まえ，承認申請した効能又は効果を以下の通り修正した。

「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）」

2. 用法及び用量（案）とその設定根拠

2.1. 用法及び用量（案）

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。

2.2. 用法及び用量（案）の設定根拠

B7981015 試験（検証試験）で検討した 4 つの用法・用量は，有効性の主要評価項目でプラセボと比較して統計的に有意な差が認められ，これらの用法・用量のベネフィット・リスクプロファイルは，AT/AU の患者を含む成人および青少年患者のいずれにおいても良好であると判断したが，以下の結果より 50 mg QD 投与が適切と判断し，「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」を申請用法及び用量（案）とした（M2.5.6.5.1）。

- 50 mg QD 投与に関するベネフィット・リスクプロファイルは，200/50 mg QD 投与より良好である。導入量 200 mg（最初の 4 週間）は第 24 週時を含む早期の時点で SALT≤20 達成割合が高かったが，導入投与の有無に関わらず，第 48 週時の有効性は同様であった。同時に，200/50 mg QD 投与では特定の有害事象（耳鳴，悪心，毛包炎，上気道感染，尿路感染，および浮動性めまい）の発現割合が高く，50/50 mg 群と比較してリンパ球絶対数およびリンパ球サブセット（中央値）は大きく減少した。

- 30 mg QD 投与は有効性を示す最小用量であるが，50 mg QD 投与の有効性は，第 48 週まで 200/30 mg QD 投与および 30 mg QD 投与より一貫して高く，50 mg QD 投与と 30 mg QD 投与において 1 年間の安全性プロファイルに大きな違いはなかった。

- 患者選好試験の結果から，30 mg QD 投与を上回る 50 mg QD 投与の有効性の増分のベネフィットを得るために，成人患者は，重要なリスク（重篤な感染症，悪性腫瘍，血栓症）のそれぞれの増加，さらに 50 mg QD 投与と 30 mg QD 投与間のリスク値の差を超える 3 つすべてのリスクを組み合わせたリスクの増加を受け入れる意思があることが示された。本リスクに対する許容の程度から，AA に対するリトレシチニブの臨床開発プログラムで認められた 50 mg QD 投与および 30 mg QD 投与間で認められた有効性の差は，臨床的に意味のある違いであることが裏付けられた。

- リトレシチニブは青少年に対し，安全で，忍容性は良好であった。一般的に，青少年での重篤な有害事象，重度の有害事象および注目すべき有害事象の発現割合は，成人（18 歳以上）より低くなる傾向がある。青少年患者でざ瘡の発現頻度が成人より高かったが，一般的にざ瘡は成人より青少年によくみられることを考慮すると予想し得る範囲内であり，それを除けば，青少年に特有のリスクとなる有害事象は認められなかった。

- AT/AU 患者のリトレシチニブ投与による SALT≤20 達成割合は，非 AT/AU 患者より低かった。しかしながら，治療困難な本部分集団で 95% CI は 0 を含まず，リトレシチニブは AT/AU 患者に対しても臨床的に有効であった。AT/AU 患者と非 AT/AU 患者の間の有効性の差は，経時的曝露-反応解析から，両集団のベースライン時の SALT スコアの差が主要な原因であると考えられた（経時的な SALT スコアのベースラインからの変化量は，AT/AU

部分集団および非 AT/AU 部分集団で同様であり，AT/AU 患者のベースライン時の SALT スコアが大きかったため，SALT≤20 を達成した患者は少なかった）。

また，日本人集団では全体集団の結果と同様に，リトレシチニブの 50 mg はプラセボと比較して高い有効性を示し，長期的な有効性も認められた。さらに，リトレシチニブ 50 mg の安全性プロファイルは良好であり，日本人集団は全体集団とおおむね同様，かつ，日本人集団に特有の新たな安全性上の懸念は特定されなかった。日本人集団に対して全体集団と同様の推奨用法・用量を選択することは妥当と考える（M2.7.3.4.2）。

1. 使用上の注意（案）設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1.警告 1.1 本剤投与により、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［2.2、2.3、8.1-8.3、8.9、9.1.1、9.1.2、9.1.5、11.1.1、15.1.1、15.1.2 参照］ 1.2 感染症 1.2.1 重篤な感染症 敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。［2.2、8.1、8.3、9.1.1、9.1.5、11.1.1、15.1.1 参照］ 1.2.2 結核 ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤において、播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を	1.1，1.2，1.3：本剤投与による安全性上のリスクを最小化するため，臨床試験から得られた結果，ファイザー社の企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）に基づき，他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。 JAK 阻害剤において、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者に投与後活動性結核が認められた例も報告されている。 ［2.3、8.2、9.1.2、11.1.1 参照］ 1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。	
2.禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.5、11.1.1、15.1.1 参照］ 2.3 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1 参照］ 2.4 重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）のある患者［9.3.1、16.6.2 参照］ 2.5 好中球数が 1,000/mm^3 未満の患者［8.6、9.1.6、11.1.2 参照］ 2.6 リンパ球数が 500/mm^3 未満の患者［8.6、9.1.7、11.1.2 参照］ 2.7 ヘモグロビン値が 8.0g/dL 未満の患者［8.6、9.1.8、11.1.2 参照］ 2.8 血小板数が 100,000/mm^3 未満の患者［8.6、9.1.9、11.1.2 参照］ 2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］	2.1：一般的な注意喚起として設定した。 2.2：臨床試験から得られた安全性情報に基づき，重篤な感染症のリスクを最小化し管理するための対策として，他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。 2.3 重篤な感染症のリスクを最小化し管理するための対策として，CCDS および他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に，日本が結核の低まん延国ではないことを考慮して設定した。 2.4：重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。肝疾患により既に感染のリスクを負っていることに加え，本剤の投与による免疫抑制作用のリスクがあることを考慮して設定した。 2.5，2.7：臨床試験から得られた安全性情報に基づき，好中球数減少，ヘモグロビン値減少のリスクを最小化し管理するための対策として，他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。 2.6，2.8：本剤の投与によりリンパ球数減少および血小板数減少を更に悪化させるおそれがあるため，CCDS に基づき設定した。 2.9：非臨床試験の所見に基づき，CCDS および他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 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 ヵ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。 5.2 円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。	5.1：B7981015 試験における対象患者を踏まえて投与対象患者を選択することが適正使用の観点で重要であることから設定した。 5.2：円形脱毛症以外の脱毛症に対して有効性及び安全性は検討されておらず，円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はないことから設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
7.用法及び用量に関連する注意 7.1 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と免疫調整生物製剤、他の経口 JAK 阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。 7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から 48 週までには得られる。48 週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。	7.1：他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。 7.2：臨床試験から得られた結果に基づき，他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。
8.重要な基本的注意 8.1 本剤は、免疫反応に関与する JAK3 及び tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma（TEC）ファミリーキナーゼを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。［1.1、1.2.1、2.2、9.1.1、9.1.5、11.1.1 参照］ 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。［1.1、1.2.2、2.3、9.1.2、11.1.1 参照］ 8.3 ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹、口腔ヘルペス等）が報告されていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤	8.1，8.2，8.4，8.5：CCDS に基づき，他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。 8.3，8.6，8.7，8.9：臨床試験から得られた結果を踏まえ，CCDS に基づき設定した。 8.8：肝機能障害のリスクを最小化し管理するための対策として，他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。 ［1.1、1.2.1、11.1.1 参照］ 8.4JAK 阻害剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。［9.1.3 参照］ 8.5 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤開始直前及び投与中の生ワクチンの接種は行わないこと。 8.6 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少及び血小板減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値及び血小板数を確認すること。 ［2.5-2.8、9.1.6-9.1.9、11.1.2 参照］ 8.7 総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を行うこと。 8.8 肝機能障害があらわれることがあるので、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。［11.1.4 参照］ 8.9 固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。 ［1.1、15.1.1、15.1.2 参照］	
9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者［1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照］ 9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒	9.1.1，9.1.2，9.1.5：感染症のリスクを最小化するため，CCDS に基づき，他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。 9.1.3，9.1.4：臨床試験における対象患者および CCDS に基づき，他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。 9.1.6，9.1.8：臨床試験から得られた安全性情報に基づき，好中球数減少，ヘモグロビン値減少のリスクを最小化し管理するための対策とし

使用上の注意（案）	設定根拠
所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者 (1)結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。 (2)結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。 ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 ・インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者 ［1.1、1.2.2、2.3、8.2 参照］ 9.1.3 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性） 肝機能検査値や HBV DNA のモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。JAK 阻害剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、HBs 抗原陽性、又は HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性かつ HBs 抗体陰性、又は HBV DNA 陽性の患者は臨床試験では除外されている。［8.4 参照］ 9.1.4 C 型肝炎患者 HCV 抗体陽性及び HCV RNA 陽性の患者は臨床試験では除外されている。 9.1.5 易感染性の状態にある患者 感染症を発現するリスクが高い。［1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照］ 9.1.6 好中球減少（好中球数 1,000/mm^3 未満を除く）のある患者	て，他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。 9.1.7，9.1.9：臨床試験における対象患者および CCDS に基づき設定した。 9.1.10：CCDS に基づき，他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
好中球減少が更に悪化するおそれがある。［2.5、8.6、11.1.2 参照］ 9.1.7 リンパ球減少（リンパ球数 500/mm^3 未満を除く）のある患者 リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。 9.1.8 ヘモグロビン値減少（ヘモグロビン値 8.0g/dL 未満を除く）のある患者 ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。［2.7、8.6、11.1.2 参照］ 9.1.9 血小板減少（血小板数 100,000/mm^3 未満を除く）のある患者 血小板減少が更に悪化するおそれがある。［2.8、8.6、11.1.2 参照］ 9.1.10 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者［11.1.3 参照］	
9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）のある患者 投与しないこと。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［2.4、16.6.2 参照］	重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。肝疾患により既に感染のリスクを負っていることに加え，本剤の投与による免疫抑制のリスクがあることを考慮して設定した。
9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。	臨床試験における対象患者および CCDS に基づき設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ラット及びウサギの胚・胎児発生試験において、器官形成期の経口投与で胎児毒性が認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤 50mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度と比較したときそれぞれ 49 倍及び 55 倍であった [1]。ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験では、出生後生存率及び出生児体重の低下、性成熟への影響並びに黄体数の減少が認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤 50mg	非臨床試験の所見に基づき，CCDS および他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定し，非臨床試験の所見を記載した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度と比較したとき 41 倍であった [1]。［2.9 参照］</td><td></td></tr>
<tr><td>9.6 授乳婦
本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている [2]。</td><td>非臨床試験の所見に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>9.7 小児等
12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>臨床試験の対象患者の情報および CCDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>10.相互作用
本剤は CYP3A に対する中程度の阻害作用及び CYP1A2 に対する阻害作用を有する。［16.7.2 参照］
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP3A の基質となる薬剤
ミダゾラム等
［16.7.2 参照］</td><td>CYP3A 基質であり、安全域が狭く、血中濃度の上昇により重篤な副作用が発現する可能性のある薬剤と併用する場合には慎重に投与し、必要に応じて減量を考慮すること。</td><td>本剤が CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>CYP1A2 の基質となる薬剤
テオフィリン等</td><td>CYP1A2 基質であり、安全域が狭く、血中濃度の上昇により重篤な副作用が発現する可能性のある薬剤と併用す</td><td>本剤が CYP1A2 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
</table></td><td>臨床薬物相互作用試験（B7981017 試験および B7981054 試験）から得られた結果を踏まえ，CCDS に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
る場合には慎重に投与し、必要に応じて減量を考慮すること。	
11.副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 感染症 帯状疱疹（0.9%）、口腔ヘルペス（0.8%）、単純ヘルペス（0.5%）、COVID-19（0.2%）、敗血症（0.1%）等があらわれることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、感染症がコントロールできるようになるまで本剤を休薬すること。［1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1-8.3、9.1.1、9.1.5、15.1.1 参照］ 11.1.2 リンパ球減少（1.6%）、血小板減少（0.3%）、ヘモグロビン減少（0.2%）、好中球減少（0.2%） リンパ球数：本剤投与開始後、500/mm^3 未満となった場合には、500/mm^3 以上に回復するまで休薬すること。 血小板数：本剤投与開始後、100,000/mm^3 未満となった場合には、100,000/mm^3 以上に回復するまで休薬すること。 ヘモグロビン値：本剤投与開始後、8.0g/dL 未満となった場合には、8.0g/dL 以上に回復するまで休薬すること。 好中球数：本剤投与開始後、1,000/mm^3 未満となった場合には、1,000/mm^3 以上に回復するまで休薬すること。［2.5-2.8、8.6、9.1.6-9.1.9 参照］ 11.1.3 静脈血栓塞栓症（頻度不明）［9.1.10 参照］ 11.1.4 肝機能障害	11.1：臨床試験から得られた安全性情報に基づき，本剤で特に注意を要する事象として感染症，リンパ球減少，血小板減少，ヘモグロビン減少，好中球減少，静脈血栓塞栓症，肝機能障害および出血に関する注意喚起を CCDS および他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>ALT（0.9%）、AST（0.5%）の上昇等を伴う肝機能障害（頻度不明）があらわれることがある。［8.8 参照］
11.1.5 出血
鼻出血（0.5%）、尿中血陽性（0.1%）、挫傷（0.1%）等の出血（頻度不明）があらわれることがある。</td><td></td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table><tr><th></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>悪心、下痢、腹痛</td><td>口内乾燥、消化不良、嘔吐、腹部膨満、便秘、慢性胃炎</td></tr><tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td>疲労</td><td>発熱</td></tr><tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td>気道感染、咽頭炎、毛包炎、尿路感染</td><td>胃腸炎、副鼻腔炎、膀胱炎、皮膚感染、鼻炎、扁桃炎</td></tr><tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td></td><td>筋肉痛、筋痙縮、顎痛</td></tr><tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td>貧血、白血球減少症</td></tr><tr><td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td>咳嗽、口腔咽頭痛、鼻漏</td></tr><tr><td>耳及び迷路障害</td><td></td><td>難聴、耳鳴、耳痛</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、錯感覚、感覚鈍麻</td></tr><tr><td>生殖系及び乳房障害</td><td></td><td>不規則月経</td></tr><tr><td>精神障害</td><td></td><td>不眠症、睡眠障害</td></tr><tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>高コレステロール血症</td></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>ざ瘡、蕁麻疹</td><td>そう痒症、発疹、脱毛症、アレルギー性皮膚炎</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>CK 増加、SARS-CoV-2 検査陽性、体重増加、血中コレステロール増加</td></tr></table></td><td>11.2：円形脱毛症患者を対象とした主要な臨床試験（B7931005, B7981015, B7981032, B7981037）および尋常性白斑患者を対象とした臨床試験（B7981019）を併合解析し，発現頻度 0.3%以上の副作用を記載した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
注）発現頻度は円形脱毛症患者を対象とした臨床試験及び尋常性白斑患者を対象とした臨床試験のデータを併合し集計した。	
14.適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 14.1.1PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	14.1.1：PTP 包装薬剤における一般的な注意事項を設定した。
15.その他の注意 15.1 臨床試験に基づく情報 15.1.1 円形脱毛症患者を対象とした臨床試験 4 試験の併合解析において、本剤 50mg 併合群［50mg 投与例、200/50mg 投与例（200mg を 4 週間投与後 50 ㎎投与）（プラセボ→50mg 投与例、プラセボ→200/50mg 投与例の本剤が投与された後のデータを含む）並びに第Ⅱ/III相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の 10mg、30mg 及び 200/30mg 投与例（200mg を 4 週間投与後 30 ㎎投与］の被験者で非盲検非対照長期投与試験に移行し、本剤 50mg が投与された後のデータを併合］の重篤な感染症の発現頻度（因果関係を問わない）は 1.0%（12/1228 例）であり、100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は 0.59 であった。また、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）及び非黒色腫皮膚癌の発現頻度（因果関係を問わない）はそれぞれ 0.6%（7/1228 例）及び 0.2%（3/1228 例）であり、100 人年あたりの発現率はそれぞれ 0.34 及び 0.15 であった。［1.1、1.2.1、2.2、8.9、11.1.1 参照］ 15.1.2 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象とした JAK 阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試	15.1.1：本剤臨床試験から得られた重篤な感染症および悪性腫瘍の発現状況を，他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に記載した。 15.1.2：トファシチニブクエン酸塩（JAK 阻害剤）の最新の知見を情報提供するために設定した。 15.2：非臨床試験の所見に基づき，CCDS および他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events : MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF 阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ 1.33（0.91，1.94）及び 1.48（1.04，2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン 1.8 を超え、TNF 阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。［1.1、8.9 参照］ 15.2 非臨床試験に基づく情報 ラットのがん原性試験（24 ヵ月投与）において、100mg/kg/日の雌で良性胸腺腫、100mg/kg/日の雄で良性甲状腺濾胞細胞腺腫の発現頻度の上昇が認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤 50mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度と比較したとき 29 倍であった[3]。イヌの 9 ヵ月間反復投与毒性試験において、軸索ジストロフィーが 20mg/kg/日以上で認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤 50mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度と比較したとき 14 倍であった[4]。また、本剤は JAK 阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加えて、免疫抑制に起因する二次的な作用（日和見感染症など）がみられた[4]。ラットの受胎能試験において、本剤を投与した雄と交配した無処置の雌において着床前胚損失率の上昇が認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤 50mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度と比較したとき 55 倍であった。精子形成（精子数、精子形成率、運動性及び形態）に対する影響はみられなかった[1]。	

1. JAN

リトレシチニブトシル酸塩は令和 3 年 1 月 20 日付け薬生薬審発 0120 第 1 号により，以下のように通知された。

一般的名称：

（日本名）リトレシチニブトシル酸塩

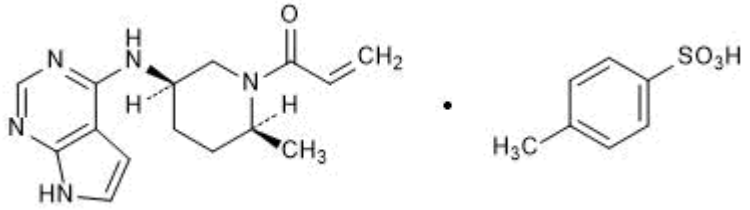
（英　名）Ritlecitinib Tosilate

2. INN

リトレシチニブトシル酸塩は r-INN として WHO Drug Information, Vol. 34, No.1, 2020 (List 83), P.85 に収載されている。

一般的名称：ritlecitinib

化　学　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

化学名・別名	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　一(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)
構造式	
効能・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・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 50mg を 1 日 1 回経口投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：リトレシチニブトシル酸塩 製剤：リットフーロカプセル 50mg［1 カプセル中リトレシチニブとして 50 mg 含有（リトレシチニブトシル酸塩 80.128 mg 含有）］
毒性	単回投与毒性

概略の致死量	経口
マウス（♂，♀）	1000 mg/kg
ラット（♂）	>1000 mg/kg
イヌ（♂，♀）	>300 mg/kg

反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	8 週間	経口	75，175，400	175	免疫抑制（リンパ系組織および骨髄の細胞充実性低下，白血球数・リンパ球数減少），血液学的検査（赤血球数減少および形態変化），死亡（400 mg/kg/日のみ）
	6 ヵ月	経口	50，100，200	200	免疫抑制（リンパ系組織および骨髄の細胞充実性低下，白血球数・リンパ球数減少），血液学的検査（赤血球数減少および形態変化）
イヌ	8 週間	経口	5，15，45	45	免疫抑制（リンパ系組織および骨髄の細胞充実性低下，白血球数・リンパ球数減少），血液学的検査（赤血球数減少および形態変化）
	9 ヵ月	経口	5，20，40	5	軸索ジストロフィー，免疫抑制（リンパ系組織および骨髄の細胞充実性低下，白血球数・リンパ球数減少），血液学的検査（赤血球数減少および形態変化）
	9 ヵ月	経口	10，20 (QD), 20 (10BID), 40	10	軸索ジストロフィー，免疫抑制（リンパ系組織および骨髄の細胞充実性低下，白血球数・リンパ球数減少），血液

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>学的検査（赤血球数減少および形態変化）</td></tr>
</table>
QD：1 日 1 回投与，BID：1 日 2 回投与
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>B7931005 試験，B7981015 試験，B7981019 試験，B7981037 試験および B7981032 試験のリトレシチニブ投与を受けたすべての治験参加者を対象とし，リトレシチニブ投与開始以降のデータを含めた安全性併合データ（B7981037 試験カットオフ日：2022 年 1 月 4 日，B7981032 試験カットオフ日：2022 年 2 月 28 日，リトレシチニブ All 50 mg 群：1521 例）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>発現例数</th><th>発現頻度（%）</th></tr>
<tr><td>全体</td><td>525</td><td>34.5</td></tr>
<tr><td>ざ瘡</td><td>63</td><td>4.1</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>47</td><td>3.1</td></tr>
<tr><td>上気道感染</td><td>41</td><td>2.7</td></tr>
<tr><td>毛包炎</td><td>38</td><td>2.5</td></tr>
<tr><td>上咽頭炎</td><td>33</td><td>2.2</td></tr>
<tr><td colspan="3">等</td></tr>
</table>
MedDRA/J version 24.1</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ファイザー株式会社</td></tr>
</table>

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考資料の別	電子データの提出有無
第 3 部　　品質に関する文書									
3.2　データ又は報告書									
3.2.S　原薬									
3.2.S	—	リトレシチニブ原薬	ファイザー社	20■年■月～継続中	Pfizer US, Pfizer UK, Pfizer Ireland	外国	社内資料	評価	無
3.2.P　製剤									
3.2.P	—	リトレシチニブ製剤	ファイザー社	20■年■月～継続中	Pfizer UK, Pfizer Germany	外国	社内資料	評価	無
3.2.A　その他									
3.2.A	—	リトレシチニブその他	ファイザー社	—	Pfizer UK	外国	社内資料	評価	無
3.2.R　各極の要求資料									
3.2.R	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
3.3　参考文献									
3.3.1	—	3-chloropropionyl chloride genotoxicity report. 1992: 3 pages	European Chemicals Agency	—	—	外国	ECHA	参考	無
3.3.2	—	A Science and Risk Based Proposal for Understanding Scale and Equipment Dependencies of Small Molecule Drug Substance Manufacturing Processes. J Pharm Innov 2010;5:72-8	am Ende DJ, Seymour CB, Watson TJN	—	—	外国	J Pharm Innov	参考	無
3.3.3	—	Do Carboxylic/sulfonic acid halides really present a mutagenic and carcinogenic risk as impurities in final drug products? Org Process Res Dev 2015;19(11):1495-506	Amberg A, Harvey JS, Czich A, et al.	—	—	外国	Org Process Res Dev	参考	無
3.3.4	—	2, 6-di-tert-butyl-p-cresol Key value for chemical safety assessment. 27 pages	European Chemicals Agency	—	—	外国	ECHA	参考	無
3.3.5	—	The preparation method of Gemini surfactant. Patent number CN 107629778 A; 2018;1-17	Chen H, Song W.	—	—	外国	中華人民共和国国家知識産権局	参考	無
3.3.6	—	Opportunities for Lean Stability Strategies. J Pharm Innov 2014;9(4):259-71	Colgan ST, Timpano RJ, Roberts M, et al.	—	—	外国	J Pharm Innov	参考	無
3.3.7	—	The Application of Science- and Risk-Based Concepts to Drug Substance Stability Strategies. J Pharm Innov 2012;7:205-13	Colgan ST, Watson TJ,Whipple RD, et al.	—	—	外国	J Pharm Innov	参考	無
3.3.8	—	Scientific opinion on the re-evaluation of butylated hydroxytoluene BHT (E 321) as a food additive. EFSA J 2012;10(3):2588	European Food Safety Authority Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Tood(ANS)	—	—	外国	EFSA Journal	参考	無
3.3.9	—	Malic acid genotoxicity report. 2010:23 pages	European Chemicals Agency	—	—	外国	European Chemicals Agency	参考	無
3.3.10	—	Guidance for Industry:Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Centre of Drug Evaluation and Research (CDER), December 2017	FDA Guidance for Industry Dec 2017	—	—	外国	Centre of Drug Evaluation and Research (CDER)	参考	無
3.3.11	—	Guidance for Industry: Dissolution Testing and Specification Criteria for Immediate- Release Solid Oral Dosage Forms Containing Biopharmaceutics Classification System Class 1 and 3 Drugs (draft guidance) Aug 2015	FDA Guidance for Industry Aug 2015	—	—	外国	Centre of Drug Evaluation and Research (CDER)	参考	無
3.3.12	—	Verification of Design Spaces Developed at Subscale. J Pharm Innov 2012;7:13-8	Garcia T, McCurdy V, Watson TNJ, et al.	—	—	外国	J Pharm Innov	参考	無
3.3.13	—	Antibacterial non-woven fabric and preparation method. Patent number CN 112647301 A, 2021	Guo D.	—	—	外国	中華人民共和国国家知識産権局	参考	無
3.3.14	—	特許協力条約に基づいて公開された国際出願，発明の名称：ポリチオカーボネートポリチオールポリ（メタ）アクリレート，国際公開番号： WO 2007/086449 A1. 2007:1-41	平川 貴文，森上 敦史，河内 康弘，他.	—	—	国内	World Intellectual Property Organization (WIPO)	参考	無
3.3.15	—	Determination of absolute structure using Bayesian statistics on Bijvoet differences. J Appl Crystallogr 2008;41:96-103	Hooft RW, Straver LH, Spek AL.	—	—	外国	J Appl Crystallogr	参考	無
3.3.16	—	Commercial scale validation of a process scale-up model for Iubriacnt blending of pharmaceutical powders. Int J Pharm 2014;475(1-2):147-55	Kushner J 4th, Schlack H.	—	—	外国	Int J Pharm	参考	無
3.3.17	—	公開特許公報，発明の名称：1,2,4-オキサジアゾール誘導体の製造方法、及び（メタ）アクリレート誘導体の製造方法，特許出願公開番号：特開2010-83799	西川 秀幸，高橋　真	—	—	国内	日本国特許庁(JP) 公開特許公報(A)	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考資料の別	電子データの提出有無
3.3.18	—	4-Chlorobutyl 3-chloropropanoate genotoxicity report. 2000: 5 pages	European Chemicals Agency	—	—	外国	ECHA	参考	無
3.3.19	—	The development of an instrumented tamp-filling capsule machine I. Instrumentation of a Bosch GFK 400S machine and feasibility study. Eur J Pharm Sci 2000;10:267-74	Podczeck F.	—	—	外国	Eur J Pharm Sci	参考	無
3.3.20	—	Method for preparing spontaneous fluorescence polystyrene material and its products. Patent Number CN 105153331 A, 2015	Qu J, Xu Y, Wang X, et al.	—	—	外国	中華人民共和国国家知識産権局	参考	無
3.3.21	—	Method for preparing anti-bacterial surface on surface of medical material. Patent Number WO 2018/126796 Al. 2018:1-26	Ren L, Wang L, He J, et al.	—	—	外国	World Intellectual Property Organization (WIPO)	参考	無
3.3.22	—	Inhibition of microbial growth in solid dosages at ICH stability storage conditions. Eur Pharm Rev 2011;(4):13 pages	Skowronsky L.	—	—	外国	Eur Pharm Rev	参考	無
3.3.23	—	A practical approach to microbial testing to support non-sterile product stability. Eur Pharm Rev 2008;(6):7 pages	—	—	—	外国	Eur Pharm Rev	参考	無
3.3.24	—	Use of a quality-by-design approach to justify removal of the HPLC weight % assay from routine API stability testing protocols. J Pharm Biomed Anal 2009;50(5):794-6	Skrdla PJ, Wang T, Antonucci V, et al.	—	—	外国	J Pharm Biomed Anal	参考	無
3.3.25	—	Single-crystal structure validation with the program PLATON. J Appl Crystallogr 2003;36:7-13	Spek Al.	—	—	外国	J Appl Crystallogr	参考	無
3.3.26	—	Physical stability of salts of weak bases in the solid-state. J Pharm Sci 2011;100:1607-17.	Stephenson GA, Aburub A, Woods TA.	—	—	外国	J Pharm Sci	参考	無
3.3.27	—	Risk assessment of genotoxic impurities in new chemical entities: strategies to demonstrate control. Org Process Res Dev 2013;17:221-30	Teasdale A, Elder D, Chang SJ, et al.	—	—	外国	Org Process Res Dev	参考	無
3.3.28	—	Salt disproportionation: A material science perspective. Int J Pharm. 2017;520:228-40	Thakral NK, Kelly RC.	—	—	外国	Int J Pharm	参考	無
3.3.29	—	Production equipment and process of 3-chloropropionyl chloride. Patent number CN 100124590 A, 2019	Yang Z, Zhou L, Wang Y, et al.	—	—	外国	中華人民共和国国家知識産権局	参考	無
3.3.30	—	Guidance for Industry: Dissolution Testing and Acceptance Criteria for Immediate-Release Solid Oral Dosage Form Drug Products Containing High Solubility Drug Substances	FDA Guidance for Industry Aug 2018	—	—	外国	Centre of Drug Evaluation and Research (CDER)	参考	無
3.3.31	—	Potential for the Formation of N-Nitrosamines during the Manufacture of Active Pharmaceutical Ingredients: An Assessment of the Risk Posed by Trace Nitrite in Water. Org Process Res Dev 2020; 24:1629-46	Ashworth IW, Dirat O, Teasdale A, et al.	—	—	外国	Org Process Res Dev	参考	無
第 4 部　　非臨床試験報告書									
4.2　試験報告書									
4.2.1　薬理試験									
4.2.1.1　効力を裏付ける試験									
4.2.1.1.1	PF-06651600_[redacted]_184021	POTENCY DETERMINATION FOR PF-06651600 INHIBITION OF JAK1, JAK2, JAK3 AND TYK2 KINASE ACTIVITY	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.2	PF-06651600_[redacted]_151236	ACTIVITY OF PF-06651600 IN KINASE SELECTIVITY PANEL ASSAYS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.3	PF-06651600_[redacted]_123643	IN VITRO ACTIVITY OF PF-07034562 (METABOLITE OF PF-06651600): EFFECTS ON KINASE ACTIVITY OF RECOMBINANT JAK FAMILY KINASES AND TEC FAMILY KINASES IN CALIPER ASSAYS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.4	PF-06651600_[redacted]_184157	PF-06651600 KINACT/KI DETERMINATION FOR JAK3	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.5	PF-06651600_[redacted]_101033	REACTIVITY OF PF-06651600 WITH PURIFIED HUMAN RECOMBINANT SERUM ALBUMIN IN PHOSPHATE-BUFFERED SALINE: A COMPARATIVE STUDY WITH CANERTINIB	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.6	PF-06651600_[redacted]_184605	IN VITRO ACTIVITY OF PF-06651600: EFFECTS ON CYTOKINE-DEPENDENT STAT PHOSPHORYLATION WITH LEUKOCYTE POPULATIONS IN HUMAN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考資料の別	電子データの提出有無
4.2.1.1.7	PF-06651600_[redacted]_184417	IN VITRO ACTIVITY OF PF-06651600: EFFECTS ON CYTOKINE-DEPENDENT STAT PHOSPHORYLATION WITH LEUKOCYTE POPULATIONS IN HUMAN WHOLE BLOOD	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.8	PF-06651600_[redacted]_102317	EFFECT OF PF-06651600 ON PHOSPHORYLATION OF SIGNAL TRANSDUCER AND ACTIVATOR OF TRANSCRIPTION PROTEINS INDUCED BY INTERLEUKIN 15 AND INTERLEUKIN 21 IN RAT AND DOG WHOLE BLOOD	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.9	PF-06651600_[redacted]_185220	EFFECTS OF PF-06651600 ON LPS-INDUCED CYTOKINES PRODUCTION IN HUMAN MONOCYTES AND MACROPHAGES	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.10	PF-06651600_[redacted]_185307	EFFECTS OF PF-06651600 ON TNFα AND IL-1β SIGNALING IN IL-27 PRIMED HUMAN MACROPHAGES	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.11	PF-06651600_[redacted]_044630	IN VITRO ACTIVITY OF PF-06651600: EFFECTS ON DIFFERENTIATION OF HUMAN TH1, TH17 AND B CELLS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.12	PF-06651600_[redacted]_023747	EFFECT OF PF-06651600 ON B CELL RECEPTOR AND T CELL RECEPTOR MEDIATED CD69 UPREGULATION	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.13	PF-06651600_[redacted]_011358	EFFECTS OF PF-06651600 ON HUMAN NK CELL AND CD8+ T CELL FUNCTIONAL ACTIVITY	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.14	PF-06700841_[redacted]_090414	IN VITRO ACTIVITY OF SELECTED JAK INHIBITORS – EFFECTS ON IL-4, IL-13, IL-22 AND IL-31 INDUCED STAT PHOSPHORYLATION IN CELLULAR ASSAYS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.15	PF-06651600_[redacted]_023828	MEASUREMENT OF JAK3 AND TEC KINASE FAMILY OCCUPANCY BY PF-06651600 IN HUMAN PBMC LYSATE	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.16	CP-690550_[redacted]_094745	EFFECT OF SELECTED JAK INHIBITORS ON THROMBOPOIETIN AND SIGNALING AND CELL EXPANSION IN MEGAKARYOCYTE PRECURSOR CELLS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.17	CP-690550_[redacted]_033455	EFFECTS OF SELECTED JAK INHIBITORS ON CLEARANCE OF THROMBOPIETIN BY HUMAN PATELETS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.18	PF-06651600_[redacted]_090652	IN VIVO ACTIVITY OF PF-06651600: EFFECTS ON ADJUVANT-INDUCED ARTHRITIS IN THE RAT	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.19	PF-06651600_[redacted]_181316	IN VIVO EVALUATION OF PF-06651600 IN CHEMICALLY INDUCED INFLAMMATORY BOWEL DISEASE MOUSE MODELS: EFFICACY, BIOMARKERS, AND TARGET MODULATION	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.20	PF-06651600_[redacted]_100542	EVALUATION OF PF-06651600 IN A T-CELL TRANSFER MODEL OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.21	PF-06651600_[redacted]_085612	IN VIVO EVALUATION OF PF-06651600 IN THE EAE MOUSE MODEL OF MULTIPLE SCLEROSIS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.2　副次的薬理試験									
4.2.1.2.1	100009194	Final Report for Compound PF-06651600-00 tested in Study 100009194	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.2.2	PF-06651600-00-0010 pVEGFR_[redacted]_20[redacted]	PF-06651600-00-0010 pVEGFR_[redacted]-20[redacted] Supplemental Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.2.3	4647_31278	SelectScreen® Biochemical Kinase Profiling	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3　安全性薬理試験									
4.2.1.3.1	[redacted]GR206	EFFECT OF PF-06651600 ON HERG POTASSIUM CURRENT STABLY EXPRESSED IN CHO CELLS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.3.2	180319.QHJ ([redacted]LJ030)	Effect of PF-06651600-15 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.3	[redacted]GR139	SAFETY PHARMACOLOGY – NEUROFUNCTIONAL AND PULMONARY ASSESSMENT OF PF-06651600 IN MALE RATS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.4	[redacted]LJ074	SAFETY PHARMACOLOGY – CARDIOVASCULAR ASSESSMENT OF PF-06651600 IN MALE RATS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (San Diego), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.3.5	[redacted]GR078	SAFETY PHARMACOLOGY-CARDIOVASCULAR ASSESSMENT OF ORAL PF-06651600 IN CONSCIOUS TELEMETRY INSTRUMENTED BEAGLE DOGS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考資料の別	電子データの提出有無
4.2.1.3.6	[redacted]GR140	SAFETY PHARMACOLOGY – CARDIOVASCULAR ASSESSMENT OF ORAL PF-06651600 IN TELEMETRY INSTRUMENTED MALE BEAGLE DOGS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験									
		該当なし							
4.2.2　薬物動態試験									
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書									
4.2.2.1.1	[redacted]0747VSMB_PGC	Method Validation for the Quantitation of PF-06651600 in CD-1 Mouse Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.2	[redacted]0248VSMB_PGC_R3	Method Validation for the Quantitation of PF-06651600 in Hannover Wistar Rat Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.3	[redacted]0207VSMB_PGC_R2	Method Validation for the Quantitation of PF-06651600 in New Zealand White Rabbit Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.4	[redacted]0251VSMB_PGC_R2	Method Validation for the Quantitation of PF-06651600 in Beagle Dog Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.5	202346MQSMB_PGC	Method Qualification for the Quantitation of PF-07034562 in Wistar Han Rat Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2　吸収									
4.2.2.2.1	PF-06651600_[redacted]_145444	SINGLE DOSE PHARMACOKINETICS AND ORAL BIOAVAILABILITY OF PF-06651600 IN MICE FOLLOWING ORAL OR INTRAVENOUS ADMINISTRATION	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.2	PF-06651600_[redacted]_152020	SINGLE DOSE PHARMACOKINETICS AND EXCRETION OF PF-06651600 IN RATS FOLLOWING INTRAVENOUS OR ORAL ADMINISTRATION	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.3	PF-06651600_[redacted]_132012	SINGLE DOSE PHARMACOKINETICS AND ORAL BIOAVAILABILITY OF PF-06651600 IN DOGS FOLLOWING ORAL OR INTRAVENOUS ADMINISTRATION	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.4	JAK3-117-PK	PHARMACOKINETIC ASSESSMENT OF PF-06651600 AND PF-07034562 FOLLOWING THE ORAL ADMINISTRATION OF PF-06651600 IN THE RAT JVC/CAC MODEL	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3　分布									
4.2.2.3.1	15647	Tissue Distribution in Male Long-Evans Rats Following a Single Oral Administration of [^{14}C]PF-06651600 Using Quantitative Whole Body Autoradiography	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.2	YDP067/032	PROTEIN BINDING OF PF-06651600 IN MOUSE AND RABBIT PLASMA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 英国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.3	PF-06651600_[redacted]_154304	PROTEIN BINDING OF PF-06651600 IN RAT, DOG, MONKEY, AND HUMAN PLASMA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.4	YDP/067/368	PROTEIN BINDING OF PF-07034562 IN MOUSE, RAT, DOG, RABBIT AND HUMAN PLASMA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 英国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.5	YDP/067/018	RED BLOOD CELL TO PLASMA PARTITIONING OF PF-06651600 IN RAT, DOG AND HUMAN WHOLE BLOOD	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 英国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.6	YDP/067/369	RED BLOOD CELL TO PLASMA PARTITIONING OF PF-07034562 IN MOUSE RAT, RABBIT, DOG AND HUMAN WHOLE BLOOD	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 英国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.7	PF-06651600_[redacted]_103503	IN VITRO ASSESSMENT OF THE BINDING OF [^{14}C] PF-06651600 TO HUMAN PLASMA PROTEINS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4　代謝									
4.2.2.4.1	PF-06651600_[redacted]_085839	PRELIMINARY INVESTIGATION OF THE IN VITRO AND IN VIVO BIOTRANSFORMATION OF PF-06651600 IN HUMAN AND PRECLINICAL SPECIES	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.2	PF-06651600_[redacted]_092809	METABOLITE SCOUTING OF PLASMA AND BRAIN TISSUE FROM THE 3-DAY ORAL GAVAGE TOXICOKINETIC STUDY OF PF-06651600 IN FEMALE BEAGLE DOGS ([redacted]GR131)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.3	PF-06651600_[redacted]_040703	PRELIMINARY INVESTIGATION OF THE CIRCULATING METABOLITE PROFILE OF PF-06651600 IN HUMAN PLASMA(B7981001)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考資料の別	電子データの提出有無
4.2.2.4.4	PF-06651600_[redacted]_085448	RADIOLABELED MASS BALANCE, ROUTES OF EXCRETION AND METABOLIC PROFILES OF [14C]PF-06651600 IN PLASMA AND EXCRETA FOLLOWING SINGLE ORAL ADMINISTRATION TO HEALTHY MALE HUMAN SUBJECTS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国 [redacted], オランダ	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.5	PF-06651600_[redacted]_033226	PRELIMINARY IDENTIFICATION OF GLUTATHIONE *S*-TRANSFERASE ISOFORMS INVOLVED IN THE IN VITRO METABOLISM OF PF-06651600	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.6	PF-06651600_[redacted]_011706	DEFINITIVE REACTION PHENOTYPING OF CYTOCHROME P450 ISOFORMS INVOLVED IN THE IN-VITRO METABOLISM OF PF-06651600	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.7	PF-06651600_[redacted]_111222	IN VITRO BIOTRANSFORMATION OF PF-06651600 IN BACTERIAL INCUBATION MEDIA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.5　排泄									
4.2.2.5.1	8448335	Lacteal Excretion of PF-06651600 Following Administration of a Single Oral Dose to Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）									
4.2.2.6.1	XT[redacted]5092	IN VITRO EVALUATION OF PF-06651600 AS AN INHIBITOR OF CYTOCHROME P450 (CYP) ENZYMES IN HUMAN LIVER MICROSOMES	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.2	PF-07034562_[redacted]_111635	IN VITRO EVALUATION OF PF-07034562 AS A REVERSIBLE AND TIMEDEPENDENT INHIBITOR OF CYTOCHROME P450 (CYP) ENZYMES IN HUMAN LIVER MICROSOMES	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.3	PF-06651600_[redacted]_121415	IN VITRO EVALUATION OF PF-06651600 AS A TIME-DEPENDENT INHIBITOR (TDI) OF CYTOCHROME P450 3A ENZYME ACTIVITY IN HUMAN LIVER MICROSOMES	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.4	PF-06651600_[redacted]_123341	IN VITRO EVALUATION OF PF-06651600 AS A TIME-DEPENDENT INHIBITOR (TDI) OF CYTOCHROME P450 ENZYME ACTIVITY IN HUMAN LIVER MICROSOMES	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.5	XT[redacted]3107	IN VITRO INVESTIGATION OF THE POTENTIAL FOR PF-06651600 TO INDUCE CYTOCHROME P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4) IN CULTURED CRYOPRESERVED HUMAN HEPATOCYTES	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.6	PF-06651600_[redacted]_022301	IN VITRO INVESTIGATION OF THE POTENTIAL FOR PF-06651600 TO INDUCE CYTOCHROME P450 (CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 AND CYP2C19) IN CULTURED HUMAN HEPATOCYTES	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.7	PF-06651600_[redacted]_090107	IN VITRO INVESTIGATION OF THE POTENTIAL FOR PF-07034562 TO INDUCE CYTOCHROME P450 (CYP3A4, CYP2B6, CYP1A2 AND CYP2C) IN CULTURED HUMAN HEPATOCYTES	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.8	PF-06651600_[redacted]_032218	SIMCYP® PREDICTION OF CLINICAL DRUG-DRUG INTERACTIONS OF RITLECITINIB (PF-06651600) AS PERPETRATOR	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	有
4.2.2.6.9	PF-06651600_[redacted]_135124	IN VITRO EVALUATION OF PF-06651600 AS AN INHIBITOR OF UDP-GLUCURONOSYLTRANSFERASE (UGT) ENZYME ACTIVITIES IN HUMAN LIVER MICROSOMES	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.10	PF-07034562_[redacted]_034526	IN VITRO EVALUATION OF PF-07034562 AS AN INHIBITOR OF UDP-GLUCURONOSYLTRANSFERASE (UGT) ENZYME ACTIVITIES IN HUMAN LIVER MICROSOMES	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.11	PF-06651600_[redacted]_111809	IN VITRO EVALUATION OF PF-06651600 AS A INHIBITOR OF SULFOTRANSFERASE 1E1, 1A1, AND 2A1 ENZYME ACTIVITY IN HUMAN LIVER CYTOSOL	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.12	PF-06651600_[redacted]_094951	PRELIMINARY ASSESSMENT OF GLUTATHIONE S-TRANSFERASE INHIBITION BY PF-06651600	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.13	PF-06651600_[redacted]_103701	IN VITRO EVALUATION OF PF-06651600 AS AN INHIBITOR OF MDR1, OATP1B1, OAT1B3, OCT2, MATE1, AND MATE2K TRANSPORTERS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.14	PF-06651600_[redacted]_101345	IN VITRO TRANSPORTER INHIBITION STUDY OF PF-06651600 ON BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 AND OCT1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考資料の別	電子データの提出有無
4.2.2.6.15	Pfizer-76-[redacted]20[redacted]	*In vitro* Interaction Studies of PF-06651600 (JAK3) with human BSEP Efflux (ABC) Transporter	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], ハンガリー	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.16	PF-07034562_[redacted]_073254	IN VITRO EVALUATION OF PF-07034562 AS AN INHIBITOR OF TRANSPORTERS BCRP, MATE1, MATE2K, MDR1, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, AND OCT2	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.17	PF-06651600_[redacted]_090524	IN VITRO TRANSPORTER SUBSTRATE STUDY OF PF-06651600 ON HUMAN OATP1B1 AND OATP1B3	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.18	PF-06651600_[redacted]_063458	IN VITRO TRANSPORTER SUBSTRATE STUDY OF PF-06651600 ON HUMAN MDR1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.19	18PFIZP1R1S1	IN VITRO EVALUATION OF PF-06651600 AS A SUBSTRATE OF BCRP (ABCG2) IN TRANSFECTED MDCK CELLS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.7　その他の薬物動態試験									
		該当なし							
4.2.3　毒性試験									
4.2.3.1　単回投与毒性試験									
4.2.3.1.1	[redacted]MA012	SINGLE DOSE ORAL GAVAGE TOXICOKINETIC STUDY OF PF-06651600 IN RATS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Andover), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.1.2	[redacted]MA133	SINGLE DOSE ORAL TOXICOKINETIC STUDY OF PF-06651600-15 IN MALE WISTAR HAN IGS RATS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Andover), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.1.3	[redacted]LJ078	1-DAY ORAL DOSE EXPLORATORY TOXICITY STUDY OF PF-06651600 IN DOGS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (San Diego), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.1.4	[redacted]GR208	SINGLE DOSE MODIFIED RELEASE CAPSULE TOXICOKINETIC STUDY OF PF-06651600 IN BEAGLE DOGS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2　反復投与毒性試験									
4.2.3.2.1	[redacted]MA039	14-DAY ORAL EXPLORATORY TOXICITY STUDY OF PF-06651600 IN RATS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Andover), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.2	[redacted]GR132	8-WEEK ORAL GAVAGE TOXICITY AND MICRONUCLEUS ASSESSMENT STUDY OF PF-06651600 IN WISTAR HAN RATS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.3	20070067 ([redacted]MA142)	A 6-Month Oral Gavage Toxicity Study of PF-06651600 in Rats with a 3-Month Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.4	[redacted]LJ111	15-DAY ORAL GAVAGE EXPLORATORY TOXICITY STUDY OF PF-06651600 IN DOGS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月，20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (San Diego), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.5	[redacted]GR135	8-WEEK ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY OF PF-06651600 IN BEAGLE DOGS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.6	20070068 ([redacted]MA143)	A 9-Month Oral Gavage Toxicity Study of PF-06651600 in Dogs with a 3-Month Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月，20[redacted]年[redacted]月，20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.7	20099163 ([redacted]MA106)	A 9-Month Oral Gavage Toxicity Study of PF-06651600 in Dogs with a 6-Month Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月，20[redacted]年[redacted]月，20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3　遺伝毒性試験									
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験									
4.2.3.3.1.1	WIL-655100 ([redacted]GR129)	*SALMONELLA-E. COLI*/MAMMALIAN MICROSOME REVERSE MUTATION ASSAY	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3.1.2	WIL-655099 ([redacted]GR130)	*In Vitro* Micronucleus Assay In TK6 Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3.1.3	[redacted]GTX10	MECHANISTIC FOLLOW-UP TESTING FOR IN VITRO MICRONUCLEUS RESULTS WITH PF-06651600	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験									
4.2.3.3.2.1	[redacted]GR132	8-WEEK ORAL GAVAGE TOXICITY AND MICRONUCLEUS ASSESSMENT STUDY OF PF-06651600 IN WISTAR HAN RATS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.4　がん原性試験									
4.2.3.4.1　長期がん原性試験									
4.2.3.4.1.1	8384525 ([redacted]MA002)	104-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study with PF-06651600 in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験									
4.2.3.4.2.1	8390402 ([redacted]GR117)	2-Week Oral Gavage Tolerability and Toxicokinetic Study of PF-06651600 in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考資料の別	電子データの提出有無
4.2.3.4.2.2	8392586 ([redacted]GR173)	1-Month Oral Gavage Dose Range-Finding Study of PF-06651600-15 in rasH2 (wt/wt) Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.4.2.3	8400625 ([redacted]GR034)	6-Month Oral Gavage Carcinogenicity Study of PF-06651600 in Hemizygous rasH2 Transgenic (tg/wt) Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.4.3　その他の試験									
		該当なし							
4.2.3.5　生殖発生毒性試験									
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験									
4.2.3.5.1.1	00655209 ([redacted]GR019)	An Oral (Gavage) Study of the Effects of PF-06651600 on Male and Female Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験									
4.2.3.5.2.1	20069224 ([redacted]GR573)	A Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of PF-06651600-15 by Oral Gavage in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.5.2.2	20075271 ([redacted]GR148)	An Embryo-fetal Development Study of PF-06651600-15 by Oral Gavage in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.2.3	20069228 ([redacted]GR574)	A Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of PF-06651600-15 by Oral Gavage in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.5.2.4	20075272 ([redacted]GR149)	An Embryo-Fetal Development Study of PF-06651600-15 by Oral Gavage in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.3　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									
4.2.3.5.3.1	00655232 ([redacted]GR230)	An Oral (Gavage) Study of the Effects of PF-06651600 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Wistar Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験									
		該当なし							
4.2.3.6　局所刺激性試験									
		該当なし							
4.2.3.7　その他の毒性試験									
4.2.3.7.1　抗原性試験									
		該当なし							
4.2.3.7.2　免疫毒性試験									
4.2.3.7.2.1	[redacted]GR446	PF-06651600 MOUSE ALLERGY MODEL	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月，20[redacted]年[redacted]月，20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験									
4.2.3.7.3.1	[redacted]GR131	3-DAY ORAL GAVAGE TOXICOKINETIC STUDY OF PF-06651600 IN FEMALE BEAGLE DOGS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.2	[redacted]GR142	INVESTIGATIVE STUDY: GENE EXPRESSION PROFILING OF SELECTED REGIONS OF THE BRAINSTEM IN UNTREATED CONTROL DOGS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Andover), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.3	[redacted]GR193	INVESTIGATIVE STUDY: OFF-TARGET IDENTIFICATION FOR PF-06651600 IN NORMAL DOG BRAIN TISSUE HOMOGENATES	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.4	[redacted]GR372	INVESTIGATIVE STUDY: COMPARISON OF HUMAN, DOG AND RAT MAP2K7 BINDING AFFINITY BY PF-06651600 IN OVEREXPRESSING CELL LINES	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Cambridge), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.5	[redacted]GR164	EXPRESSION OF DOCK10 IN CEREBELLUM OF HUMAN, DOG, RAT, AND MOUSE	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.4　依存性試験									
		該当なし							
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験									
		該当なし							
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験									
4.2.3.7.6.1	1149304	SALMONELLA TYPHIMURIUM AND ESCHERICHIA COLI REVERSE MUTATION ASSAY WITH *不純物N	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], ドイツ	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.2	[redacted]GR556	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF *不純物L, AN IMPURITY OF PF-06651600	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.3	[redacted]GR004	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF *不純物I, AN IMPURITY OF PF-06651600	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	参考	無

＊新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考資料の別	電子データの提出有無
4.2.3.7.6.4	[redacted]GR162	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF *不純物O, A POTENTIAL IMPURITY OF PF-06651600	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.5	[redacted]GR139	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF *不純物B, A POTENTIAL IMPURITY OF PF-06651600	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.6	[redacted]GR140	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF *不純物P, A POTENTIAL IMPURITY OF PF-06651600	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.7	[redacted]GR189	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF *不純物Q, A POTENTIAL IMPURITY OF PF-06651600	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.8	[redacted]GR190	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF *不純物R, A POTENTIAL IMPURITY OF PF-06651600	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.9	[redacted]GR191	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF *不純物S, A POTENTIAL IMPURITY OF PF-06651600	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.10	[redacted]GR192	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF *不純物T, A POTENTIAL IMPURITY OF PF-06651600	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.11	[redacted]GR280	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF GEOMETRIC ISOMER MIXTURE *不純物U , POTENTIAL IMPURITIES OF PF-06651600	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.12	20232598	Evaluation of the Mutagenic Activity of *不純物C in the *Salmonella typhimurium* Reverse Mutation Assay and the *Escherichia coli* Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], オランダ	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.13	20232562	Evaluation of the Mutagenic Activity of *不純物V in the *Salmonella typhimurium* Reverse Mutation Assay and the *Escherichia coli* Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], オランダ	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.14	[redacted]GR240	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF *不純物A, A POTENTIAL IMPURITY OF PF-06651600	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.15	8413430 ([redacted]GR371)	13-Week Oral Gavage Impurity Qualification Study of PF-06651600 in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7　その他の試験									
4.2.3.7.7.1	20075773 ([redacted]MA032)	A 3-Day Dose Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral Gavage Administration of PF-06651600 on Eyes and Skin in Pigmented Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.3　参考文献									
		該当なし							
第5部　　臨床試験報告書									
5.2　全臨床試験一覧表									
	—	全臨床試験一覧表	ファイザー社	—	—	—	—	—	—
5.3　試験報告書及び関連情報									
5.3.1　生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
5.3.1.1.1	B7981003	A Phase 1, Open Label, Single-Dose 3-Way Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of a Solid Dose Formulation of PF-06651600 Under Fasting Conditions and the Effect of a High Fat Meal on the Bioavailability of the Solid Dosage Formulation of PF-06651600 in Healthy Subjects	ファイザー社	2016年2月15日 ～2016年5月25日	ベルギー	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
5.3.1.2.1	B7981022	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Cross-Over, Single Dose Study to Estimate the Relative Bioavailability of Candidate Capsule Formulations of PF-06651600 Relative to Tablets in Healthy Participants	ファイザー社	2019年7月15日 ～2019年10月11日	ベルギー	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.2.2	B7981029	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Cross-Over, Single-Dose Study to Evaluate the Bioequivalence of Candidate Capsule Formulations of PF-06651600 to Tablets and Estimate the Effect of High-Fat Meal on Bioavailability in Healthy Participants	ファイザー社	2020年9月28日 ～2021年7月19日	米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.1.2.3	B7981030	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Cross-Over, Single Dose Study to Estimate the Relative Bioavailability of Pediatric Ritlecitinib (PF-06651600) Capsules and Spray Congealed Beads Relative to Adult Capsules in Healthy Adult Participants	ファイザー社	2021年9月10日 ～2021年11月19日	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.3　*In Vitro - In Vivo* の関連を検討した試験報告書									

＊新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考資料の別	電子データの提出有無
		該当なし							
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4.1	B7989001	THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-06651600 IN K_2EDTA HUMAN PLASMA	[redacted]	2014年12月3日～2016年5月5日	英国	外国	社内資料	参考	無
	B7989001	THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-06651600 IN K_2EDTA HUMAN PLASMA (Addendum 1)	[redacted]	2018年1月26日	英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.2	B7989002	THE VALIDATION OF AN HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-06651600 IN HUMAN URINE	[redacted]	2015年1月13日～2016年6月10日	英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.3	B7989003	THE VALIDATION OF A HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-06651600 IN K_2EDTA HUMAN PLASMA	[redacted], Shanghai	2017年1月6日～2018年9月26日	中国	外国	社内資料	参考	無
	B7989003	THE VALIDATION OF A HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-06651600 IN K_2EDTA HUMAN PLASMA (Addendum 1)	[redacted], Shanghai	2020年1月14日	中国	外国	社内資料	参考	無
	B7989003	THE VALIDATION OF A HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-06651600 IN K_2EDTA HUMAN PLASMA ADDENDUM NO. 2	[redacted], Shanghai	2022年5月19日	中国	外国	社内資料	参考	無
	B7989003	THE VALIDATION OF A HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-06651600 IN K_2EDTA HUMAN PLASMA ADDENDUM 3	[redacted], Shanghai	2022年5月20日	中国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.4	B7989004	VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF ETHINYL ESTRADIOL AND LEVONORGESTREL IN HUMAN PLASMA BY HPLC WITH MS/MS DETECTION	[redacted] (Shanghai)	2010年12月15日	中国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.5	B7989005	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF EFAVIRENZ (20 to 4000 ng/mL) IN HUMAN EDTA K_2 PLASMA	[redacted]	2017月6月21日	カナダ	外国	社内資料	参考	無
	B7989005	THE LC/MS/MS QUANTITATION OF EFAVIRENZ IN HUMAN PLASMA BETWEEN 20.0 AND 4000 ng/mL (Addendum 1)	[redacted], Princeton	2019年4月18日	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.6	B7989006	THE VALIDATION OF A HPLC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF PF-06651600 IN K_2EDTA HUMAN PLASMA	[redacted], Shanghai	2022年5月13日	中国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.7	B7989007	THE QUALIFICATION OF A UPLC+AMS METHOD FOR THE DETERMINATION OF 14C-PF-06651600 IN K_2EDTA HUMAN PLASMA	[redacted]	2019年5月14日～2020年1月9日	オランダ	外国	社内資料	参考	無
	B7989007	THE QUALIFICATION OF A UPLC+AMS METHOD FOR THE DETERMINATION OF 14C-PF-06651600 IN K_2EDTA HUMAN PLASMA (Amendment 1)	[redacted]	2021年9月21日	オランダ	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.8	B7989008	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION FOR THE DETERMINATION OF SUMATRIPTAN (100 to 150000 pg/mL) IN HUMAN EDTA K_3 PLASMA	[redacted], Québec	2020年9月9日	カナダ	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.9	B7989010	VALIDATION OF AN ANALYTICAL METHOD FOR THE DETERMINATION OF CAFFEINE AND PARAXANTHINE IN HUMAN PLASMA USING PROTEIN PRECIPITATION AND LIQUID CHROMATOGRAPHY WITH TANDEM MASS SPECTROMETRIC DETECTION	[redacted]	2004年3月31日	英国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.10	B7989011	METHOD VALIDATION FOR THE QUANTITATION OF TOLBUTAMIDE AND 4-HYDROXYTOLBUTAMIDE IN HUMAN PLASMA BY TURBO ION SPRAY LC/MS/MS	[redacted]	2015年10月30日	米国	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考資料の別	電子データの提出有無
5.3.1.4.11	B7458004	THE VALIDATION OF AN ELISA FOR THE DETERMINATION OF IP-10 IN HUMAN SERUM	[redacted]	2015年9月16日～2016年3月17日	米国	外国	社内資料	参考	無
	B7458004	THE VALIDATION OF AN ELISA FOR THE DETERMINATION OF IP-10 IN HUMAN SERUM (Amendment 1)	[redacted]	2016年7月22日	米国	外国	社内資料	参考	無
	B7458004	THE VALIDATION OF AN ELISA FOR THE DETERMINATION OF IP-10 IN HUMAN SERUM (Addendum 1)	[redacted]	2017年8月17日	米国	外国	社内資料	参考	無
	B7458004	THE VALIDATION OF AN ELISA FOR THE DETERMINATION OF IP-10 IN HUMAN SERUM (Addendum 2)	[redacted]	2018年4月20日	米国	外国	社内資料	参考	無
	B7458004	THE VALIDATION OF AN ELISA FOR THE DETERMINATION OF IP-10 IN HUMAN SERUM (Addendum 3)	[redacted]	2019年7月10日	米国	外国	社内資料	参考	無
	B7458004	THE VALIDATION OF AN ELISA FOR THE DETERMINATION OF IP-10 IN HUMAN SERUM (Addendum 4)	[redacted]	2019年10月17日	米国	外国	社内資料	参考	無
	B7458004	THE VALIDATION OF AN ELISA FOR THE DETERMINATION OF IP-10 IN HUMAN SERUM (Addendum 5)	[redacted]	2020年12月2日	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.12	B7459006	THE LC/MS/MS QUANTITATION OF MIDAZOLAM IN HUMAN PLASMA BETWEEN 0.0500 and 50.0 ng/mL	[redacted]	2018年8月17日	米国	外国	社内資料	参考	無
	B7459006	STABILITY AND INTERFERENCE REPORT - LONG-TERM FREEZER STABILITY AND INTERFERENCE SCREEN TESTING OF MIDAZOLAM IN HUMAN PLASMA SAMPLES (Addendum 1)	[redacted]	2019年1月14日	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.13	B7459010	VALIDATION OF AN ULTRA PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION FOR THE DETERMINATION OF ROSUVASTATIN (20 to 25000 pg/mL) IN HUMAN EDTA K_2 PLASMA	[redacted], Québec	2020年7月28日	カナダ	外国	社内資料	参考	無
	B7459010	INTERFERENCE ASSESSMENT REPORT -THE VALIDATION OF AN ULTRA PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF ROSUVASTATIN IN HUMAN K_2EDTA PLASMA (Addendum 1)	[redacted], Québec	2019年3月12日～2019年5月17日	カナダ	外国	社内資料	参考	無
	B7459010	INTERFERENCE ASSESSMENT REPORT -THE VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF ROSUVASTATIN IN HUMAN K_2EDTA PLASMA (Addendum 2)	[redacted], Québec	2019年11月21日～2020年3月19日	カナダ	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.14	B7459011	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTOIN FOR THE DETERMINATION OF ROSUVASTATIN (5 to 2000 ng/mL) IN HUMAN URINE	[redacted], Québec	2020年9月22日	カナダ	外国	社内資料	参考	無
	B7459011	INTERFERENCE ASSESSMENT REPORT - THE VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF ROSUVASTATIN IN HUMAN URINE (Addendum 1)	[redacted], Québec	2019年3月18日～2019年5月17日	カナダ	外国	社内資料	参考	無
	B7459011	INTERFERENCE ASSESSMENT REPORT - THE VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF ROSUVASTATIN IN HUMAN URINE (Addendum 2)	[redacted], Québec	2019年11月21日～2020年3月19日	カナダ	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.15	C2548001	THE VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY METHOD FOR THE DETERMINATION OF N1-METHYLNICOTINAMIDE (NMN) IN HUMAN DIPOTASSIUM EDTA PLASMA	[redacted]	2017年9月14日～2017年11月16日	米国	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考資料の別	電子データの提出有無
	C2548001	THE VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY METHOD FOR THE DETERMINATION OF N1-METHYLNICOTINAMIDE (NMN) IN HUMAN DIPOTASSIUM EDTA PLASMA (Addendum 1)	[redacted]	2018年7月25日	米国	外国	社内資料	参考	無
	C2548001	THE VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY METHOD FOR THE DETERMINATION OF N1-METHYLNICOTINAMIDE (NMN) IN HUMAN DIPOTASSIUM EDTA PLASMA (Addendum 2)	[redacted]	2019年5月7日	米国	外国	社内資料	参考	無
	C2548001	THE VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY METHOD FOR THE DETERMINATION OF N1-METHYLNICOTINAMIDE (NMN) IN HUMAN DIPOTASSIUM EDTA PLASMA (Addendum 3)	[redacted]	2019年6月4日	米国	外国	社内資料	参考	無
	C2548001	THE VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY METHOD FOR THE DETERMINATION OF N1-METHYLNICOTINAMIDE (NMN) IN HUMAN DIPOTASSIUM EDTA PLASMA (Addendum 4)	[redacted]	2020年7月2日	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.16	C2548002	THE VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY METHOD FOR THE DETERMINATION OF N1-METHYLNICOTINAMIDE (NMN) IN HUMAN URINE	[redacted]	2017年10月2日～2018年1月4日	米国	外国	社内資料	参考	無
	C2548002	THE VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY METHOD FOR THE DETERMINATION OF N1-METHYLNICOTINAMIDE IN HUMAN URINE (Addendum 1, Amendment 1, Addendum 2)	[redacted]	Addendum 1:2018年7月25日 Amendment 1:2018年7月31日 Addendum 2:2019年5月7日	米国	外国	社内資料	参考	無
	C2548002	THE VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY METHOD FOR THE DETERMINATION OF N1-METHYLNICOTINAMIDE (NMN) IN HUMAN URINE (Addendum 3)	[redacted]	2019年6月4日	米国	外国	社内資料	参考	無
	C2548002	THE VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY METHOD FOR THE DETERMINATION OF N1-METHYLNICOTINAMIDE (NMN) IN HUMAN URINE (Addendum 4)	[redacted]	2019年7月31日	米国	外国	社内資料	参考	無
	C2548002	THE VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY METHOD FOR THE DETERMINATION OF N1-METHYLNICOTINAMIDE (NMN) IN HUMAN URINE (Addendum 5)	[redacted]	2020年7月2日	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書									
		該当なし							
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
5.3.2.2.1	B7981017	A Phase 1, Randomized, Open Label, 2-Way Crossover Study to Estimate the Effect of Multiple Dose PF-06651600 on the Pharmacokinetics of Single Dose Midazolam and Efavirenz in Healthy Participants	ファイザー社	2018年12月07日 ～2019年2月21日	米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.2.2.2	B7981018	A Phase 1, Randomized, Open Label, 2-Way Crossover Study to Estimate the Effect of Multiple-Dose PF-06651600 on the Pharmacokinetics of Single-Dose Oral Contraceptive Steroids in Healthy Female Subjects	ファイザー社	2018年9月21日 ～2018年11月23日	米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.2.2.3	B7981023	A Phase 1, Open-Label, Fixed Sequence 2-Period Study to Investigate the Effect of Multiple Doses of Itraconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of PF-06651600 in Healthy Participants	ファイザー社	2019年2月21日 ～2019年6月4日	ベルギー	外国	社内資料	参考	有
5.3.2.2.4	B7981024	A Phase 1, 2-Period Fixed Sequence, Multiple-Dose, Open-Label Study to Estimate the Effect of PF-06651600 on Rosuvastatin Pharmacokinetics in Healthy Participants	ファイザー社	2019年9月26日 ～2020年1月15日	ベルギー	外国	社内資料	参考	有
5.3.2.2.5	B7981025	A Phase 1, Fixed-Sequence, Open Label Study to Evaluate the Effect of PF-06651600 on Pharmacokinetics of Single Dose Sumatriptan in Healthy Participants	ファイザー社	2020年6月15日 ～2020年8月10日	米国	外国	社内資料	参考	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考資料の別	電子データの提出有無
5.3.2.2.6	B7981026	Phase 1, Open-Label, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effect of Repeat-Dose Rifampin on the Pharmacokinetics of PF-06651600 in Healthy Participants	ファイザー社	2020年6月25日 ～2020年9月10日	ベルギー	外国	社内資料	参考	有
5.3.2.2.7	B7981035	A Phase 1, Randomized, Open Label, 2-Way Crossover Study to Demonstrate a Lack of an Effect of Multiple Dose PF-06651600 on the Pharmacokinetics of Single Dose Oral Contraceptive Steroids in Healthy Female Participants	ファイザー社	2019年8月9日 ～2019年10月16日	米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.2.2.8	B7981054	A Phase 1, 2-Period, Fixed-Sequence, Multiple-Dose, Open-Label Study to Estimate the Effects of Ritlecitinib (PF-06651600) on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Caffeine in Healthy Participants	ファイザー社	2020年12月18日 ～2021年3月5日	米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.2.2.9	B7981069	Phase 1, Open-Label, Fixed-Sequence, 2-Period Study to Estimate the Effect of Multiple-Dose Ritlecitinib (PF-06651600) on the Pharmacokinetics of Single-Dose Tolbutamide in Healthy Participants	ファイザー社	2021年11月2日 ～2022年1月10日	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.2.2.10	B7921028	A Phase 1, Open Label, Fixed Sequence Study to Evaluate the Steady State Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Between PF-06650833 and PF-06651600 in Healthy Adult Participants	ファイザー社	2019年2月7日 ～2019年4月29日	米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
		該当なし							
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.1.1	B7981001	A Phase 1, Randomized, Double Blind, Third-Party Open, Placebo-Controlled, Single and Multiple Dose Escalation, Parallel Group Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of PF-06651600 in Healthy Subjects.	ファイザー社	2014年12月14日 ～2016年4月7日	ベルギー	外国	社内資料	評価	有
5.3.3.1.2	B7981008	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Third-Party Open, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics After Multiple Oral Doses of PF-06651600 in Healthy Japanese Subjects	ファイザー社	2017年8月30日 ～2017年11月22日	ベルギー	外国	社内資料	評価	有
5.3.3.1.3	B7981011	A Phase 1, Open-Label, Non-Randomized, 2-Period, Fixed Sequence Study to Investigate the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of ^{14}C-PF-06651600 and to Assess the Absolute Bioavailability and Fraction Absorbed of PF-06651600 in Healthy Male Participants Using a ^{14}C-Microtracer Approach	ファイザー社	2019年4月23日 ～2019年7月5日	オランダ	外国	社内資料	参考	無
5.3.3.1.4	B7981036	A Single Center, Open Label, Single Arm Study to Investigate the Repeated Dose (for 10 Days) Pharmacokinetics After Oral Administration of 200 mg PF-06651600 in Chinese Healthy Adult Participants	ファイザー社	2020年10月15日 ～2020年11月19日	中国	外国	社内資料	参考	無
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
		該当なし							
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.3.1	B7981016	A Phase 1, Non-Randomized, Open-Label, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of PF-06651600 in Subjects With Hepatic Impairment and in Healthy Subjects With Normal Hepatic Function	ファイザー社	2019年7月19日 ～2020年3月5日	米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.3.2	B7981020	A Phase 1, Non-Randomized, Open Label, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of PF-06651600 in Participants with Renal Impairment and in Healthy Participants with Normal Renal Function.	ファイザー社	2019年8月19日 ～2020年3月31日	米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.4.1	PF-06651600_[redacted]_032218	SIMCYP® PREDICTION OF CLINICAL DRUG-DRUG INTERACTIONS OF RITLECITINIB (PF-06651600) AS PERPETRATOR	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer (Groton), 米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5.1	PMAR-EQDD-B798d-PrePOC-859	Early clinical development population pharmacokinetic analysis of JAK3 (PF-06651600)	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.5.2	PMAR-EQDD-B798h-Proof of Concept-1091	Population Pharmacokinetic Modeling of Ritlecitinib in Healthy Volunteers, and Patients with Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis, Moderate-to-Severe Alopecia Areata, Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis, or Active Non-Segmental Vitiligo	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考資料の別	電子データの提出有無
5.3.3.5.3	PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157	Population Pharmacokinetic Modeling of Ritlecitinib in Healthy Volunteers, Participants with Severe Renal Impairment, and Patients with Alopecia Areata	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.5.4	PMAR-EQDD-B798d-Other-1128	Proof-of-Concept and Application of in silico Healthy Volunteer Cohorts in Analysis of B7981020 Renal Impairment Study	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.5.5	PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158	Longitudinal exposure-response analysis of absolute SALT score for ritlecitinib in patients with alopecia areata	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.5.6	PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158-Addendum	Addendum to longitudinal exposure-response analysis of absolute SALT score for ritlecitinib in patients with alopecia areata	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.5.7	PMAR-EQDD-B798d-Other-1163	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Lymphocyte Time Course and Exploration of Platelets and Lymphocyte Subtypes in Patients with Alopecia Areata Following Administration of Ritlecitinib (PF-06651600)	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.5.8	PMAR-EQDD-B798d-DP4-1306-Amendment-1	Exposure-Response Analysis for the Incidence of Adverse Events(Infections, Herpes Zoster Infections, and Rash) Following the Administration of Ritlecitinib in Healthy Participants, Patients with Alopecia Areata, and Patients with Active Non-Segmental Vitiligo	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.5.9	PMAR-EQDD-B798d-Regulatory Response-1087	Concentration-QT Analysis for PF-06651600 Effect on QT Intervals in Healthy Volunteers	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.5.10	PMAR-EQDD-B798d-Other-1220	Pharmacokinetics of Ritlecitinib in Participants with Renal Impairment	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考	無
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.1.1	B7981045	An Open Label, Phase 1, Two-arm Study to Assess Target Occupancy and Functional Inhibition of JAK3 and TEC Kinases by Single Doses of Ritlecitinib in Healthy Adult Participants	ファイザー社	2021年10月22日 ～2022年1月14日	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
		該当なし							
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1.1	B7931005	A Phase 2a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety Profile of PF-06651600 and PF-06700841 in Subjects With Moderate to Severe Alopecia Areata With a Single-Blind Extension Period and a Cross-Over Open Label Extension Period	ファイザー社	2016年12月15日～2019年5月15日	オーストラリア，カナダ，米国	外国	社内資料	評価	有
	B7931005	B7931005試験関連資料	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	評価	有
5.3.5.1.2	B7981015	A Phase 2b/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Investigate the Efficacy and Safety of PF-06651600 in Adult and Adolescent Alopecia Areata (AA) Subjects With 50% or Greater Scalp Hair Loss	ファイザー社	2018 年 12 月 3 日～2021 年 6 月 24 日	アルゼンチン，オーストラリア，カナダ，チリ，中国，コロンビア，チェコ共和国，ドイツ，ハンガリー，日本，大韓民国，メキシコ，ポーランド，ロシア連邦，スペイン，台湾，英国，米国	国内・外国	社内資料	評価	有
	B7981015	日本人部分集団解析　図表	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	評価	有
	B7981015	B7981015試験関連資料	ファイザー社	—	—	国内・外国	社内資料	評価	有
5.3.5.1.3	B7981037	A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Investigating the Safety of Ritlecitinib (PF-06651600) in Adult Participants with Alopecia Areata	ファイザー社	2020年9 月15 日～2022年1月4（主要評価終了日）	オーストラリア，カナダ，ポーランド，米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.2　非対照試験報告書									
5.3.5.2.1	B7981032	A Phase 3 Open-Label, Multi-Center, Long-Term Study Investigating the Safety and Efficacy of PF-06651600 in Adult and Adolescent Participants with Alopecia Areata	ファイザー社	2019年7月18日～2022年2月28日（データカットオフ）	アルゼンチン，オーストラリア，カナダ，チリ，中国，コロンビア，チェコ共和国，ドイツ，日本，大韓民国，メキシコ，ポーランド，ロシア連邦，スペイン，台湾，英国，米国	国内・外国	社内資料	評価	有
	B7981032	日本人部分集団解析　図表	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書									
	—	有効性併合解析	ファイザー社	—	—	国内・外国	社内資料	—	有
	—	有効性併合解析（日本人集団）	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	—	無
	—	Narratives of Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events	ファイザー社	—	—	国内・外国	社内資料	—	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考資料の別	電子データの提出有無
	—	Epidemiology Literature Review of Select Adverse Events Among Patients with Alopecia Areata	ファイザー社			外国	社内資料	—	無
	—	安全性併合解析（第2相以降）	ファイザー社	—	—	国内・外国	社内資料	—	有
	—	安全性併合解析（第2相以降，日本人集団）	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	—	無
	—	Review of Neurological Events of Interest Among Patients with Alopecia Areata	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	—	無
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書									
5.3.5.4.1	B7981048	Patient Preferences for Alopecia Areata Treatments: A Discrete Choice Experiment	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，英国，フランス，ドイツ，イタリア，スペイン	外国	社内資料	—	無
5.3.5.4.2	B7981049	Real World Data Cohorts of Patients with Hospital-treated Alopecia Areata (AA) to Characterize the Patient Population and Contextualize Safety Events within the Ritlecitinib AA Clinical Development Program	ファイザー社	19[redacted]年～20[redacted]年 （データ抽出期間）	デンマーク	外国	社内資料	—	無
5.3.5.4.3	B7981051	Epidemiology and Risk Characterization of Alopecia Areata via External Patient Cohorts Within a US Administrative Database	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]0月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （データ抽出期間）	米国	外国	社内資料	—	無
5.3.5.4.4	B7981072	Patient Preferences for Alopecia Areata Treatments: A Discrete Choice Experiment With Adolescents	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]0月[redacted]3日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，英国，ドイツ，イタリア，スペイン	外国	社内資料	—	無
5.3.5.4.5	—	Summary of Pfizer SAEfetyWorks Analysis Methods and Results	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （データ抽出期間）	英国，米国	外国	社内資料	—	無
5.3.5.4.6	B7981005	A Phase 2b, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group, Dose Ranging Study of Oral PF-06651600 and PF-06700841 as Induction and Chronic Therapy in Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis	ファイザー社	2017年2月3日～2021年5月10日	オーストリア，ブルガリア，チェコ共和国，デンマーク，グルジア，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，大韓民国，ポーランド，ルーマニア，ロシア連邦，セルビア，スロバキア，スペイン，トルコ，ウクライナ，米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.4.7	B7981019	A Phase 2b Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety Profile of PF-06651600 with a Partially Blinded Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of PF-06651600 and PF-06700841 in Subjects with Active Non-Segmental Vitiligo	ファイザー社	2018年11月26日～2021年2月5日	オーストラリア，ベルギー，カナダ，ドイツ，イタリア，日本，大韓民国，スペイン，台湾，米国	国内・外国	社内資料	参考	無
5.3.5.4.8	B7981006	A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy and Safety Profile of PF-06651600 in Subjects With Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis With an Inadequate Response to Methotrexate	ファイザー社	2016年12月20日～2017年12月12日	ブルガリア，チェコ共和国，グルジア，ドイツ，ハンガリー，ポーランド，セルビア，スロバキア，米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.4.9	B7921023	A 24-week Randomized, Double-blind, Parallel Group, Active Comparator, Multicenter Study To Assess The Efficacy And Safety Of PF-06650833, PF-06651600, And Tofacitinib Alone And In Combination In Participants With Moderately-severely Active Rheumatoid Arthritis With An Inadequate Response To Methotrexate	ファイザー社	2020年7月29日～2022年2月7日 （治験総括報告書作成中）	ブルガリア，カナダ，チリ，チェコ共和国，ジョージア，ハンガリー，ポーランド，スロバキア，スペイン，ウクライナ	外国	社内資料	参考	無
	B7921023	B7921023試験関連資料	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.4.10	B7981007	A Phase 2a, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral PF-06651600 and PF-06700841 as Induction and Open Label Extension Treatment in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease	ファイザー社	2018年2月2日～継続中	オーストラリア，オーストリア，ベラルーシ，ベルギー，ボスニア・ヘルツェゴビナ，カナダ，クロアチア，チェコ共和国，グルジア，ドイツ，ハンガリー，イタリア，レバノン，ポーランド，韓国，ロシア連邦，サウジアラビア，セルビア，スロバキア，南アフリカ，スペイン，スイス，チュニジア，トルコ，ウクライナ，アラブ首長国連邦，米国	外国	社内資料	参考	無
	B7981007	B7981007試験関連資料	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考	無
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書									
		該当なし		—	—				
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	B7931005, B7981015, B7981032	有害事象一覧表	ファイザー社			外国	社内資料		
5.3.7.2	B7931005, B7981015, B7981032	重篤な有害事象一覧表	ファイザー社			外国	社内資料		
5.3.7.3	B7931005, B7981015, B7981032	臨床検査値異常変動症例一覧表	ファイザー社			外国	社内資料		
5.4　参考文献									
5.4.1	—	Discovery of a JAK3-Selective Inhibitor: Functional Differentiation of JAK3-Selective Inhibition over pan-JAK or JAK1-Selective Inhibition.	Telliez JB, Dowty ME, Wang L, et al.	—	—	外国	ACS Chem Biol	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考資料の別	電子データの提出有無
5.4.2	—	PF-06651600, a Dual JAK3/TEC Family Kinase Inhibitor.	Xu H, Jesson MI, Seneviratne UI, et al.	—	—	外国	ACS Chem Biol	参考	—
5.4.3	—	Alopecia areata.	Gilhar A, Etzioni A, Paus R	—	—	外国	N Engl J Med	参考	—
5.4.4	—	日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン2017年版.	坪井 良治，板見 智，眞鍋 求，他.	—	—	国内	日皮会誌	参考	—
5.4.5	—	男性型および女性型脱毛症診療ガイドライン2017年版.	眞鍋 求, 坪井 良治, 板見 智，他.	—	—	国内	日皮会誌	参考	—
5.4.6	—	Review of treatment for alopecia totalis and alopecia universalis.	Kassira S, Korta D, Chapman L, et al.	—	—	外国	Int J Dermatol	参考	—
5.4.7	—	Alopecia Areata: Review of Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis, and New Treatment Options.	Darwin E, Hirt PA, Fertig R, et al.	—	—	外国	Int J Trichology	参考	—
5.4.8	—	British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012.	Messenger A, McKillop J, Farrant P, et al.	—	—	外国	Br J Dermatol	参考	—
5.4.9	—	Alopecia areata.	Pratt CH, King LE, Jr., Messenger AG, et al.	—	—	外国	Nat Rev Dis Primers	参考	—
5.4.10	—	Long-Term Prognosis of Alopecia Totalis and Alopecia Universalis: A Longitudinal Study with More than 10 Years of Follow-Up: Better than Reported.	Jang YH, Hong NS, Moon SY, et al.	—	—	外国	Dermatology	参考	—
5.4.11	—	Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients.	Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M.	—	—	外国	J Am Acad Dermatol	参考	—
5.4.12	—	Blockade of IL-7 signaling suppresses inflammatory responses and reverses alopecia areata in C3H/HeJ mice.	Dai Z, Wang EHC, Petukhova L, et al.	—	—	外国	Sci Adv	参考	—
5.4.13	—	Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition.	Xing L, Dai Z, Jabbari A, et al.	—	—	外国	Nat Med	参考	—
5.4.14	—	Alopecia areata profiling shows TH1, TH2, and IL-23 cytokine activation without parallel TH17/TH22 skewing.	Suárez-Fariñas M, Ungar B, Noda S, et al.	—	—	外国	J Allergy Clin Immunol	参考	—
5.4.15	—	Tec kinases Itk and Rlk are required for CD8+ T cell responses to virus infection independent of their role in CD4+ T cell help.	Atherly L, Brehm M, Welsh R, et al.	—	—	外国	J Immunol	参考	—
5.4.16	—	Tyrosine kinase Btk is required for NK cell activation.	Bao Y, Zheng J, Han C, et al.	—	—	外国	J Biol Chem	参考	—
5.4.17	—	Peripheral expression of Jak3 is required to maintain T lymphocyte function.	Thomis D, Berg L.	—	—	外国	J Exp Med	参考	—
5.4.18	—	Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis.	Craiglow BG, King BA.	—	—	外国	J Invest Dermatol	参考	—
5.4.19	—	Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA).	Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, et al.	—	—	外国	J Am Acad Dermatol	参考	—
5.4.20	—	Reversal of Alopecia Areata Following Treatment With the JAK1/2 Inhibitor Baricitinib.	Jabbari A, Dai Z, Xing L, et al.	—	—	外国	EBioMedicine	参考	—
5.4.21	—	Inhibiting Janus kinases to treat alopecia areata.	Divito SJ, Kupper TS.	—	—	外国	Nat Med	参考	—
5.4.22	—	Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States.	Huang KP, Mullangi S, Guo Y, et al.	—	—	外国	JAMA Dermatol	参考	—
5.4.23	—	Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review.	Villasante Fricke AC, Miteva M.	—	—	外国	Clin Cosmet Investig Dermatol	参考	—
5.4.24	—	Psychosomatic factors in first-onset alopecia areata.	Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS, et al.	—	—	外国	Psychosomatics	参考	—
5.4.25	—	Development of the Scalp Hair Assessment PRO measure for alopecia areata.	Wyrwich KW, Kitchen H, Knight S, et al.	—	—	外国	Br J Dermatol	参考	—
5.4.26	—	Current treatment strategies in pediatric alopecia areata.	Wang E, Lee JS, Tang M.	—	—	外国	Indian J Dermatol	参考	—
5.4.27	—	Support groups for children and their families in pediatric dermatology.	Goh C, Lane AT, Bruckner AL.	—	—	外国	Pediatr Dermatol	参考	—
5.4.28	—	Bullying and Quality of Life in Pediatric Alopecia Areata.	Christensen T, Yang JS, Castelo-Soccio L.	—	—	外国	Skin Appendage Disord	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考資料の別	電子データの提出有無
5.4.29	—	Health-related quality of life in patients with alopecia areata: Results of a Japanese survey with norm-based comparisons.	Ito T, Kamei K, Yuasa A, et al.	—	—	外国	J Dermatol	参考	—
5.4.30	—	Prevalence of psychological disorders in patients with alopecia areata in comparison with normal subjects.	Aghaei S, Saki N, Daneshmand E, et al.	—	—	外国	ISRN Dermatol	参考	—
5.4.31	—	Psychiatric symptomatology and health-related quality of life in children and adolescents with alopecia areata.	Bilgic O, Bilgic A, Bahali K, et al.	—	—	外国	J Eur Acad Dermatol Venereol	参考	—
5.4.32	—	Big Data Reveal Insights into Alopecia Areata Comorbidities.	Lim CP, Severin RK, Petukhova L.	—	—	外国	J Investig Dermatol Symp Proc	参考	—
5.4.33	—	Living with alopecia areata: an online qualitative survey study.	Davey L, Clarke V, Jenkinson E.	—	—	外国	Br J Dermatol	参考	—
5.4.34	—	Development of the Alopecia Areata Patient Priority Outcomes Instrument: A Qualitative Study.	Winnette R, Martin S, Harris N, et al.	—	—	外国	Dermatol Ther (Heidelb)	参考	—
5.4.35	—	A Large Cross-Sectional Survey Study of the Prevalence of Alopecia Areata in the United States.	Benigno M, Anastassopoulos KP, Mostaghimi A, et al.	—	—	外国	Clin Cosmet Investig Dermatol	参考	—
5.4.36	—	Prevalence of dermatological disorders in Japan: a nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study.	Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, et al.	—	—	外国	J Dermatol	参考	—
5.4.37	—	Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the << OBJECTIFS PEAU >> study.	Richard MA, Corgibet F, Beylot-Barry M, et al.	—	—	外国	J Eur Acad Dermatol Venereol	参考	—
5.4.38	—	Canadian Burden of Skin Disease From 1990 to 2017: Results From the Global Burden of Disease 2017 Study [Formula: see text].	Bridgman AC, Fitzmaurice C, Dellavalle RP, et al.	—	—	外国	J Cutan Med Surg	参考	—
5.4.39	—	Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009.	Mirzoyev S, Schrum A, Davis M, et al.	—	—	外国	J Invest Dermatol	参考	—
5.4.40	—	Prevalence, comorbidities, and treatment patterns of Japanese patients with alopecia areata: a descriptive study using JMDC claims database.	Kawasaki E, Hirose T, Ohyama M.	—	—	外国	The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology	参考	—
5.4.41	—	Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history.	Goh C, Finkel M, Christos PJ, et al.	—	—	外国	J Eur Acad Dermatol Venereol	参考	—
5.4.42	—	The pattern and profile of alopecia areata in Singapore--a study of 219 Asians.	Tan E, Tay YK, Goh CL, et al.	—	—	外国	Int J Dermatol	参考	—
5.4.43	—	Evaluation of Patients with Alopecia.	Orasan M, Coneac A, Roman I.	—	—	外国	Alopecia	参考	—
5.4.44	—	Alopecia areata update.	Hordinsky M, Junqueira A.	—	—	外国	Semin Cutan Med Surg	参考	—
5.4.45	—	Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis.	Strazzulla L, Wang E, Avila L, et al.	—	—	外国	J Am Acad Dermatol	参考	—
5.4.46	—	Alopecia areata update.	Alkhalifah A.	—	—	外国	Dermatol Clin	参考	—
5.4.47	—	Alopecia areata severity index (AASI): A reliable scoring system to assess the severity of alopecia areata on face and scalp-a pilot study.	Majid I, Sameem F, Sultan J, et al.	—	—	外国	J Cosmet Dermatol	参考	—
5.4.48	—	Alopecia areata investigational assessment guidelines--Part II. National Alopecia Areata Foundation.	Olsen E, Hordinsky M, Price V, et al.	—	—	外国	J Am Acad Dermatol	参考	—
5.4.49	—	Alopecia Areata Progression Index, a Scoring System for Evaluating Overall Hair Loss Activity in Alopecia Areata Patients with Pigmented Hair: A Development and Reliability Assessment.	Jang YH, Moon SY, Lee WJ, et al.	—	—	外国	Dermatology	参考	—
5.4.50	—	Development of the alopecia areata scale for clinical use: Results of an academic-industry collaborative effort.	King BA, Mesinkovska NA, Craiglow B, et al.	—	—	外国	J Am Acad Dermatol	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考資料の別	電子データの提出有無
5.4.51	—	A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitors ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: 24-week results.	King B, Guttman-Yassky E, Peeva E, et al.	—	—	外国	J Am Acad Dermatol	参考	—
5.4.52	—	Phase 2a randomized clinical trial of dupilumab (anti-IL-4Rα) for alopecia areata patients.	Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Bares J, et al.	—	—	外国	Allergy	参考	—
5.4.53	—	Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata: Phase 2 results from a randomized controlled study.	King B, Ko J, Forman S, et al.	—	—	外国	J Am Acad Dermatol	参考	—
5.4.54	—	Alopecia areata investigational assessment guidelines. National Alopecia Areata Foundation.	Olsen E, Hordinsky M, McDonald-Hull S, et al.	—	—	外国	J Am Acad Dermatol	参考	—
5.4.55	—	Alopecia areata update: part II. Treatment.	Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, et al.	—	—	外国	J Am Acad Dermatol	参考	—
5.4.56	—	Interventions for alopecia areata.	Delamere F, Sladden M, Dobbins H, et al.	—	—	外国	Cochrane Database Syst Rev	参考	—
5.4.57	—	Alopecia areata: an evidence-based treatment update.	Hordinsky M, Donati A.	—	—	外国	Am J Clin Dermatol	参考	—
5.4.58	—	Utilization of Mental Health Resources and Complementary and Alternative Therapies for Alopecia Areata: A U.S. Survey.	Hussain ST, Mostaghimi A, Barr PJ, et al.	—	—	外国	Int J Trichology	参考	—
5.4.59	—	The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study: Results of an international expert opinion on treatments for alopecia areata.	Meah N, Wall D, York K, et al.	—	—	外国	J Am Acad Dermatol	参考	—
5.4.60	—	Italian Guidelines in diagnosis and treatment of alopecia areata.	Rossi A, Muscianese M, Piraccini BM, et al.	—	—	外国	G Ital Dermatol Venereol	参考	—
5.4.61	—	Treatment of alopecia areata: An Australian expert consensus statement.	Cranwell WC, Lai VW, Photiou L, et al.	—	—	外国	Australas J Dermatol	参考	—
5.4.62	—	Consensus on the diagnosis and management of chronic leg ulcers - Brazilian Society of Dermatology.	Abbade LPF, Frade MAC, Pegas JRP, et al.	—	—	外国	An Bras Dermatol	参考	—
5.4.63	—	Advances in the management of alopecia areata.	Ito T.	—	—	外国	J Dermatol	参考	—
5.4.64	—	オルミエント®錠4 mg,オルミエント®錠2 mg添付文書（2022年6月改訂）	—	—	—	国内	—	参考	—
5.4.65	—	Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies.	Strazzulla L, Wang E, Avila L, et al.	—	—	外国	J Am Acad Dermatol	参考	—
5.4.66	—	Intralesional steroids for alopecia areata.	Kumaresan M.	—	—	外国	Int J Trichology	参考	—
5.4.67	—	Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream.	Charuwichitratana S, Wattanakrai P, Tanrattanakorn S.	—	—	外国	Arch Dermatol	参考	—
5.4.68	—	Consensus on the treatment of alopecia areata - Brazilian Society of Dermatology.	Ramos PM, Anzai A, Duque-Estrada B, et al.	—	—	外国	An Bras Dermatol	参考	—
5.4.69	—	Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata.	Kar BR, Handa S, Dogra S, et al.	—	—	外国	J Am Acad Dermatol	参考	—
5.4.70	—	Twice weekly 5 mg dexamethasone oral pulse in the treatment of extensive alopecia areata.	Sharma VK, Gupta S.	—	—	外国	J Dermatol	参考	—
5.4.71	—	The risks of systemic corticosteroid use.	Lester RS, Knowles SR, Shear NH.	—	—	外国	Dermatol Clin	参考	—
5.4.72	—	A Comparison of the Efficacy, Relapse Rate and Side Effects among Three Modalities of Systemic Corticosteroid Therapy for Alopecia Areata.	Kurosawa M, Nakagawa S, Mizuashi M, et al.	—	—	外国	Dermatology	参考	—
5.4.73	—	Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphencyprone.	Wiseman MC, Shapiro J, MacDonald N, et al.	—	—	外国	Arch Dermatol	参考	—
5.4.74	—	Alopecia areata update.	Madani S, Shapiro J.	—	—	外国	J Am Acad Dermatol	参考	—
5.4.75	—	Oral minoxidil treatment for hair loss: A review of efficacy and safety.	Randolph M, Tosti A.	—	—	外国	J Am Acad Dermatol	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考資料の別	電子データの提出有無
5.4.76	—	Low-dose oral minoxidil as treatment for non-scarring alopecia: a systematic review.	Sharma AN, Michelle L, Juhasz M, et al.	—	—	外国	Int J Dermatol	参考	—
5.4.77	—	Extensive alopecia areata. Results of treatment with 3% topical minoxidil.	Ranchoff RE, Bergfeld WF, Steck WD, et al.	—	—	外国	Cleve Clin J Med	参考	—
5.4.78	—	Early intervention with high-dose steroid pulse therapy prolongs disease-free interval of severe alopecia areata: a retrospective study.	Yang CC, Lee CT, Hsu CK, et al.	—	—	外国	Ann Dermatol	参考	—
5.4.79	—	Prognostic factors in methylprednisolone pulse therapy for alopecia areata.	Im M, Lee SS, Lee Y, et al.	—	—	外国	J Dermatol	参考	—
5.4.80	—	Clinical Efficacy of Diphenylcyclopropenone in Alopecia Areata: Retrospective Data Analysis of 50 Patients.	Chiang KS, Mesinkovska NA, Piliang MP, et al.	—	—	外国	J Investig Dermatol Symp Proc	参考	—
5.4.81	—	Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients.	Liu L, Craiglow B, Dai F, et al.	—	—	外国	J Am Acad Dermatol	参考	—
5.4.82	—	Cumulative Life Course Impairment of Alopecia Areata.	Burns LJ, Mesinkovska N, Kranz D, et al.	—	—	外国	Int J Trichology	参考	—
5.4.83	—	Alopecia Areata Treatment Patterns, Healthcare Resource Utilization, and Comorbidities in the US Population Using Insurance Claims.	Senna M, Ko J, Tosti A, et al.	—	—	外国	Adv Ther	参考	—
5.4.84	—	The burden of vitiligo: patient characteristics associated with quality of life.	Linthorst Homan MW, Spuls PI, de Korte J, et al.	—	—	外国	J Am Acad Dermatol	参考	—
5.4.85	—	Prevalence of Vitiligo Among Adults in the United States.	Gandhi K, Ezzedine K, Anastassopoulos KP, et	—	—	外国	JAMA Dermatol	参考	—
5.4.86	—	Patient characteristics and disease burden of alopecia areata in the Danish Skin Cohort.	Andersen YMF, Nymand L, DeLozier AM, et al.	—	—	外国	BMJ Open	参考	—
5.4.87	—	Vitiligo in the City of Bukavu (Democratic Republic of Congo).	Ngolo M, Yassa P, Ndayazi B.	—	—	外国	West Afr J Med	参考	—
5.4.88	—	Demographic and Clinical Features of 1,641 Patients with Alopecia Areata, Alopecia Totalis, and Alopecia Universalis: A Single-Center Retrospective Study.	Uzuncakmak TK, Engin B, Serdaroglu S, et al.	—	—	外国	Skin Appendage Disord	参考	—
5.4.89	—	K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.	—	—	—	外国	Am J Kidney Dis	参考	—
5.4.90	—	Evaluation of a New Molecular Entity as a Victim of Metabolic Drug-Drug Interactions-an Industry Perspective.	Bohnert T, Patel A, Templeton I, et al.	—	—	外国	Drug Metab Dispos	参考	—
5.4.91	—	The psychological impact of alopecia.	Hunt N, McHale S.	—	—	外国	BMJ	参考	—
5.4.92	—	World Cancer Research Fund International. (2019). Breast cancer statistics.	—	—	—	外国	—	参考	—
5.4.93	—	Incidence ratio of basal cell carcinoma to squamous cell carcinoma equalizes with age.	Chahal HS, Rieger KE, Sarin KY.	—	—	外国	J Am Acad Dermatol	参考	—
5.4.94	—	Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review.	Staff NP, Grisold A, Grisold W, et al.	—	—	外国	Ann Neurol	参考	—
5.4.95	—	Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Mechanisms and Therapeutic Avenues.	Bae EH, Greenwald MK, Schwartz AG.	—	—	外国	Neurotherapeutics	参考	—
5.4.96	—	Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment.	Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, et al.	—	—	外国	Oncol Ther	参考	—
5.4.97	—	Neuromuscular complications of cancer therapy.	Argyriou AA, Bruna J, Mantovani E, et al.	—	—	外国	Curr Opin Neurol	参考	—
5.4.98	—	Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database.	Cooper C, Dennison EM, Leufkens HG, et al.	—	—	外国	J Bone Miner Res	参考	—
5.4.99	—	Health-related quality of life in patients with psoriasis and atopic dermatitis measured with SF-36, DLQI and a subjective measure of disease activity.	Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, et al.	—	—	外国	Acta Derm Venereol	参考	—
5.4.100	—	PFDD F. (2017). Patient-Focused Drug Development (PFDD) Initiative meeting on Alopecia Areata.	—	—	—	外国	—	参考	—
5.4.101	—	Improvement in a patient-reported hair loss outcome measure, the AAPPO, in patients with alopecia areata treated with ritlecitinib: 48-week results from the ALLEGRO phase 2b/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	Sinclair R, Mesinkovska N, Mitra D, et al.	—	—	外国	American Academy of Dermatology; 25-29 Mar 2022	参考	—