TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
LIST OF FIGURES 5
略号および用語の定義一覧 6
1. 製品開発の根拠 10
1.1. 申請効能・効果 10
1.2. 申請医薬品の薬理学的分類 10
1.3. AA の疾患背景 13
1.4. AA の疾病負荷 14
1.5. AA の疫学 15
1.6. AA の臨床評価および診断 16
1.7. AA の現在の治療 17
1.8. 医療上の必要性 21
1.9. リトレシチニブの開発計画 22
1.9.1. 臨床開発プログラム 22
1.9.2. COVID-19 の影響 23
1.9.3. 本邦における開発経緯 23
1.9.3.1. 承認申請に用いる臨床データパッケージ 23
1.9.3.2. 規制当局との対面助言 29
1.9.3.3. 各種規制要件への適合性 29
1.10. 外国での承認・審査状況 30
1.11. 現時点で承認申請可能と判断した根拠 30
2. 生物薬剤学に関する概括評価 30
3. 臨床薬理に関する概括評価 31
3.1. 全般的な薬物動態および代謝 32
3.2. 薬物動態に対する内因性要因の影響 33
3.3. 薬物動態に対する外因性要因の影響 35
3.3.1. 他の医薬品または他の物質との相互作用 35
3.3.1.1. 被相互作用薬としてのリトレシチニブ 35
3.3.1.2. 相互作用薬としてのリトレシチニブ 35
3.3.2. 食事の影響 36
3.3.3. 制酸剤の影響 36

3.4. MIDD 解析 36
4. 有効性の概括評価 38
4.1. 人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性 38
4.2. 有効性の要約 39
4.3. 第 24 週時の臨床医による頭部の毛髪再生の評価 39
4.3.1. 第 24 週時の SALT≤20 達成（主要評価項目） 39
4.3.2. 第 24 週時のその他の SALT 評価項目 40
4.4. 第 24 週時の臨床医による頭部以外の毛髪再生の評価 40
4.5. 第 24 週時の患者報告による頭部の毛髪再生の評価 41
4.6. 長期有効性（第 28 週～第 48 週） 41
4.6.1. 臨床医による評価 41
4.6.2. 患者報告による評価 44
4.7. 有効性の持続（第 12 ヵ月以降） 44
4.8. 効果の持続 46
4.9. 第 6 ヵ月時および第 12 ヵ月時ノンレスポンダーでの遅発効果 46
4.10. 投与中止および再投与 46
4.10.1. 経時的曝露-反応解析 46
4.10.2. B7931005 試験の投与中止および再投与 47
4.10.3. 投与中止および再投与に関する結論 47
4.11. 部分集団の有効性 48
4.11.1. 青少年治験参加者（12 歳以上 18 歳未満）における有効性 48
4.11.2. ベースライン時に AT/AU を罹患する治験参加者における有効性 49
4.12. 日本人集団 52
5. 安全性の概括評価 52
5.1. 安全性データベースの曝露データ 54
5.2. 安全性解析対象集団の特性 54
5.3. 一般的な安全性 54
5.3.1. 比較的よく見られる有害事象 54
5.3.2. 死亡 56
5.3.3. その他の重篤な有害事象 56
5.3.4. 治験または投与中止に至った有害事象 56
5.4. 注目すべき有害事象 57

5.4.1. 重篤な感染症 57
5.4.2. 日和見感染 58
5.4.3. 帯状疱疹 58
5.4.4. 単純ヘルペス 59
5.4.5. 結核 59
5.4.6. リトレシチニブの曝露量と感染症の関連性 59
5.4.7. 悪性腫瘍 59
5.4.7.1. 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く） 59
5.4.7.2. 乳癌 60
5.4.7.3. 非黒色腫皮膚癌 60
5.4.8. 心血管関連事象 61
5.4.8.1. MACE 61
5.4.8.2. VTE（肺塞栓症および DVT） 61
5.4.8.3. ATE 62
5.4.8.4. 心房細動関連事象 62
5.4.9. 出血関連事象 62
5.4.10. 神経聴覚関連事象 62
5.4.10.1. 神経関連事象 63
5.4.10.2. 聴覚関連事象 64
5.4.11. 皮膚関連事象 65
5.5. 臨床検査値の評価 65
5.6. 青少年（12 歳以上 18 歳未満）での安全性 68
5.6.1. 青少年の成長および発達に関連する事象 69
5.7. 部分集団別の有害事象 70
5.8. 妊娠および授乳時の使用 71
5.9. 過量投与，薬物乱用，ならびに離脱症状および反跳現象 71
5.10. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 71
5.11. 市販後データ 71
5.12. 日本人集団 71
6. ベネフィットとリスクに関する結論 72
6.1. 治療の背景 72
6.1.1. 疾患または症状 72

6.1.2. 現行の治療 72
6.2. ベネフィット 72
6.3. リスク 73
6.4. ベネフィット・リスク評価 75
6.4.1. 50 mg QD 投与のベネフィット・リスク評価 75
6.4.1.1. ベネフィット・リスクに関する結論 80
6.4.2. 200/50 mg QD 投与と 50 mg QD 投与のベネフィット・リスクの比較 80
6.4.3. 30 mg QD 投与と 50 mg QD 投与のベネフィット・リスクの比較 81
6.4.4. ベネフィットおよびリスクに対する患者視点 83
6.4.4.1. 患者選好試験 83
6.4.4.2. 定量的なベネフィット・リスク評価 84
6.5. 医薬品製造販売承認申請する用法・用量および効能・効果 88
6.5.1. 用法・用量 88
6.5.2. 効能・効果 89
6.5.3. 結論 89
7. 参考文献 90

LIST OF TABLES

Table 1 本邦の承認申請に用いる第 2 相および第 3 相試験 25
Table 2. Ritlecitinib Clinical Pharmacology Studies 32
Table 3. SALT, EBA, ELA, PGI-C and P-Sat Endpoints for the 200/50 mg, 200/30 mg, 50 mg and 30 mg Dose Regimens - Study B7981015 39
Table 4. Treatment Group Nomenclature: Treatment Arms and Studies Included in Safety Pools 52
Table 5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring More Commonly in 50/50 mg (≥2% of Participants) compared with Placebo in PCPAA 55
Table 6 AA 治療に対するリトレシチニブ 50 mg QD 投与のベネフィット・リスクの要約 76
Table 7. MAR in Exchange for a 20 Percentage-Point Increase in the Probability of Achieving SALT≤20 83
Table 8. MAR in Exchange for the Increase in Benefit Achieved by Switching from 30 mg QD to 50 mg QD 85
Table 9. Benefit and Risk Rates Assumed in the Quantitative Benefit-Risk Analysis Model 87

LIST OF FIGURES

Figure 1 Projected Spectrum of Cytokine Inhibition by Ritlecitinib 11
Figure 2 Spectrum of Cytokine Inhibition and Other Cellular Readouts: (A) Ritlecitinib versus Tofacitinib. (B) Ritlecitinib versus Baricitinib and Upadacitinib 12
Figure 3 Pathophysiology of Alopecia Areata 14
Figure 4 Disease Concept Model Used in the Development of Alopecia Areata Patient Priority Outcome 15
Figure 5 Alopecia Areata Treatment Algorithm (AAD Treatment Overview) 21
Figure 6. 臨床データパッケージ 24
Figure 7. Composite Mass Balance and Elimination Model of Ritlecitinib 33
Figure 8. SALT ≤20, SALT ≤10, EBA, and ELA Response up to Week 48 – B7981015 42
Figure 9. Least-Square Mean of Change From Baseline in SALT Score up to Week 48 (FAS) (B7981015) 44
Figure 10 SALT ≤20 Response at Selected Timepoints - Line Plot – Combined Groups (All-Exposure Cohort) 45
Figure 11 Change from Baseline in SALT Scores Over Time by AA Severity - Line Plot - Combined Treatment Groups (All-Exposure Cohort) 50
Figure 12. Change from Baseline in Lymphocytes, Platelets, Hemoglobin, Neutrophils - PCPAA 68
Figure 13 Maximum acceptable combinations of 3 risks in exchange for the increase in benefits by switching from 30 mg QD to 50 mg QD for US patients (yellow surface) and Full Sample (blue surface) 86

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
AA	alopecia areata：円形脱毛症
AAD	American Academy of Dermatology：米国皮膚科学会
AAPI	Alopecia Areata Progression Index
AAPPO	Alopecia Areata Patient Priority Outcomes
AASc	Alopecia Areata Scale
ACE	AA Consensus of Experts
ADME	absorption, distribution, metabolism, elimination：吸収，分布，代謝，排泄
AEP	all exposure pool：すべてのリトレシチニブ投与の併合コホート
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT	alopecia totalis：全頭型脱毛症
ATE	arterial thrombotic event：動脈血栓関連事象
AU	alopecia universalis：汎発型脱毛症
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 hr：0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity：0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the plasma concentration-time curve over dosing interval tau：投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability：バイオアベイラビリティ
BAD	British Association of Dermatologists：英国皮膚科医協会
BAEP	brainstem auditory evoked potential：脳幹聴性誘発電位
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
BE	bioequivalence：生物学的同等性
BID	twice a day：1日2回
BMI	body mass index：肥満指数
BMX	bone marrow tyrosine kinase on chromosome X：X 染色体上の骨髄チロシンキナーゼ遺伝子
BRA	benefit-risk analysis：ベネフィット・リスク評価
BRI	Behavior Regulation Index：行動制御指数
BRIEF®2	Behavior Rating Inventory of Executive Function®, Second Edition
BTK	Bruton’s tyrosine kinase：ブルトン型チロシンキナーゼ
C_{av}	averaged plasma concentration at steady-state：定常状態時の平均血漿中濃度
CD	cluster of differentiation：分化抗原群
CD	Crohn’s disease：クローン病
CFB	change from baseline：ベースラインからの変化量
CI	confidence interval：信頼区間
CK	creatine kinase：クレアチンキナーゼ
CL_p	plasma clearance：血漿クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
CMQ	customized MedDRA query
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CQ	clnical question

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
CQTc 解析	concentration-QTc analysis：血漿中濃度-QTc 解析
CRF	case report form：症例報告書
CRI	Cognitive Regulation Index：認知制御指数
CSR	clinical study report：総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
DDI	drug-drug-interaction：薬物相互作用
DLQI	Dermatological Life Quality Index
DPC	Diagnosis Procedure Combination：診断群分類
DPCP	2,3-diphenylcyclopropenone：2,3-ジフェニルシクロプロペノン
DVT	deep-vein thrombotic event：深部静脈血栓関連事象
EBA	eyebrow assessment：眉毛評価
EC_{50}	concentration at half maximum effect：最大効果の50%の効果を示す濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
ELA	eyelash assessment：睫毛評価
EPO	erythropoietin：エリスロポエチン
ERI	Emotional Regulation Index：情緒制御指数
EU	European Union：欧州連合
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
GST	glutathione-S-transferase：グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol：高比重リポタンパクコレステロール
HRQoL	health-related quality of life：健康関連生活の質
HV	healthy volunteer：健康治験参加者
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
IENF	intraepidermal nerve fiber
IFN	interferon：インターフェロン
IgA	immunoglobin A：免疫グロブリン A
IgG	immunoglobin G：免疫グロブリン G
IgM	immunoglobin M：免疫グロブリン M
IL	interleukin：インターロイキン
ITK	interleukin-2 inducible tyrosine kinase：インターロイキン 2 誘導性チロシンキナーゼ
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
JP	Japanese：日本人
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol：低比重リポタンパクコレステロール
LLN	lower limit of normal：基準値下限
LS	least-squares：最小二乗
LSM	least squares means：最小二乗平均値
MACE	major adverse cardiovascular event：主要な心血管関連事象
MAR	maximal acceptable risk：最大許容リスク
MATE	multidrug and toxin extrusion transporter
MDN	modified de novo：AGA を併発しない新規治験参加者
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
MHC	major histocompatibility complex：主要組織適合抗原複合体
MIDD	model-informed drug development
MN	Miettinen and Nurminen
MR	modified release：放出調節
nbUVB	narrow band ultraviolet B：ナローバンド紫外線 B
NEC	not elsewhere classified：他に分類されない
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NK	natural killer：ナチュラルキラー
NKG2D	natural killer group 2D：ナチュラルキラーグループ 2D
NMSC	non-melanoma skin cancer：非黒色腫皮膚癌
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptide
OCT	organic cation transporter
OYEP	one-year exposure pool：48 週間投与の併合コホート
P450	cytochrome P450：シトクロム P450
PCPAA	placebo-controlled alopecia areata pool：24 週間のプラセボ対照期の併合コホート（AA）
PCPAAV	placebo-controlled alopecia areata and vitiligo pool：24 週間のプラセボ対照期の併合コホート（AA＋ 尋常性白斑）
PD	pharmacodynamics：薬力学
PE	pulmonary embolism：肺塞栓症
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PMAR	population modeling analysis report：母集団モデル解析報告書
POPPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
PPS	Patient preference study：患者選好試験
P-Sat	Patient Satisfaction with Hair Growth
PT	preferred term：基本語
PUVA	psoralen ultraviolet A
PV	pharmacovigilance：医薬品安全性監視
PY	patient-years：人年
QD	once daily：1 日 1 回
QoL	quality of life：生活の質
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
RA	rheumatoid arthritis：関節リウマチ
RWE	real-world experience
SADBE	squaric acid dibutylester：スクアリン酸ジブチルエステル
SALT	severity of alopecia tool：脱毛症重症度ツール
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2：新型コロナウイルス
SDS	standard deviation score：標準偏差スコア
SE	standard error：標準誤差
SF36	36 Item Short Form Health Survey
SMQ	standardized MedDRA query：MedDRA 標準検索式
STAT	signal transducer and activator of transcription：シグナル伝達兼転写活性化因子
TBili	total bilirubin：総ビリルビン
TC	total cholesterol：総コレステロール
TCR	T cell receptor：T 細胞受容体

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
TEC	tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma：肝細胞癌内で発現するチロシンキナーゼ
TG	triglycerides：トリグリセリド
THIN	The Health Improvement Network
TPO	thrombopoietin：トロンボポエチン
TS	trial-similar
TXK	tyrosine kinase expressed in T cells：T 細胞内で発現するチロシンキナーゼ
TYK2	tyrosine kinase 2：チロシンキナーゼ 2
UC	ulcerative colitis：潰瘍性大腸炎
ULN	upper limit of normal：基準値上限
US	United States：米国
UV	ultraviolet：紫外線
V_{ss}	Steady state volume of distribution：定常状態時の分布容積
VTE	venous thromboembolic event：静脈血栓塞栓関連事象

1. 製品開発の根拠

1.1. 申請効能・効果

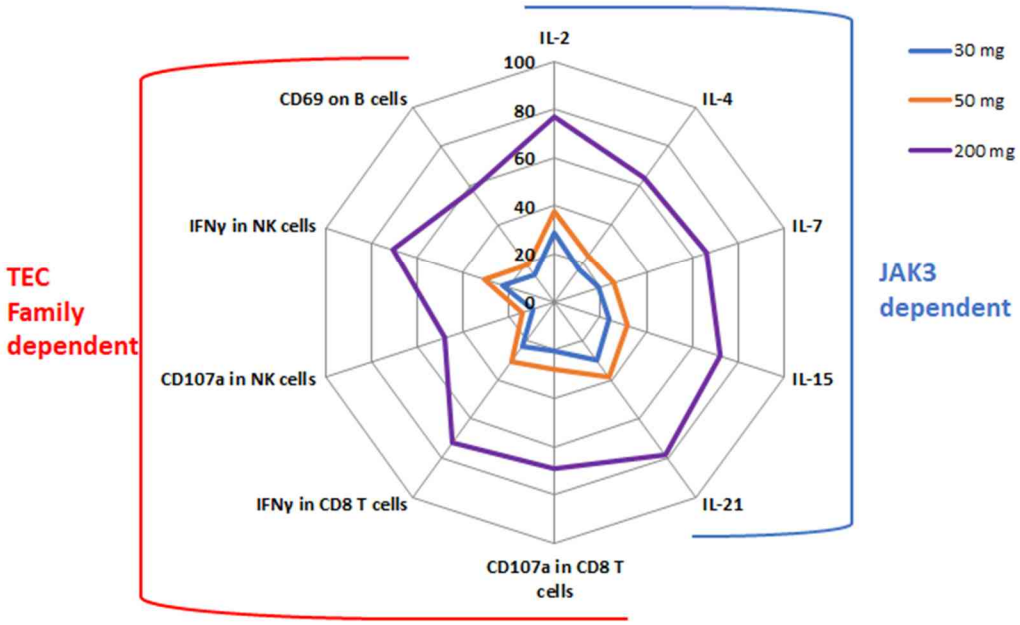
全身治療の対象となる円形脱毛症（全頭型及び汎発型を含む）

1.2. 申請医薬品の薬理学的分類

リトレシチニブは JAK3 および 5 種類の TEC ファミリーキナーゼ（BMX，BTK，ITK，TEC および TXK）を不可逆的に阻害する共有結合形成型の経口投与可能な低分子薬である。共有結合形成による阻害機序として，他の 3 種類の JAK アイソフォーム（JAK1，JAK2 および TYK2）および広範なヒトキノームと比較して，JAK3 および TEC ファミリーに対する高い選択性を有する。リトレシチニブの JAK3 に対する選択性は極めて高く，JAK1，JAK2 および TYK2 に対する阻害活性はほとんど示さないことから，6 種類の共通 γ 鎖サイトカイン（IL-2，IL-4，IL-7，IL-9，IL-15 および IL-21）による JAK3 依存性シグナル伝達のみを阻害するという点で，現在承認されているいずれの JAK 阻害薬とも異なる。このように，リトレシチニブは，JAK1 依存性のサイトカインのうち，1 型および 2 型インターフェロン，IL-6 ファミリーサイトカイン，IL-10 ファミリーサイトカインなど，JAK3 に依存しないサイトカインのシグナル伝達を阻害しない。同様に，EPO や TPO など，JAK2 に依存した造血因子も阻害しない。また，リトレシチニブは，他の JAK 阻害薬と異なり，TEC ファミリーのキナーゼも阻害するため，CD8 陽性 T 細胞および NK 細胞の細胞溶解能を阻害する[1,2]。リトレシチニブは円形脱毛症（AA）の病態生理に関与すると考えられる JAK3 依存性サイトカインと TEC ファミリーに依存する免疫受容体のシグナル伝達を阻害する（Figure 1）。

臨床用量でのリトレシチニブによる，JAK3 依存性シグナル伝達（Figure 1 右側の JAK3 dependent：IL-2，IL-4，IL-7，IL-15 および IL-21）および TEC 依存性シグナル伝達（Figure 1 左側の TEC family dependent：インターフェロン，B 細胞表面の CD69 および NK 細胞の CD107a）の理論上の推定阻害値を Figure 1 に示した。また，阻害されるシグナル伝達をリトレシチニブと JAK1 阻害薬で比較した結果を Figure 2 に示した。Figure 1 および Figure 2 で示したスパイダーチャートで，理論的推定に基づく様々なシグナル伝達経路（自己免疫疾患で重要であることが知られている伝達経路を含む）の阻害を示した。各図の軸上の数値は，各サイトカインに対する阻害率の推定値を示す。これらの値は，ヒト全血を用いた *in vitro* 試験で得られた各サイトカインに対する IC_{50} 値と JAK 阻害薬を投与された治験参加者の血漿中濃度の平均値から算出した。特定の JAK 酵素に対する選択的阻害作用と臨床効果および安全性との関連性は明らかではないが，免疫細胞のシグナル伝達経路に対してリトレシチニブが示す作用パターンは，現在承認されているどの JAK 阻害薬とも大きく異なる。このように異なる免疫抑制効果によって，リトレシチニブは他の JAK 阻害薬と異なる臨床的有効性を有する可能性があると考える。

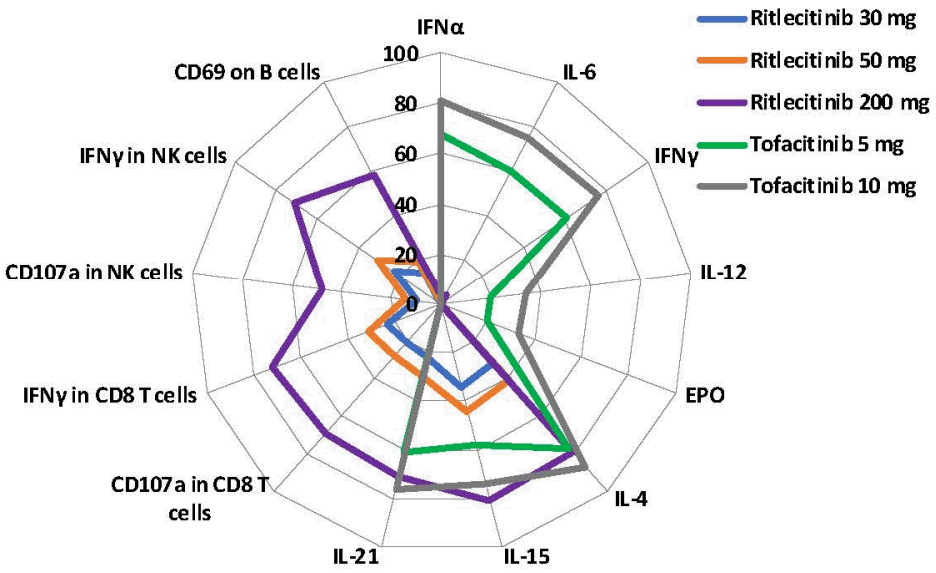
Figure 1 Projected Spectrum of Cytokine Inhibition by Ritlecitinib



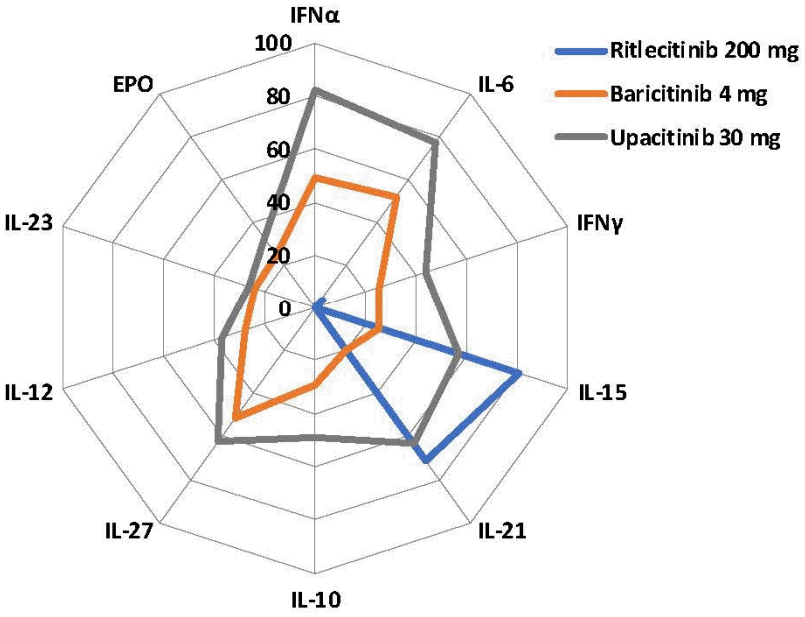
Source: Data on file

Figure 2 Spectrum of Cytokine Inhibition and Other Cellular Readouts: (A) Ritlecitinib versus Tofacitinib. (B) Ritlecitinib versus Baricitinib and Upadacitinib

A



B



Source: Data on file

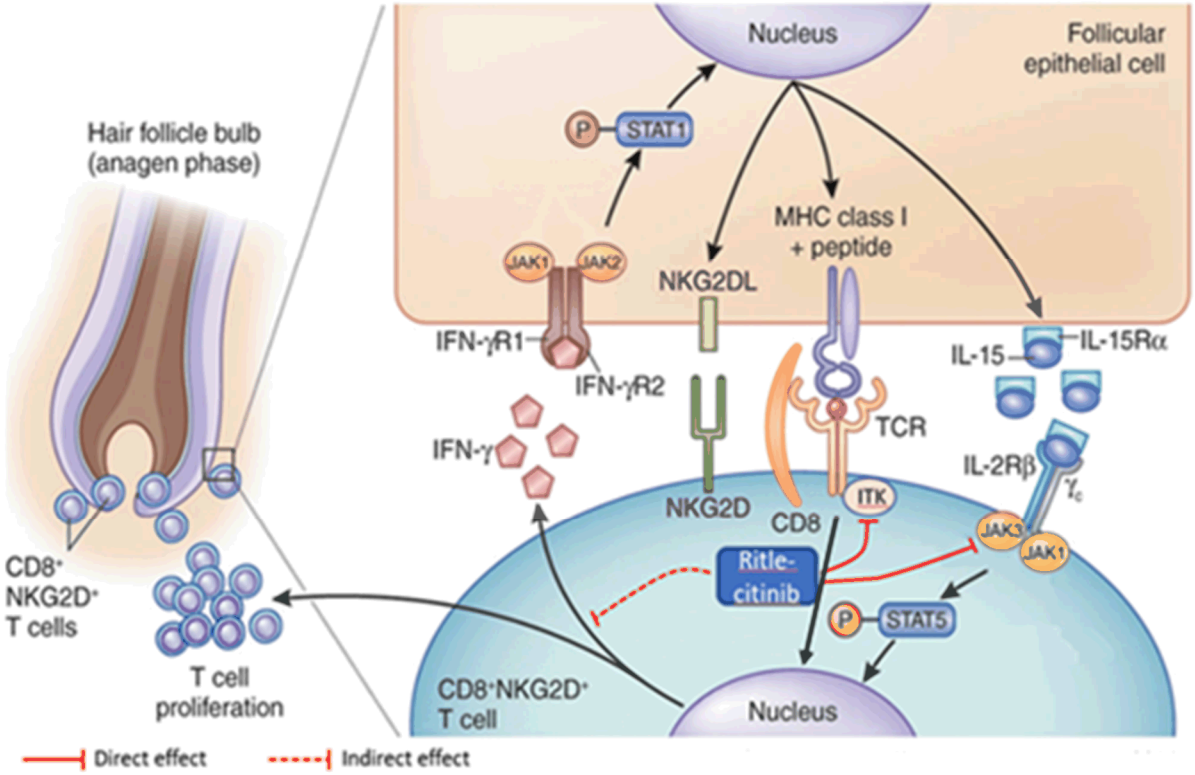
1.3. AA の疾患背景

AA は自己反応性 T 細胞による自己免疫疾患であり[3,4]，再発を伴い慢性化する可能性がある[4]。男性ホルモンが関与する男性型脱毛症（アンドロゲン性脱毛症）とは異なる疾患で[5]，非瘢痕性脱毛を特徴とし人種を問わずあらゆる年齢層の男女に発症する[3,4]。臨床的分類は脱毛斑の数，範囲，形態などにより，単発の脱毛斑を認める単発型，限局性に複数の類円形の脱毛斑を頭部に認める脱毛（多発型円形脱毛症），脱毛巣が全頭部に拡大した脱毛［全頭型円形脱毛症（AT）］，頭部，顔面および全身すべてに拡大した脱毛［汎発型円形脱毛症（AU）］，頭髪の生え際が帯状に脱毛する蛇行型に分類される[4,6,7]。一般に脱毛巣の範囲が広いほど重症で難治とされている[4]。ほぼすべての AA 患者が複数回の頭髪脱毛を経験し，14%～25%は AT または AU に進行する[8]。1 年を超える罹病期間および広範囲（頭部の 50%以上）の脱毛は予後不良の予測因子であり，AT および AU では，脱毛が完全に回復する患者は 17%未満である[8,9,10,11]。

AA の複雑な病態生理はまだ完全には解明されていない。AA の発症には CD8 陽性 T 細胞，NK 細胞およびマスト細胞が関与していると考えられており，これら細胞の分化および機能は JAK3 ならびに TEC ファミリーキナーゼ（ITK など）により制御されることが知られている。マウスモデルにより，自己反応性 CD8 陽性細胞の分化誘導には IL-2 および IL-15 が関与することが示された[12,13]。さらに，AA 患者のデータから，IL-15 および IL-21 が AA の発症に重要な役割を果たすことが示された[14]。本疾患の既知の病態生理を踏まえると，ここに説明したデータは作用機序の根拠として高い信頼性があると考える。

リトレシチニブは，JAK3 および TEC ファミリーキナーゼを阻害することにより CD8 陽性 T 細胞および NK 細胞の細胞溶解活性を阻害することが *in vitro* で示されており（Figure 3），リトレシチニブを AA の治療薬として開発する根拠となっている[15,16,17]。また，AA 患者に JAK 阻害薬（トファシチニブ，ルキソリチニブおよびバリシチニブ）を適応外使用したときの臨床的有効性が複数報告されていることも，リトレシチニブを AA の治療薬として開発する根拠となっている[18,19,20]。

Figure 3　Pathophysiology of Alopecia Areata



Source: Adapted from Divito & Kupper, 2014[21]

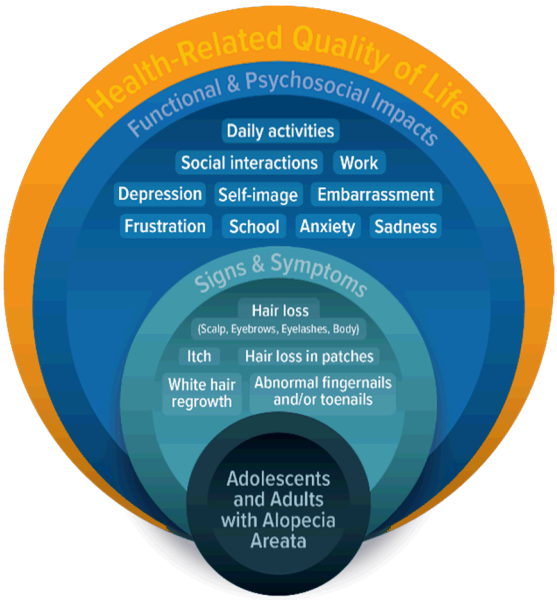
1.4. AA の疾病負荷

AA 患者の苦しみは脱毛だけではない。脱毛は外見の印象を大きく左右するため，患者自身の悩みは深く感情的に乗り越えることが難しい問題であり，健康な人と比較して，AA 患者では心理社会的影響（精神的な安定，自尊心，社会的な交流，HRQoL などへの影響）を受ける機会が多い。患者によっては脱毛が精神的な負担となるため，健康な人と比較して AA 患者では精神症状（不安，失感情症，およびうつ病など）の発症率も高い[3,9,11,22,23,24]。AA 患者の 62%が，AA に罹患したために，人間関係，教育またはキャリアに関して，AA を罹患していなかった場合とは異なる人生の決断を下したと回答しており，AA により患者の日常生活が望まない方向に変わることが示された。また，人目が気になり，不安，気まずい思いや恥ずかしさ，自信の無さを感じており，AA であることを隠そうとすることが分かった[25]。小児の AA は，患児の保護者らにも不安，挫折感，罪悪感などの心理的影響をもたらす[26,27]。青少年における心理社会的側面への影響も報告されている。Christensen らの報告では，12 歳以上の AA 患者の 67%～75%で QOL への影響があり，言語的いじめおよび関係性いじめ（仲間はずれなど）の被害を経験していた[28]。とくに高校生や大学生の AA 患者では、40%がいじめの被害を経験していた。日本人の AA 患者を対象とした SF36 スコア評価では，心の健康や社会生活機能の顕著な低下が認められ，DLQI スコア評価では脱毛面積が 25%を超えると，25%未満に比べ有意に QoL スコアの低下が認められた[29]。また，HADS の評価により AA 患者の 46%に「不安疑い」，「不安の症状」，約 42%に「抑うつ疑い」，「抑うつ症状」が認められることからも，精神症状を伴う患者が多い

ことが考えられる。このように AA による心理社会的影響および HRQoL に対する影響については多くの文献で報告されている[22,23,30,31,32]。

文献調査では，AA の臨床症状および疾病負荷に関する地域差および民族差のエビデンスは明らかではなかった。ファイザー社は米国で AA 患者の定性的調査を実施し，患者の体験（AA の症状および AA による影響）を調査した。米国の成人患者および青少年患者ではいずれも，活動（屋外活動，運動および他者との交流）への制限だけでなく，精神症状（人目が気になる，挫折感および悲しみなど）も認められた。英国では，Davey らがオンラインで定性的調査を実施し，毛髪および脱毛に関連する症状が生活にどれくらい影響するかを調査した[33]。この研究で特定された定性的テーマは，ファイザー社が独自に実施した定性的調査で捉えた疾病負荷概念および疾病帰結モデル（Figure 4）にもあてはまる[34]。地域を問わず，AA 患者には類似した徴候が認められ，患者が AA から受ける精神的，機能的および社会的影響は同様であった。

Figure 4　Disease Concept Model Used in the Development of Alopecia Areata Patient Priority Outcome



Source: Winnette et al, 2021[34]

1.5. AA の疫学

AA の有病率に関する研究は限られており，報告によってかなりばらつきがある[35]。国または地域別の全年齢の点有病率は，カナダの 0.41%から，フランスの 1.05%，日本の 2.45%まで，推定値に幅がある[36,37,38]。

米国における集団ベースの研究はほとんど発表されていない。AA の初診断記録（1990 年から 2009 年まで）を診療データから調べて用いた，ある地域疫学調査において AA の推定発生率は 10 万人年あたり 20.9 人であった[39]。米国国勢調査のデータを用いた研究では，AA の生涯累積リスクは 2.1%であると予測された。米国で行われた最新の横断調査では，米国の地域代表性がある集団（45,016 例）を用いており，米国での AA 現有病率（臨床医の判断）は約 0.21%（70

万人）であり，中等度から重度の AA（SALT スコア 50%超）の現有病率は約 0.09%（30 万人）と示唆された。自己申告による AA（511 例）の点有病率の推定値（95% CI）は 1.14%（1.04%，1.24%）であった。年齢区分別では，自己申告による AA の有病率は，11～12 歳で 0.15%，13～17 歳で 0.27%であった。成人での自己申告による AA の有病率は 0.50%～1.88%であり，有病率が最も高い年齢区分は 25～44 歳であった [35]。

本邦では，日本皮膚科学会学術委員会が 2007 年から 2008 年にかけて全国の 170 施設で皮膚科受診患者の疾患の頻度等を調べた調査において，皮膚科を受診した患者のうち AA 患者は 2.45%で，13 番目に頻度の高い皮膚疾患であった [36]。JMDC のクレームデータベース研究によると全 AA 症例の有病率は 2012 年には 0.16%であったが，2019 年で 0.27%であった[40]。国内の AA の有病率が近年緩徐に増加傾向にあり，米国における研究で報告されていた有病率に近い値である。また，メディカル・データ・ビジョン株式会社の提供する国内 DPC データ[a]では，DPC 病院を来院した全患者に占める AA 患者の割合は約 0.1%（2016 年）であった。DPC 病院を対象としたこれらの AA 患者では，症状が重い，脱毛巣が 50%以上の AA 患者の割合が一般の AA 集団より高いと推定されること，JMDC のクレームデータベース研究の報告も踏まえると，日本における有病率に海外と顕著な差はないと考えられる。

AA は年齢を問わず発症するが，AA 患者の 82.6%～88.0%が 40 歳になる前に，40.2%が 20 歳までに発症しており，発症年齢の平均値は 25～36 歳である [23]。5 歳未満の小児での AA 発症は稀であり，英国 THIN データベース（2016～2017 年）を調べたところ，0～5 歳の小児での AA（重症度を問わない）の有病率は約 0.001%であった（M5.3.5.4 AA Pfizer SAEfetyWorks Analysis）。小児の AA の早期発症例（発症年齢の平均値 5～10 歳）では，AU のような重症度が高い AA が多く認められる [23,41,42]。AA の男女差についてのエビデンスには一貫性が認められない。

1.6. AA の臨床評価および診断

AA は，特徴的な臨床経過（通常，境界が明瞭な限局性の脱毛斑が突然生じる），ダーモスコピー観察での感嘆符毛，漸減毛，黒点，黄点などの特徴的な所見，または牽引試験などに基づいて診断される[43]。頭部の脱毛が最もよく認められるが，眉毛，睫毛，鬚，鼻毛および体毛にも脱毛が認められることもある[44,45]。他の毛髪疾患および脱毛を伴う全身性疾患（全身性エリテマトーデスおよび梅毒など）と AA を鑑別するために，皮膚生検および血清検査が必要となる場合もある [45]。

AA の臨床所見は患者によって大きく異なる。米国の AA 評価ガイドラインは頭部全体の面積に占める脱毛面積の割合と頭部以外の脱毛の程度により重症度を決定するが，日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン 2017 年版（以降，本邦のガイドライン）には，重症度と疾患活動性に基づき頭部以外の脱毛の程度に関係なく，脱毛面積が 25%以上を重症症例と考えるとあり [4]，実臨床で AA の重症度を評価するための標準化された基準はなく，治療にあたる医師は，個々の患者を評価する際に自らの医学的判断が求められる。その際は，頭部の脱毛面積，毛髪と関

[a] 2016 年の全患者は 8,845,316 人であった（2017 年 11 月抽出データ）。

連のある他の基準（眉毛または睫毛の脱毛，ならびに牽引試験など）または毛髪関連以外の基準（心理社会的影響など）を考慮して評価する[44,46,47]。

AA を評価する尺度は多数公開されているが，AA の重症度（軽度，中等度および重度）の定義に一貫性がないため，効能・効果には「全身治療の対象となる」という表現を用いるのが医療従事者にとって最も理解しやすいと判断した[47,48,49]。

SALT を用いた AA の重症度評価では，頭部を 4 つの領域（左側頭部，右側頭部，頭頂部，後頭部）に分けて，各領域の硬毛の脱毛面積の割合を視覚的に測定し，各領域の頭部表面積に占める脱毛面積の割合を算出し，その値を合計して SALT スコア［頭部の脱毛面積（%）］とする。SALT スコア 0 は脱毛なし，SALT スコア 100 は全頭部の脱毛を意味する[48]。AAPI を用いた評価では，頭部の脱毛面積（%），牽引試験およびダーモスコピー（拡大観察）所見［各 4 領域での脱毛の活動性所見（感嘆符毛，切れ毛，黒点など）を含む］の加算式を用いる[49]。AASc を用いた評価では，主要な評価項目として頭部の脱毛を用い，4 つの副次的な臨床所見として心理社会的負担，眉毛または睫毛の脱毛，過去の治療への反応，ならびに牽引試験結果陽性（急速進行型 AA に一致する所見であり，陽性だと重症度が高い）を使用する[50]。上記の SALT スコア，AAPI および AASc は実臨床で広く用いられる評価ツールではないが，SALT スコアは近年の AA の臨床試験でよく使用されている[48,51,52,53,54]。

1.7. AA の現在の治療

AAD，BAD のガイドライン，イタリアのガイドライン，ACE および NICE Clinical Knowledge Summary など，専門家の推奨を確認した結果，数多くの適応外治療（注射療法，外用療法，全身療法など）が提示されており，患者の年齢，脱毛巣の範囲および罹病期間などの評価を踏まえてこれらの治療が用いられている。

AA の長期寛解を確実にもたらす治療法はなく，また毛髪再生の維持には長期的な疾患管理が必要だが，長期的な有効性および安全性のエビデンスがある治療法がない[8,44,55,56,57]。よって，多くの患者は AA 治療の選択肢に満足していない。2016 年に米国で実施された調査では，現在の AA 治療に対して，とても不満またはやや不満と回答した AA 患者は 78.1%であったのに対し，とても満足またはやや満足と回答した AA 患者は 7.7%であった[58]。さらに，ACE の毛髪専門家 50 名から成るパネルで，治療に関する質問でコンセンサスが得られたのはわずか 33%であり，臨床的な意思決定を支持するために AA 治療のエビデンスレベルの高い研究が求められていることが結論付けられた[59]。

一部の治療ガイドラインおよび専門家による合意声明では，頭部の脱毛面積が 50%以上の AA を「広範な脱毛巣が認められる AA」または「重度の AA」と定義しているが，合意された重症度の定義はなく，脱毛面積が 50%以上の AA に対する標準治療は確立されていない。ガイドラインと専門家による合意声明で推奨されている治療法が異なるが，一般的に推奨治療法は「急性期の AA」または「活動性が高い AA」と「慢性期の AA」で異なる[8,59,60]。

AAD（Figure 5），BAD，イタリアのガイドラインおよび国際的な提言では，専門家の意見（皮膚科医の経験に基づく），臨床試験データおよび RWE に基づいたエビデンスが要約されている[8,59,60,61,62,63]。

本邦においては「円形脱毛症」または「円形脱毛症（悪性型に限る）」を効能効果とする薬剤が承認されており，保険診療が適用されている治療法もある。一方，本邦のガイドラインではAA の治療について，AA の臨床的分類（脱毛斑の数，範囲，形態など），脱毛面積および疾患活動性に基づき CQ（clinical question）に回答する形式で推奨度とその根拠が記載されているが，AAD やイタリアのガイドラインにあるような治療アルゴリズムは掲載されていない。ガイドラインにおける推奨度 A（行うよう強く勧める）とされる AA の治療はなく，特に脱毛巣が広範囲で，経過が長期に及ぶ場合に推奨される治療選択肢がないのが現状である。小児においては，成人で推奨度 B（行うよう勧める），C1（行ってもよい）とされている治療の中で安全性や身体的負担を考慮し推奨されない治療もあり，成人と比較してさらに治療選択肢が少ない。承認の有無は異なるものの推奨度を考慮すると治療選択肢は海外と大きく異ならず，長期的な有効性および安全性のエビデンスがある治療法がない状況は同様である。
なお，本申請資料作成時，2022 年 6 月 20 日にバリシチニブは本邦で円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）に対する適応追加の承認を取得した。承認されている用法及び用量は成人のみであり，小児に対しては承認されていない[64]。2022 年 6 月末日時点で，本邦の日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドラインにはまだ掲載されていない。

以下に海外および本邦で使用されている治療法を示す。

- ステロイド局所注射は，限局性 AA の治療で一般的に使用されており[8,55,60]，広範な脱毛巣が認められる患者（SALT スコア 50 超）では全身療法の補助療法としても使用されている[65]。50%以上の改善を達成した患者の割合は，限局性 AA 患者（治療 12 週間後で 82.1%）と比較して，広範な脱毛巣が認められる AA 患者では，治療期間が長いにも関わらず低かった（治療 6 ヵ月後で 25%～50%）[65]。治療のために頻回の来院が求められ，4～6 週間ごとに治療を繰り返す必要があるため簡便な治療法ではない。副作用としては，疼痛，皮膚および毛嚢の萎縮，毛細血管拡張症，ならびに色素沈着低下または色素脱失などがある[66]。皮膚萎縮および毛細血管拡張症により毛髪再生が抑制される可能性があるため，これらのリスクを最小限にするために，各病変部に対してステロイド注射の投与量を少なくし，回数も抑えて注射しなければならない[63]。さらに，眉毛の治療のためにステロイド局所注射を目の近くで行う場合には，頭部に使用する濃度より低くする必要があり[4]，白内障および眼圧上昇のリスクに注意する必要がある[8,66]。ステロイド局所注射は疼痛を伴うことから身体的負荷も大きく，特に小児および広範な脱毛巣が認められる患者では，使用できない場合もある。本邦のガイドラインではステロイド局所注射は病状が固定した，脱毛巣の面積が頭部全体の 25%未満の単発型および多発型の成人に行うよう推奨されている（推奨度 B）。小児には原則行わない[4]。

- ステロイド外用療法は，限局性 AA に対して使用することができる[65]。しかし，単剤での使用では効果がない場合がある[8,46,55,56,57]。ステロイド外用療法は，ステロイド局所注射と比較して，ベネフィットが限定的であることを示唆するデータがある[65]。小規模の無作為化対照試験（54 例）では，完全な毛髪再生を達成した治験参加者の割合は，ステロイド外用療法と比較してステロイド局所注射で有意に高かった（p 値=0.03）[67]。副作用としては，毛包炎，そう痒，皮膚灼熱感，ざ瘡，皮膚線条および皮膚萎縮などがある[65,68]。毛包炎および皮膚委縮のリスクを最小限にするためにそれぞれ，塗布 12 時間後に皮膚を洗浄すること，1 週間に 5 回までの使用に制限することが推奨されている[62]。本邦のガイドラインではステロ

イド外用療法は単発型から融合傾向のない多発型の症例に年齢を問わず推奨度 B（行うよう勧める）とされている [4]。

- ステロイド全身療法は，SALT スコアが 30 超で 13 歳以上の急性期の AA 患者に対して推奨されている。SALT スコアが 50 超で慢性 AA を有する青少年に対しては，より長期的な治療が必要となることが多いことから副作用が発現する可能性があるため推奨されていない [59]。頭部面積の 75%超の改善を達成した患者の割合または患部の 60%超を改善した患者の割合は，それぞれ 63.3%，40%であり，斑状型 AA 患者または最近 AA を発現した患者と比較して，蛇行型，AT および AU の AA 患者で極めて低かった[69,70]。副作用としては体重増加，骨粗鬆症，白内障形成，高血圧，消化性潰瘍，代謝異常，消化管刺激症状および視床下部－下垂体－副腎系の抑制などがあり，再発率が高く（22%～100%），長期的な使用は制限されている [60,71,72]。本邦のガイドラインではステロイド内服療法やステロイドパルス療法は，発症後 6 ヵ月以内で急速に進行している脱毛巣の面積が頭部全体の 25%以上の成人症例に推奨度 C1（行ってもよい）とされている。小児には原則行わない [4]。

- DPCP または SADBE（医薬品ではなく試薬）を用いた局所免疫療法は，AAD において SALT スコアが 50 以上の成人および 10 歳超の小児に対して使用が推奨されている [55]。また，BAD でも第一選択療法として局所免疫療法を推奨している [8,63]。頭部面積の 75%超の改善と定義する奏効を達成した患者の割合は，ベースライン時に頭部の脱毛面積が 50%～74%および 100%であった患者でそれぞれ 88.1%および 17.4%であり，広範な脱毛巣が認められる患者では改善が認められる患者の割合が低いことが示唆された[73]。DPCP は感作を成立させる必要があり，塗布 24～36 時間後に塗布部位に低グレードの紅斑および軽度のそう痒症が認められるまで 1 週間ごとに感作物質の濃度を調整していく。1 週間ごとに感作物質を頭皮に塗布し，洗髪は 48 時間放置した後に行う。また，この間は日に当たることを避ける必要もある。患者だけでなく，患者に感作物質を塗布する医療従事者も職業性感作を避ける必要があり，時間と負担がかかるため簡便な治療法ではない。副作用としては，重度の湿疹，小胞反応または水疱反応，顔面および頭部の浮腫，ならびに後頭部または頸部のリンパ節症などがある。長期的には，奏効が認められた患者の約 1/3 で治療に対する反応がなくなる可能性がある[74]。本邦のガイドラインでは局所免疫療法の費用は保険請求できないが，年齢を問わず脱毛巣の面積が頭部全体の 25%以上の多発型，全頭型や汎発型の症例に第一選択薬として行うよう推奨されている（推奨度 B）[4]。

- 免疫調節療法または免疫抑制療法（サラゾスルファピリジン，メトトレキサート，シクロスポリン，ソラレン+紫外線 A 波，カルシニューリン阻害薬など）は，AAD および BAD のガイドラインでは難治性 AA の治療に使用することができるとされている [8,65]。これらの治療は，非対照試験の結果に基づき皮膚科医の治療選択肢に含まれるが，AA 患者でのエビデンスは限られている [59,74]。エビデンスレベルの低い症例報告または小規模な後ろ向き非対照試験の結果であり [61]，有効性の結果が定まっていないこと，再発率が高いこと，および全身の副作用（高血圧，悪性腫瘍，骨髄抑制，肝毒性，腎毒性および汎血球減少症などがあるが，これに限定されない）があることが示されているため，これらの療法を長期的に行うことは，一般的に推奨されていない [8,55]。本邦のガイドラインでは紫外線療法のうち PUVA 療法（薬剤のソラレンと長波長の紫外線 A 波を併用する光線療法）は，症状固定期の AT や AU の成人症例に推奨度 C1（行ってもよい）とされている。小児には原則行わない。紫外線療

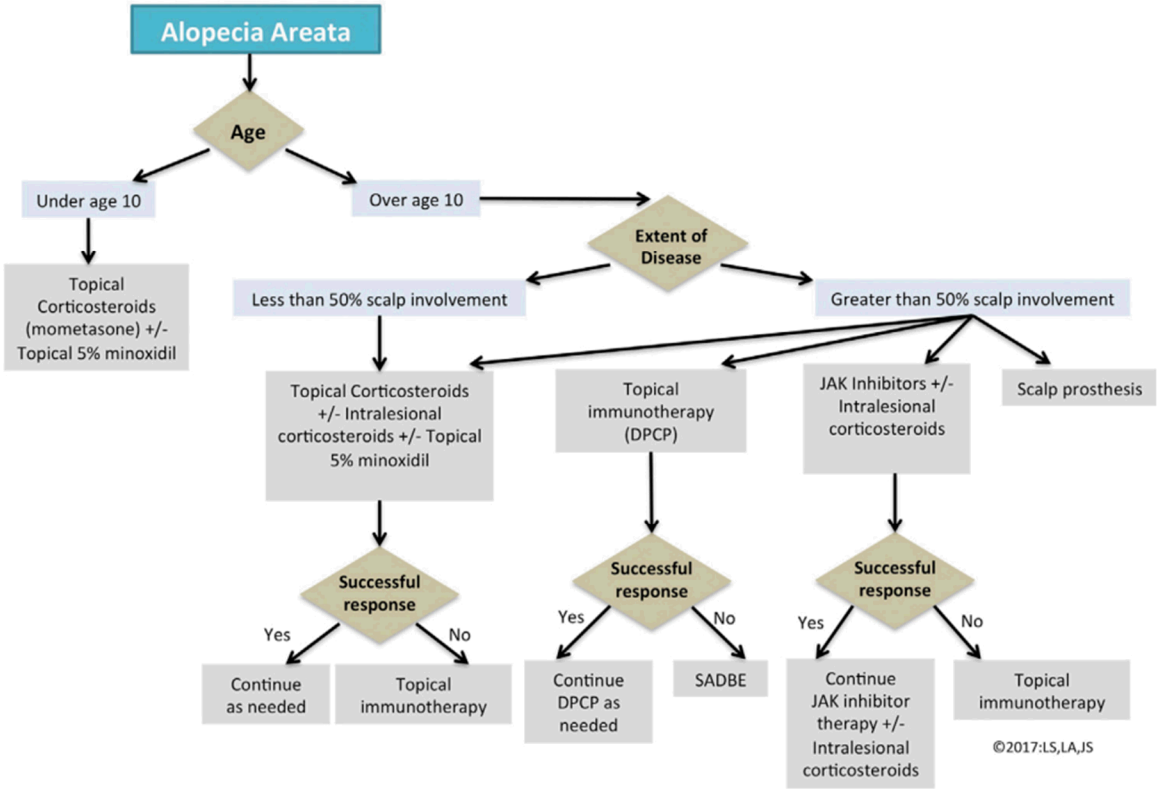
法のうちエキシマライトまたはナローバンド UVB（紫外線 B 波）はすべての病型の症例に推奨度 C1（行ってもよい）とされている。一方，シクロスポリンの内服療法は推奨度 C2（行わないほうがよい）である[4]。

- ミノキシジル外用療法は，アンドロゲン性脱毛症の治療薬として承認されているが，他の脱毛の症状に対しても適応外使用（外用および内服）されている。毛髪の再生を刺激するミノキシジルの作用機序は完全には解明されていないが（アンドロゲン性脱毛症の治療薬としての作用機序は，血管拡張および血管形成である），直接的な免疫調節作用がないため，AA の経過に影響を及ぼすこと，また AA を寛解に導くことはないと考えられている。しかし，ミノキシジル外用および内服療法のいずれも，エビデンスが乏しく，また AA 患者での毛包周囲のリンパ球浸潤に対する効果を組織学的に研究した結果に一貫性が認められていないにもかかわらず，AA 患者において毛髪の成長を刺激するために，ステロイド外用および内服療法の補助療法として適応外使用されることがある[65,75,76,77]。ミノキシジルを単独で使用した場合は，有効性が限られており，結果が十分ではないため，広範な脱毛巣が認められる患者に使用されることは少ない[68]。ミノキシジル外用療法は AT および AU の AA 患者に対しては効果がないと考えられている[61]。副作用としては，内服療法で多毛症および体位性低血圧，外用療法でそう痒および皮膚炎などがある[76]。本邦のガイドラインではミノキシジル外用療法は，単発型および多発型の症例に併用療法の 1 つとして推奨度 C1（行ってもよい）とされている。ミノキシジルの内服療法の推奨度は評価されていない[4]。

効果的な治療が開始されるまでの AA の活動期が長く，広範な脱毛巣が認められる患者では，治療に対する反応が悪いまたは無効となることがある。ステロイド内服療法および局所免疫療法の試験では，早期に治療を開始すると（疾患発症から 3 ヵ月～1 年以内），それよりも遅く治療を開始した場合と比較して，治療効果が高く再発割合も低いことが示された[78,79,80]。また，適応外で JAK 阻害薬を AA 患者に使用した報告では，脱毛を 10 年以上繰り返し発現している場合は，効果が得られない可能性が高くなることも示された[81]。このため，早期に効果的な治療を開始することが重要である。

以上のとおり，ガイドラインでは，適切にデザインされた臨床試験から得られたエビデンスレベルの高い治療薬はないと結論付けている。概して患者および医療従事者は現行の治療選択肢に満足しておらず，新しい治療選択肢に対する医療上の必要性が高い。また，青少年では現行の治療薬で推奨されないものがあるため，さらに治療選択肢が少ない現状にあり，有効な治療選択肢が望まれている。

Figure 5　Alopecia Areata Treatment Algorithm (AAD Treatment Overview)



Source: Strazzulla et al, 2018[65]

1.8. 医療上の必要性

青少年および成人の AA（AT および AU を含む）に対して有効で，長期使用可能な薬物療法に対する医療上の必要性は高い。その根拠を以下に示す。

- AA は人種および年齢を問わず発症し，小児，青少年および成人のあらゆる年齢層が AA に罹患している。
- AA は重度の疾病負荷があり，特に AA による心理社会的影響については多くの文献で報告されている。患者によっては脱毛が精神的な負担となるため，精神症状（不安，失感情症，およびうつ病など）を発症し，大きな心理社会的（精神的な安定，自尊心，社会的交流および HRQoL など）な影響を受ける。脱毛に対する偏見や社会的拒絶を感じることで，より見た目に自信が持てず，自己肯定感の低下につながることもある[82]。
- 自然寛解率は，広範な脱毛巣が認められる患者（頭部の 50%超）で約 8%と低い[65]。
- 青少年において現在の AA 治療法は，エビデンスレベルの高い治療法がなく，忍容性も低く，十分な効果が得られていない。

- 米国においては AA 患者の約 56%が，AA の治療のために適応外の薬剤を使用したことがあると回答しており，AA が患者の生活に大きく影響するため，医学的に AA を治療したいという強い要望があることが示唆された[83]。

したがって，以下の特徴を備えたリトレシチニブは新たな治療選択肢の 1 つとして医療上の必要性が高いと考える。

- 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 B7981015 試験で臨床的に意味のある有効性および許容可能な安全性プロファイルを示し，開発プログラムにおいて長期的な有効性および安全性のエビデンスがある。
- 12 歳以上の青少年および成人 AA 患者で使用可能である。
- 1 日 1 回の経口投与で投与方法が簡便であり，身体的負荷がない。
- リトレシチニブは，AA 患者を対象とした前期第 2 相 B7931005 試験で臨床的有効性が認められ，外見および心理社会的な機能を損ねる AA に対する有効な治療法となる可能性が示された。このため，リトレシチニブは，2018 年 7 月 31 日付で FDA より中等症から重症の AA 治療に対するブレイクスルーセラピーの指定を受けた。

1.9. リトレシチニブの開発計画

1.9.1. 臨床開発プログラム

AA に対するリトレシチニブの臨床開発プログラムは，全身治療の対象となる［頭部の脱毛面積が 50%以上あるいは 25%以上（SALT による評価）］青少年（12～18 歳未満）および成人（18 歳以上）の AA 患者（AT および AU を含む）を対象として，リトレシチニブの有効性および安全性を評価するためにデザインされた。2022 年 2 月 28 日時点で，5 つの有効性および安全性試験（B7931005 試験，B7981015 試験，B7981019 試験，B7981037 試験および B7981032 試験）で 1628 例にリトレシチニブが経口投与された。

AA に対する本医薬品製造販売承認申請の臨床データパッケージは，合計 32 の試験で構成されている。

- 第 1 相試験：21 試験（健康治験参加者を対象とした 19 試験および特別な患者集団を対象とした 2 試験）。このうち 1 試験は，治験用錠剤と市販用カプセル剤間の BE 試験であった。
- AA 患者を対象とした完了済みの 2 試験：B7931005 試験（前期第 2 相試験）および B7981015 試験（後期第 2／3 相試験）
- AA 患者を対象とした実施中の 2 試験：B7981032 試験（第 3 相長期安全性試験）および B7981037 試験（イヌを用いた 9 ヵ月間毒性試験で認められた軸索ジストロフィーとの臨床的関連性に関する追加データを提供する前期第 2 相試験）
- 他の適応症を対象とした 5 試験からの追加の安全性データ：尋常性白斑患者を対象とした B7981019 試験（完了済みの後期第 2 相試験），UC 患者を対象とした B7981005 試験（完了済みの後期第 2 相試験），CD 患者を対象とした B7981007 試験（実施中の前期第 2 相試

験），ならびに RA を対象とした B7981006 試験（完了済みの前期第 2 相試験）および B7921023 試験（実施中の第 2 相試験）

- 尋常性白斑患者を対象とした B7981019 試験の安全性データベースを，安全性併合解析に含めた。AA 患者集団および尋常性白斑患者集団が類似していること（疾患の病態生理，年齢分布，併存疾患など），AA 患者を対象とした試験とリトレシチニブの用法・用量が同様であること，尋常性白斑患者および AA 患者を対象とした試験で同様の安全性モニタリングが行われていることから，尋常性白斑患者を対象とした試験を AA の安全性評価に含めることは妥当と考えた [35,84,85,86,87,88]。

- 2 つの疫学研究（B7981051 試験および B7981049 試験）からの安全性のコンテキスト化データ

本申請資料のすべての臨床試験を M5.2 臨床試験一覧表に掲載した。AA 患者を対象とした 3 試験（B7981015 試験，B7981032 試験および B7931005 試験）より有効性を評価し，これらの 3 試験に 2 試験（AA 患者を対象とした B7981037 試験および尋常性白斑患者を対象とした B7981019 試験）のデータを加えて安全性を評価した。

第 2 相および第 3 相試験のより詳細な説明および第 1 相試験については M2.7.6 に記述した。

1.9.2. COVID-19 の影響

臨床開発プログラムを実施している多数の国で新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックの影響を受けたことから，治験参加者の安全性評価とデータ入力を継続するために代替手段を設けた（本邦においては代替手段を使用した事例はなく，規定来院により評価した）。B7931005 試験は COVID-19 パンデミックの前に完了した。COVID-19 パンデミックが B7981015 試験，B7981019 試験，B7981037 試験および B7981032 試験のデータの質，データ解析および結論に及ぼした影響は最小限であり，詳細は各試験の報告書に示した（B7981015 試験総括報告書 9.8.3 項，B7981019 試験総括報告書 9.8.3 項，B7981032 試験中間報告書 9.5.3 項，B7981037 試験総括報告書 9.8.3 項）。

1.9.3. 本邦における開発経緯

1.9.3.1. 承認申請に用いる臨床データパッケージ

日本人に対しては，第 1 相試験（B7981008 試験）で日本人健康成人における安全性，忍容性および PK を確認し，その後得られたデータに基づき，内因性および外因性民族的要因の観点から日本人が国際共同試験に参加することの適切性を判断し，B7981015 試験および B7981032 試験に 12 歳以上の青少年および成人日本人症例を組み入れた。

本邦でリトレシチニブの AA に対する医薬品製造販売承認申請を行う際の臨床データパッケージの概略を Figure 6 に，臨床データパッケージに使用する第 2 相および第 3 相試験の臨床試験一覧を Table 1 に，第 1 相試験の一覧を 3 項の Table 2 に示した。AA 患者を対象とした 3 試験（B7931005 試験，B7981015 試験および B7981032 試験）を AA に対する有効性および安全性の評価資料とし，国内外の第 1 相試験（B7981001 試験および B7981008 試験）を PK の評価資料とする。その他の第 1 相試験 19 試験，AA を対象とした前期第 2 相試験（B7981037 試験）およ

び AA 以外の疾患（UC，RA，CD および尋常性白斑）に対して本薬が投与された臨床試験の安全性情報は，参考資料として臨床データパッケージに加える。

なお，1.9.3.2 項に記載のとおり，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（受付番号：[redacted]）の[redacted]相談の医薬品医療機器総合機構（以下，機構）見解に基づき，[redacted]評価した。

Figure 6.　臨床データパッケージ

	国内臨床試験	外国臨床試験
第 1 相試験	B7981008 試験（反復投与試験） 日本人健康成人における臨床薬理試験（外国で実施）	B7981001 試験（単回および反復漸増投与試験） 外国人健康成人における臨床薬理試験
		第 1 相臨床薬理試験（19 試験）
第 2 相試験		B7931005 試験 18 歳以上の成人 AA 患者（頭部の脱毛面積が 50%以上）を対象にリトレシチニブおよび PF-06700841 の安全性および有効性をプラセボと比較
		AA および AA 以外の疾患を対象とした第 2 相試験（6 試験）
第 2/第 3 相試験	B7981015 試験（用量設定試験） 12 歳以上の青少年および成人 AA 患者（頭部の脱毛面積が 50%以上）を対象にリトレシチニブの有効性および安全性をプラセボと比較	
第 3 相試験	B7981032 試験（長期投与試験） B7931005 試験および B7981015 試験を完了した AA 患者または新規の 12 歳以上の青少年および成人 AA 患者（頭部の脱毛面積が 25%以上 [a]）を対象にリトレシチニブの安全性および有効性を評価	

AA=円形脱毛症，QD=1 日 1 回

a：治験実施計画書改訂第 4 版で青少年（12 歳以上 18 歳未満）は頭部の脱毛面積が 50%以上と変更

太枠：評価資料，点線枠：参考資料

Table 1　本邦の承認申請に用いる第 2 相および第 3 相試験

開発相	試験番号 （対象疾患）	試験デザイン	投与症例数 （日本人症例数）	用法・用量	資料区分	状況
前期第 2 相	B7931005 （AA）	AA 患者（頭部の脱毛面積が 50%以上）を対象に PF-06700841 および PF-06651600 を用いた前期第 2 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同試験	142 例	二重盲検投与期［24 週間（4 週間の導入期間を含む）］ • PF-06651600 200/50 mg QD • PF-06700841 60/30 mg QD • プラセボ 単盲検継続投与［最長 24 週間（4 週間の導入期間を含む）］ • PF-06651600 200/50 mg QD • PF-06700841 60/30 mg QD クロスオーバー継続投与期［24 週間（4 週間の導入期間を含む）］ • PF-06651600 200/50 mg QD • PF-06700841 60/30 mg QD	評価	完了
後期第 2 ／第 3 相	B7981015 （AA）	AA 患者（頭部の脱毛面積が 50%以上）を対象に PF-06651600 を用いた後期第 2／第 3 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量設定，多施設共同試験	718 例 （日本人 47 例）	プラセボ対照期［24 週間（4 週間の導入期間を含む）］ 投与群 A：200/50 mg QD 投与群 B：200/30 mg QD 投与群 C：50 mg QD 投与群 D：30 mg QD 投与群 E：10 mg QD 投与群 F：プラセボ 投与群 G：プラセボ 継続投与期（24 週間） 投与群 A，C および G：50 mg QD 投与群 B および D：30 mg QD 投与群 E：10 mg QD 投与群 F：200/50 mg QD	評価	完了
第 3 相	B7981032 （AA）	B7931005 試験および B7981015 試験を完了した AA 患者または新規の AA 患者（頭部の脱毛面積が 25%以上 [a]）を対象に	1052 例： 移行 603 例+新規 449 例	B7931005 試験および B7981015 試験から移行した治験参加者 50 mg QD	評価	実施中 [b]

		PF-06651600 を用いた第 3 相，非盲検，多施設共同，長期投与試験	（日本人 76 例：移行 45 例+新規 31 例）	新規の治験参加者 200/50 mg QD 投与期間 1：3 年間 投与期間 2：最長 2 年間あるいは市販薬が入手できるまで，または治験依頼者がその国での治験を中止するまで（いずれか短い期間）[c]		
前期第 2 相	B7981037（AA）	AA 患者（頭部の脱毛面積が 25%以上）を対象に PF-06651600 を用いた前期第 2 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，安全性試験	71 例	プラセボ対照期［9 ヵ月間（4 週間の導入期間を含む）］ 投与群 1：200/50 mg QD 投与群 2：プラセボ 実薬継続投与期［15 ヵ月間（4 週間の導入期間を含む）］ 投与群 1：50 mg QD 投与群 2：200/50 mg QD	参考	実施中[d]
後期第 2 相	B7981005（UC）	中等症から重症の UC 患者を対象に PF-06700841 および PF-06651600 を用いた後期第 2 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量設定試験	317 例	• PF-06651600 を 200，70，20 mg，またはプラセボ QD（8 週間），および PF-06651600 50 mg QD（24 週間） • PF-06700841 を 60，30，10 mg ，またはプラセボ QD（8 週間），および PF-06700841 30 mg QD（24 週間）	参考	完了
前期第 2 相	B7981006（RA）	メトトレキサートが効果不十分であった中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした前期第 2 相，8 週間，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同試験	70 例	• PF-06651600 200 mg QD（8 週間） • プラセボ QD（8 週間）	参考	完了

前期第 2 相	B7981007（CD）	中等症から重症の活動性 CD 患者を対象に PF-06700841 および PF-06651600 を用いた前期第 2 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同試験	目標：250 例	導入期（12 週間） 投与群 1：PF-06651600 200 mg QD（8 週間）および PF-06651600 50 mg QD（4 週間） 投与群 2：PF-06651600 に対応するプラセボ 投与群 3：PF-06700841 に対応するプラセボ 投与群 4：PF-06700841 60 mg QD 非盲検継続投与期（52 週間） 投与群 1 および 2：PF-06651600 50 mg QD 投与群 3 および 4：PF-06700841 30 mg QD	参考	実施中
後期期第 2 相	B7981019（尋常性白斑）	尋常性白斑患者を対象に PF-06651600 および PF-06700841 を用いた後期第 2 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量設定，多施設共同試験	364 例 （日本人 23 例）	用量設定期［24 週間（4 週間の導入期間を含む）］ 投与群 1：PF-06651600 200/50 mg QD 投与群 2：PF-06651600 100/50 mg QD 投与群 3：PF-06651600 50 mg QD 投与群 4：PF-06651600 30 mg QD 投与群 5：PF-06651600 10 mg QD 投与群 6：プラセボ 継続投与期（24 週間） 投与群 1：休薬（4 週間），PF-06700841 60 mg QD（4 週間）および PF-06700841 30 mg QD（16 週間） 投与群 2：PF-06651600 200 mg QD + nbUVB（4 週間）および PF-06651600 50 mg QD + nbUVB（20 週間） 投与群 3：PF-06651600 200 mg QD（4 週間）および PF-06651600 50 mg QD（20 週間） 投与群 4：PF-06651600 50 mg QD（24 週間） 投与群 5：PF-06651600 30 mg（24 週間） 投与群 6：治験薬の投与なし	参考	完了

第 2 相	B7921023（RA）	メトトレキサートが効果不十分であった中等度から重度の活動性 RA 患者を対象に，PF-06650833，PF-06651600 およびトファシチニブを単回および併用投与したときの有効性および安全性を評価する，第 2 相，24 週間，無作為化，二重盲検，並行群間比較，実薬対照，多施設共同試験	目標：450 例	• PF-06650833 400 mg MR + トファシチニブ 11 mg MR（24 週間） • PF-06650833 400 mg MR + PF-06651600 100 mg（24 週間） • PF-06650833 400 mg MR（24 週間） • PF-06651600 100 mg（24 週間） • トファシチニブ 11 mg MR（24 週間）	参考	実施中

AA = 円形脱毛症；CD = クローン病；MR = 放出調節；nbUVB = ナローバンド紫外線 B；PF-06650833 = interleukin-1 receptor-associated kinase 4 阻害薬；PF-06651600 = リトレシチニブ；PF-06700841 = brepocitinib（TYK2/JAK1 阻害薬）；QD = 1 日 1 回；RA = 関節リウマチ；UC = 潰瘍性大腸炎

a：治験実施計画書改訂第 4 版で青少年（12 歳以上 18 歳未満）は脱毛面積が 50%以上と変更

b：カットオフ日：2022 年 2 月 28 日

c：治験実施計画書改訂第 6 版による治験期間変更

d：Primary Completion Date（2022 年 1 月 4 日）までのデータを含む

1.9.3.2. 規制当局との対面助言

本邦では AA の適応症取得を目的として以下のとおり治験相談を実施した。

1.9.3.2.1. [redacted]相談

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（受付番号：[redacted]）に実施した[redacted]相談では，[redacted]について相談した。その結果，[redacted]とのコメントを得た。さらに，[redacted]助言を得た。また，[redacted]受入れ可能との見解を得た。

1.9.3.2.2. [redacted]相談

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（受付番号：[redacted]）に実施した[redacted]相談は，[redacted]との機構コメントに基づき実施した。その結果，[redacted]評価することは受け入れ可能との見解を得た。

1.9.3.2.3. [redacted]相談

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（受付番号：[redacted]）に実施した[redacted]相談では，[redacted]について相談した。その結果，[redacted]評価[redacted]見解を得た。

1.9.3.3. 各種規制要件への適合性

本邦におけるすべての臨床試験は，薬事法第 14 条第 3 項の規定に基づく GCP 省令または ICH ガイドラインに則って実施した。また，申請資料に用いたすべての外国臨床試験は ICH-GCP に

則り実施した。このことから，本申請に用いた臨床試験の倫理性，科学性および信頼性に関する品質は確保されていると判断した。

また，本邦に AA の治療薬の臨床評価に関するガイドラインはない。国際共同治験に関しては，各国の規制当局による助言を参考に試験デザインを設定し，試験を実施していることから，本申請に用いた臨床試験は，現在の科学的水準に適合した試験であると判断した。

1.10. 外国での承認・審査状況

世界同時開発，同時申請（米国：20[redacted] 年 [redacted] 月，EU：20[redacted] 年 [redacted] 月）を行っており，米国および EU の規制当局においても審査中である。

1.11. 現時点で承認申請可能と判断した根拠

本臨床開発プログラムの現時点での承認申請は以下の理由により妥当と判断した。

- 本申請で提出する臨床データは，全身治療の対象となる中等症から重症の青少年（12 歳以上 18 歳未満）および成人（18 歳以上）の AA 患者（AT および AU を含む）を対象として適切に計画された臨床試験のデータであり，リトレシチニブの有効性を裏付ける十分な科学的根拠を示している。

- 有効性を評価した AA 患者を対象とした 3 試験（B7981015 試験，B7981032 試験および B7931005 試験）に 2 試験（AA 患者を対象とした B7981037 試験および尋常性白斑患者を対象とした B7981019 試験）のデータを加えた，合計 1600 例を超えるリトレシチニブに曝露された患者の安全性データを基に，安全性の詳細な評価が可能である。

- 本申請資料に含まれる有効性，安全性および PK データは申請する用法・用量（案）を裏付けるものである。

- 国際共同試験において，全集団と日本人集団の有効性，安全性および PK はおおむね同様の結果が得られており，全集団のデータに基づいて本申請を行うことは適切である。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

臨床試験で使用したリトレシチニブ製剤は，冷蔵保存を必要とする錠剤であった。製造販売承認申請する製剤は 50 mg カプセル剤である。

BE 試験である B7981029 試験により，リトレシチニブの市販予定カプセル剤は治験用錠剤と生物学的に同等であることが示された。

- B7981029 試験ではリトレシチニブの市販予定カプセル剤投与後のリトレシチニブの全身曝露量に対する食事の影響についても評価し，食事はリトレシチニブの全身曝露量に対し臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

薬物濃度の測定にはバリデートされた適格な分析法を用いた（M2.7.1）。

リトレシチニブの生物薬剤学試験には，以下の第 1 相試験 5 試験が含まれる：

- First-in-human 試験（B7981001 試験）

- 治験用錠剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する試験（B7981003 試験）

- [^{14}C]リトレシチニブの吸収，分布，代謝および排泄を検討する試験（B7981011 試験）

- 相対的 BA，食事の影響および BE を評価する試験（B7981022 試験および B7981029 試験）。

3. 臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理に関する主要な知見を以下に示した：

- リトレシチニブのクリアランスは時間依存的に低下し，定常状態時にわずかな累積（1～1.8 倍）が認められるものの，用量比例的な PK を示した。

- リトレシチニブの曝露量は，200 mg までおおむね用量に比例して増加した。

- POPPK 解析の結果から，AA 患者では健康治験参加者と比較してクリアランスが低く，リトレシチニブの全身曝露量の平均値が約 1.5 倍高いことが示された。

- リトレシチニブは主に GST および P450（CYP3A4，CYP2C8，CYP1A2 および CYP2C9）を介した酸化による代謝によって消失する。リトレシチニブの主要代謝物は不活性抱合体であり，主に腎臓で排泄される。

- POPPK 解析の結果から，リトレシチニブの全身曝露量に臨床的に意味のある変化をもたらす内因性要因（年齢，人種，性別，体重）は認められなかったため，内因性要因によるリトレシチニブの用量調整は不要である。

- 軽度（eGFR：60～90 mL/min），中等度（eGFR：30～60 mL/min）および重度（eGFR：30 mL/min 未満）の腎機能障害患者に対する用量調整は不要である。

- 軽度（Child Pugh A）もしくは中等度（Child Pugh B）の肝機能障害患者に対する用量調整は不要である。リトレシチニブのような免疫抑制薬を重度の肝機能障害患者に投与することは推奨されない。

- リトレシチニブの代謝を阻害または誘導する薬剤との併用によりリトレシチニブの曝露量に臨床的に意味のある変化が生じる可能性は低いため，これらの薬剤との併用においてリトレシチニブの用量調整は不要である。

- 食事はリトレシチニブの全身曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさない。

- 制酸剤がリトレシチニブの溶解性および BA に影響を及ぼす可能性は低い。

本申請に含むリトレシチニブの第 1 相臨床薬理試験は Table 2 に示した 21 試験である（M2.7.2.1.2）。

Table 2. Ritlecitinib Clinical Pharmacology Studies

Study Number	Brief Description
PK/PD/Safety/ADME and bioavailability and Intrinsic Factors	
B7981001	Single and multiple ascending dose PK study
B7981011	ADME and absolute bioavailability study
B7981016	Pharmacokinetic study in hepatic impairment participants
B7981020	Pharmacokinetic study in renal impairment patients
B7981008	Pharmacokinetic study in Japanese HVs
B7981036	Pharmacokinetics study in Chinese participants
B7981045	Target occupancy and functional inhibition of JAK3 and TEC kinases by ritlecitinib
Biopharmaceutic	
B7981003	Relative bioavailability study and estimation of food effect
B7981022	Relative bioavailability study
B7981029	Pivotal bioequivalence trial and estimation of food effect
B7981030	Relative bioavailability study for pediatric formulation
Extrinsic Factors	
B7981023	Effect of itraconazole a strong CYP3A inhibitor
B7981026	Effect of rifampicin a potent CYP inducer
DDI (ritlecitinib as perpetrator)	
B7981017	Effect on midazolam a CYP3A substrate and efavirenz a CYP2B6 substrate
B7981024	Effect on rosuvastatin a substrate for BCRP / OATP1B1/1B3 / OAT1/3 transporters
B7981025	Effect of sumatriptan a OCT1 substrate
B7981054	Effect on caffeine a CYP1A2 substrate
B7981069	Effect on tolbutamide a CYP2C9 substrate
B7981018	Effect on oral contraceptives
B7981035	Effect on oral contraceptives
Other Studies	
B7921028	DDI between ritlecitinib and PF-06650833[a]

Source: Adapted from M2.7.2.1.2 Table 1

a. PF-06650833 is an investigational agent currently in development for the treatment of RA and does not inform the clinical pharmacology of ritlecitinib other than confirming its classification as a CYP3A inhibitor.

臨床薬理試験ならびに安全性および有効性データを用いた曝露-反応解析の結果により，リトレシチニブの用法・用量が裏付けられている。詳細は M2.7.2.3 を参照のこと。

3.1. 全般的な薬物動態および代謝

リトレシチニブのクリアランスは時間依存的に低下し，定常状態時にわずかに累積（1～1.8 倍）が認められるものの，用量比例的な PK を示した。

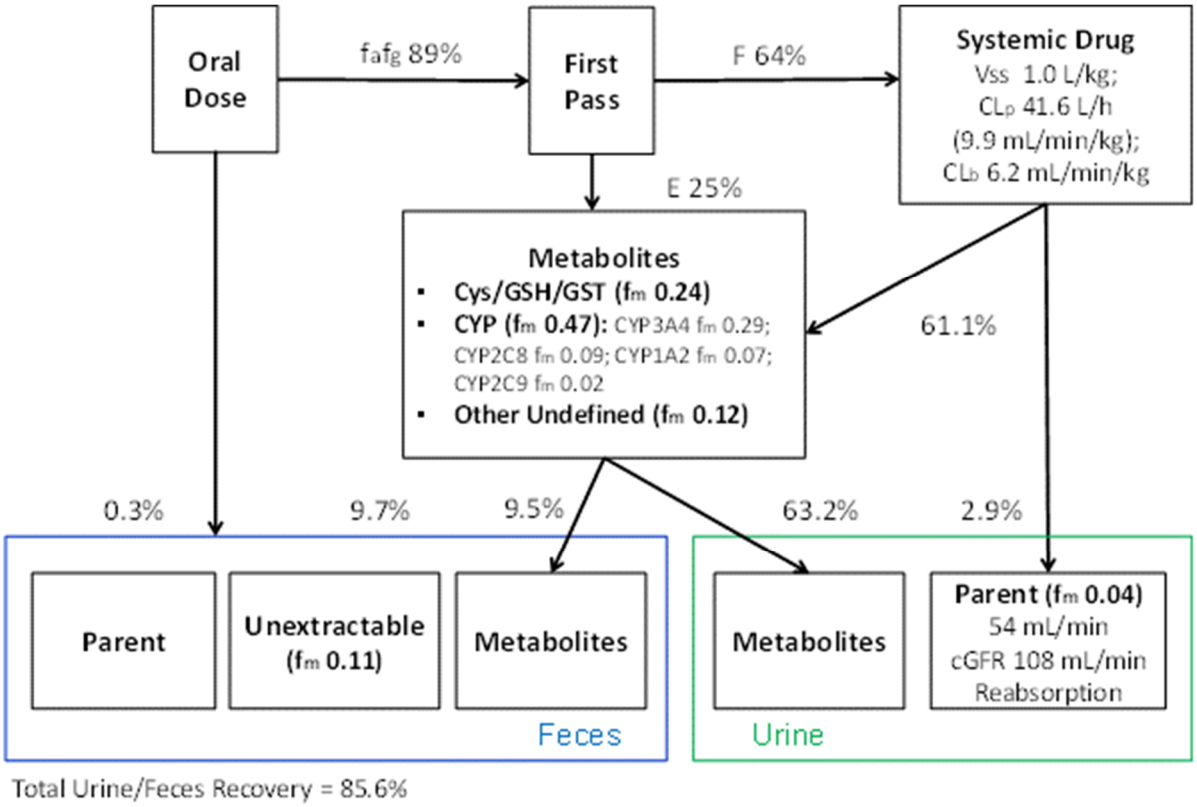
健康治験参加者を対象に，5～800 mg の単回経口投与，50，200 および 400 mg の最長 14 日間の QD 反復投与および 100 および 200 mg の最長 14 日間の BID 反復投与によりリトレシチニブの薬物動態を評価した。

健康治験参加者および AA 患者を対象にした試験の PK データを用いて，POPPK 解析を実施した。AA 患者では健康治験参加者と比較してクリアランスが低く，リトレシチニブの全身曝露量の平均値が約 1.5 倍高かった。

AA 患者の臨床試験において，定常状態時の曝露量でのリトレシチニブの安全性および有効性を適切に評価した。

リトレシチニブは主に GST および P450（CYP3A4，CYP2C8，CYP1A2 および CYP2C9）を介した酸化による代謝によって消失する。リトレシチニブの主要代謝物は不活性抱合体であり，主に腎臓で排泄される（Figure 7）。

Figure 7. Composite Mass Balance and Elimination Model of Ritlecitinib



Source: M2.7.2.3.1.5 Figure 1

Note – The ADME of ritlecitinib was characterized following a single dose and represents the most sensitive assessment of potential metabolites. The clearance of ritlecitinib is slightly reduced after multiple doses and no new metabolites are expected to be formed.

3.2. 薬物動態に対する内因性要因の影響

以下に示す内因性要因よりリトレシチニブの全身曝露量に臨床的に意味のある変化は生じないと考えられるため，これらの内因性要因に基づくリトレシチニブの用量調整は不要である。

観察された変動に基づき，基準とする集団の平均曝露量の 0.5～2 倍の範囲を典型的な曝露量とみなし用量調整を不要とする目安とした。典型的な全身曝露量の範囲に関する考察は M2.7.2.3.1.7.1 に示した。

年齢，人種，性別，体重などの影響は十分に検討されており，POPPK 解析から，これらの要因により曝露量に臨床的に意味のある差が生じないことが示された（M2.7.2.3.3）。

日本人および中国人を対象とした PK 試験（B7981008 試験および B7981036 試験）を実施し，日本人または中国人以外の治験参加者を対象とした他の PK 試験の結果を比較したが，PK に臨床的に意味のある差は確認されなかった。また POPPK 解析の結果から，人種または民族的な要因により PK に臨床的に意味のある差が生じることはないと予測された（M2.7.2.3.3.3）。

肝機能障害患者および腎機能障害患者の全身曝露量を評価したところ，中等度の肝機能障害患者および重度の腎機能障害患者の定常状態における AUC_{tau} は，正常な肝機能または腎機能を有する治験参加者と比較してそれぞれ約 18%および 55%～71%高かったが，これは AA 患者集団における典型的な曝露量の範囲内（平均値の 0.5～2 倍）であるため，臨床的に重要ではない。

肝機能障害患者

リトレシチニブの主な消失経路は代謝であることから，肝機能障害患者を対象にした PK 試験（B7981016 試験）を実施した。中等度の肝機能障害患者の曝露量に臨床的に意味がある変化は認められず，肝機能が正常な治験参加者に対する中等度の肝機能障害患者の AUC_{tau} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，118.50%（87.96%, 159.64%）であったが，C_{max} は同程度であった。中等度の肝機能障害患者での曝露量の増加がわずかであったことから，軽度の肝機能障害患者でのリトレシチニブの PK を評価しなかった。

重度の肝機能障害患者におけるリトレシチニブの PK は評価しなかった。免疫抑制のリスクがあるため，重度の肝機能障害患者にはリトレシチニブの使用は推奨されない。

腎機能障害患者

リトレシチニブは主に代謝によって消失するが，腎排泄されない薬物の PK であっても腎機能障害が影響することがあるため[89]，腎機能障害患者を対象とした PK 試験（B7981020 試験）を実施した。重度の腎機能障害患者での曝露量を，人口統計学的特性が一致する B7981016 試験の健康治験参加者のデータと比較するとともに，POPPK に基づくシミュレーションアプローチを用いて検討した。重度の腎機能障害患者では，腎機能が正常な B7981016 試験の治験参加者と比較して AUC_{tau} が約 55%，C_{max} が約 44%高かった。POPPK に基づくシミュレーションアプローチを用いた検討では，AUC_{tau} は約 71%，C_{max} は約 42%高いと推定された。重度の腎機能障害患者での曝露量の変化が用量調整を要するほどではなかったことから，軽度および中等度の腎機能障害患者ではリトレシチニブの PK を評価しなかった。

3.3. 薬物動態に対する外因性要因の影響

3.3.1. 他の医薬品または他の物質との相互作用

3.3.1.1. 被相互作用薬としてのリトレシチニブ

リトレシチニブの代謝を阻害または誘導する薬剤との併用投与によりリトレシチニブの曝露量に臨床的に意味のある変化が生じる可能性が低いため，これらの薬剤との併用によるリトレシチニブの用量調整は不要である。

基準とする集団の平均曝露量の 0.5～2 倍の範囲を典型的な曝露量とみなすという目安（3.2 項）を，DDI による用量調整の必要性の判断にも用いた。

イトラコナゾール 200 mg の反復投与との併用により，リトレシチニブ 30 mg 単回単独投与と比較して，リトレシチニブの AUC_{inf} は約 15%増加したが，C_{max} は同程度であった。このことから，リトレシチニブの代謝に対する CYP3A の寄与は少なく，CYP3A 阻害薬がリトレシチニブの全身曝露量に対し臨床的に意味のある増加を引き起こす可能性は低いことが示された。

リファンピシン 600 mg の反復投与との併用により，リトレシチニブ 50 mg 単回単独投与と比較して，リトレシチニブの AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ約 44%および 25%減少した。この減少は，GST および CYP3A の双方に対するリファンピシンの誘導作用に起因すると考えられた。したがって P450 に対する中程度～強い誘導薬との併用によりリトレシチニブ濃度が減少する可能性がある。しかしながら，この濃度減少は典型的な曝露量の範囲内（平均値の 0.5～2 倍）であると考えられ，臨床的に重要ではない。

リトレシチニブは複数の GST 分子種によって代謝されることから，GST の遺伝子型による影響は限定的と考えられ，GST を介した代謝での DDI の可能性は低いと考えらえる。B7981001 試験で実施した GST の遺伝子型解析により，GST P1 の機能的遺伝子多型（*B，*C）ならびに GST M1 および T1 の null 遺伝子型では，野生型の GST P1*A，M1 または T1 と比較して AUC に有意差は認められないことが確認されている（報告書番号 PF-06651600_[redacted]_073830）。そのため，GST 特異的な阻害薬または誘導薬との DDI 試験は不要であった。これまでに GST を介した代謝による DDI は報告されていない[90]。

3.3.1.2. 相互作用薬としてのリトレシチニブ

シトクロム P450 の基質

- リトレシチニブは CYP3A の中程度の阻害薬であり，DDI を受けやすい CYP3A 基質の全身曝露量を約 2.7 倍増加させる可能性がある。
- リトレシチニブは CYP1A2 の中程度の阻害薬であり，DDI を受けやすい CYP1A2 基質の全身曝露量を約 2.7 倍増加させる可能性がある。
- リトレシチニブが CYP2B6 基質の全身曝露量に影響を及ぼす可能性は低い。
- リトレシチニブが CYP2C8，CYP2C9 および CYP2C19 基質の全身曝露量に影響を及ぼす可能性は低い。

薬物トランスポーターの基質

- リトレシチニブは OCT1 の阻害薬であり，スマトリプタンなどの薬剤の曝露量を約 1.5 倍増加させる可能性がある。

- 指標薬となる基質の評価および臨床試験での内在性バイオマーカー評価の結果，リトレシチニブは BCRP，OCT2，MATE1，MATE2K，OAT1，OAT3，OATP1B1 および OATP1B3 などのトランスポーターを阻害しない。

経口避妊薬

リトレシチニブ 200 mg QD 投与により，経口避妊薬に含有するエチニルエストラジオールの AUC_{inf} が約 18%減少した。50 mg QD 投与では，エチニルエストラジオールまたはレボノルゲストレルの AUC_{inf} および AUC_{last} に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

3.3.2. 食事の影響

食事はリトレシチニブの全身曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさない。

複数の相対的 BA 試験（B7981003 試験，B7981022 試験および B7981030 試験）で，複数の製剤に関して相対的 BA および食事の影響を評価した。B7981029 試験では，市販予定カプセル剤の主要な BE および食事の影響を評価した。食事はリトレシチニブの吸収量（AUC_{inf}）に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。したがって，リトレシチニブのカプセル剤は食事の有無に関係なく投与可能である。また検証試験およびその他の安全性/有効性評価試験では，食事の有無に関係なく治験薬を服用した。

3.3.3. 制酸剤の影響

リトレシチニブは 1.2～6.8 の pH 範囲で高い溶解性を示す。そのため，制酸剤がリトレシチニブの溶解性およびその後の吸収に影響する可能性は低い。

3.4. MIDD 解析

リトレシチニブの AA を対象とした開発プログラムで実施した MIDD 解析には，POPPK 解析ならびに安全性および有効性評価項目についての曝露-反応解析が含まれる。これらの解析方法，結果および結論の詳細を記載した主要な母集団モデリング解析報告書（PMAR）の一覧を M2.7.2 Table 2 に，結果の要約を M2.7.2.3.3 および M2.7.2.3.4 示した。

健康治験参加者および AA 患者のデータを用いた POPPK 解析により，以下が示された：

- 定常状態時の曝露量は，C_{max} は 10～800 mg，AUC_{tau} は 30～200 mg の範囲で用量に比例して増加した。

- AA 患者では健康治験参加者と比較して定常状態時の AUC_{tau} が 45%，C_{max} が 8%高かった（M2.7.2.3.3.1 および PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157）。

SALT スコアに関する経時的曝露-反応解析により，以下が示された（M2.7.2.3.4.1）：

- C_{av} に基づく EC_{50} の推定値（53.6 ng/mL）は，維持投与量 50 mg QD の C_{av}（定常状態時の C_{av} は 52 ng/mL）と同程度であり，維持投与量 50 mg QD により SALT スコアに対する最大薬物効果の半分の効果が得られると予測される。

- 頭部の脱毛面積を基に評価したベースライン時の疾患重症度［AT/AU 患者 vs. 非 AT/AU 患者］が，モデルの唯一の重要な共変量であった。非 AT/AU 集団との最大の違いはスケールを変換したベースライン時の SALT スコアにあり，そのため AT/AU 患者では非 AT/AU 患者と比較して SALT≤20 達成割合が低くなると推定された。

- 最終モデルに基づくクリニカルトライアルシミュレーションでは，200 mg QD の導入投与により SALT ≤20 達成割合にプラセボとの統計的な差が認められる時期が早まったが，その差が長期間持続することはないと考えられた。

総リンパ球数に関する経時的曝露-反応解析により，以下が示された（M2.7.2.3.4.2.2.1）：

- リンパ球減少症の発現は，200 mg の導入投与を行った方が，行わなかった場合（30 mg もしくは 50 mg の継続投与）と比べて多くなると予想された（0.2～<0.5 x 10^9 cells/L となる CTCAE グレード 3 の発現リスクの 95%予測区間上限はそれぞれ 2.5%と 0.8%）。

感染症（中等度の感染症，重度の感染症および投与中止に至った感染症）に関する経時的曝露-反応解析により，以下が示された（M2.7.2.3.4.3.1）：

- 感染症の平均発現頻度に対する時間加重 C_{av} の影響についてモデルで推定した傾きの 95% CI に 0 が含まれなかったことから統計的に有意であった。

- 4 週間の 200 mg QD 投与（導入投与）後に 50 mg QD 投与した場合，1 年間リトレシチニブを投与したときの患者 100 人あたりの平均累積発現頻度（95% CI）は 14.9（13.1, 16.9）であり，200 mg の導入投与を実施せず，50 mg QD 継続投与した場合では 13.5（11.9, 15.3）であった。

帯状疱疹感染に関する経時的曝露-反応解析により，以下が示された（M2.7.2.3.4.3.2）。

- 帯状疱疹の平均発現頻度に対する時間加重 C_{av} の影響は，評価したリトレシチニブ曝露量の範囲で統計的に有意ではなかった（傾きのモデル推定値の 95% CI に 0 が含まれた）。この結果からリトレシチニブの全身曝露量と帯状疱疹の発現頻度に関連性がないことが示された。

発疹に関する経時的曝露-反応解析により，以下が示された（M2.7.2.3.4.3.3）：

- 発疹の平均発現頻度に対する時間加重 C_{av} の影響についてモデルで推定した傾きの 95% CI に 0 が含まれなかったことから統計的に有意であった。

- 4 週間の 200 mg QD 投与後に 50 mg QD 投与する用法・用量で 1 年間リトレシチニブを投与した後の患者 100 人あたりの平均累積発現頻度（95% CI）は 27.5（25.0, 30.2）であり，200 mg の導入投与を実施せず，50 mg QD 継続投与した場合では 23.9（21.7, 26.3）であった。

4. 有効性の概括評価

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た。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 200/50 mg QD，50 mg QD，200/30 mg QD および 30 mg QD の 4 つの用法・用量でプラセボと比較して統計的に有意な改善を示した。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（Table 3）。

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のデータからも裏付けられた。なお，全曝露コホートは，効果の持続性を評価することを目的としており，B7981015 試験から長期投与試験（B7981032 試験）に移行した治験参加者に加えて，B7981032 試験の新規治験参加者のうち B7981015 試験と疾患特性が同様な治験参加者（MDN 治験参加者）も含めた（M2.7.3.1.1.6.3.1）。全曝露コホートでは，各投与群の評価に加えて，同じ用法・用量の投与群を併合して有効性を評価した。

4.1. 人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性

B7981015 試験（検証試験）の人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性は，投与群間で同様であり，リトレシチニブの治療対象となる AA 患者集団をおおむね代表するものであった（M2.7.6，B7981015 試験総括報告書 10.5 項）。

- 治験参加者の年齢の平均値は 33.7 歳であった。全体で，成人（18 歳以上）は 613 例（85.4%），青少年（12 歳以上 18 歳未満）は 105 例（14.6%）が組み入れられた。
- 治験参加者の大部分は女性（62.1%）で，白人（68.0%）であった。
- AA 診断からの罹病期間の中央値は 6.9 年であり，現在の頭部の脱毛症状に対する罹病期間の中央値は 2.5 年であった。ベースライン時の SALT スコアの平均値は投与群間で同様であり，88.3～93.0 の範囲であった。
    - B7981015 試験では，有病率が低い AT/AU に対する有効性の推定精度を高めるために，より多くの AT/AU 患者を組み入れることとした（組み入れ目標：全体の約 40%）。結果として，治験参加者の 46%が AT/AU 治験参加者であった。
    - 非 AT/AU 治験参加者のベースライン時の SALT スコアの平均値は，投与群間で 78.3～87.0 の範囲であった。
- 全体として，ベースライン時に EBA（眉毛）および ELA（睫毛）スコアが異常を示した治験参加者はそれぞれ 83.0%および 74.7%であった。

全曝露コホートの MDN 群（B7981032 試験の新規治験参加者のうち B7981015 試験と疾患特性が同様な治験参加者）の人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性は，B7981015 試験と同様であった。また，B7931005 試験の人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性は，プラセボ群およびリトレシチニブ投与群間でおおむね同様であり，B7981015 試験と比較してもおおむね同様であった（M2.7.6，B7931005 試験総括報告書 10.5 項）。

4.2. 有効性の要約

リトレシチニブ 200/50 mg，200/30 mg，50 mg，および 30 mg の投与により，臨床医および患者報告による評価に基づく，頭部および頭部以外の毛髪再生の改善が認められた（Table 3）。

Table 3. SALT, EBA, ELA, PGI-C and P-Sat Endpoints for the 200/50 mg, 200/30 mg, 50 mg and 30 mg Dose Regimens - Study B7981015

Visit	Endpoint	Ritlecitinib 200/50 mg (N=132)	Ritlecitinib 200/30 mg (N=130)	Ritlecitinib 50 mg (N=130)	Ritlecitinib 30 mg (N=132)	Placebo (N=131)
Week 24	SALT ≤20 response (%)[a] (Primary endpoint)	30.65	22.31	23.39	14.29	1.54
	SALT ≤10 response (%)[a]	21.77	13.22	13.71	10.92	1.54
	Change from baseline in SALT, LS mean (SE)	-36.5 (2.55)	-29.2 (2.56)	-33.3 (2.57)	-23.6 (2.62)	-5.1 (2.52)
	EBA response (%)[a,b]	33.98	25.49	29.00	16.67	4.67
	ELA response (%)[a,c]	30.21	21.35	28.89	26.09	5.15
	PGI-C response (%)[a,d]	53.17	47.11	49.60	42.15	9.23
	P-Sat improvement (%)					
	Amount of hair grown	67.5	63.0	67.5	61.7	22.6
	Overall hair grown back	67.5	62.2	66.7	61.7	22.6
	Quality of new hair	65.8	61.3	64.2	59.1	23.4
Week 48	SALT ≤20 response (%)	39.53	34.43	43.20	31.15	-
	SALT ≤10 response (%)	33.33	27.87	31.20	25.41	-
	Change from baseline in SALT, LS mean (SE)	-47.2 (3.19)	-39.5 (3.21)	-48.6 (3.23)	-38.5 (3.27)	-
	EBA response (%)[b]	42.99	32.67	43.56	33.33	-
	ELA response (%)[c]	38.38	29.55	40.00	30.53	-
	PGI-C response (%)[d]	58.14	52.03	56.00	49.18	-
	P-Sat improvement (%)					
	Amount of hair grown	72.8	69.0	73.3	70.1	-
	Overall hair grown back	72.8	67.3	73.3	71.0	-
	Quality of new hair	70.2	65.5	74.1	68.2	-

Source: B7981015 CSR Table 14; Table 16; Table 14.2.2.5.1.1; Table 14.2.2.6.1; Table 14.2.2.7.1; Table 14.2.2.3.1.1; Table 14.2.3.2.1; Table 14.2.1.5; Table 14.2.2.2.4; Table 14.2.2.5.2.1; Table 14.2.2.6.2; Table 14.2.2.7.2; Table 14.2.2.3.3.

a. MN method for the difference in the proportion of responders between each active treatment group and placebo. In this analysis, participants with missing SALT score at Week 24 due to COVID-19 related reasons were excluded, whereas participants with missing data due to other reasons were considered as non-responders.

b. EBA response based on the proportion of participants with at least a 2-Grade Improvement from Baseline or a Normal EBA Score (Among Participants without Normal EBA at Baseline).

c. ELA response based on the proportion of participants with at least a 2-Grade Improvement from Baseline or a Normal ELA Score (Among Participants without Normal ELA at Baseline).

d. PGI-C response based on the proportion of participants with a score of “moderately improved” or “greatly improved”.

4.3. 第 24 週時の臨床医による頭部の毛髪再生の評価

4.3.1. 第 24 週時の SALT≤20 達成（主要評価項目）

B7981015 試験の第 24 週時の SALT≤20 達成割合はリトレシチニブ群（10 mg を除く）でプラセボ群より統計的に有意に高く，リトレシチニブ 200/50 mg，200/30 mg，50 mg，および 30 mg 投

与により，第 24 週時に臨床的に意味のある頭部の毛髪再生が認められた（Table 3，M2.7.3.2.1）。

- リトレシチニブ 200/50 mg 群および 50 mg 群は，事前に規定した第 1 種の過誤を強く制御した検定手順（α = 0.00125）でプラセボに対する優越性が示され，主要評価項目を達成した。
    - リトレシチニブ 200/30 mg 群および 30 mg 群も，全体の有意水準α = 0.00125 で第 24 週時にプラセボに対する優越性が示され，主要評価項目を達成した。
- 第 24 週時の SALT≤20 達成割合は，導入投与なしよりも導入投与（200 mg を 4 週間）ありの群で高かった（200/50 mg 群 vs 50 mg 群，および 200/30 mg 群 vs 30 mg 群）。
    - 導入投与の効果は，B7981015 試験のロジスティック回帰分析より統計的に有意（p=0.043874）であることが示された（M2.7.3.4.1.1）。MIDD 解析の一部として実施した経時的曝露-反応解析でも，導入投与を用いた用法での第 24 週時の達成割合がより高くなることが推定された（M2.7.3.4.1.2）。
- 第 24 週時の SALT≤20 達成割合は，50 mg 群で 30 mg 群より高かった（200/50 mg 群 vs 200/30 mg 群，および 50 mg 群 vs 30 mg 群）。
    - これらの結果は，50 mg および 30 mg の投与量は，用量反応曲線の線形部分に位置するとした曝露-反応解析の結果と整合している（M2.7.3 Figure 39）。したがって，50 mg 投与は 30 mg 投与より高い効果を示すことが予測され，実際に 50 mg 投与により高い効果が認められた。
- 全曝露コホートおよび B7931005 試験における第 6 ヵ月時のリトレシチニブの毛髪再生効果に関する結果は，B7981015 試験の結論を裏付けるものであった（M2.7.6）。

4.3.2. 第 24 週時のその他の SALT 評価項目

- B7981015 試験の第 24 週時の SALT≤10 達成割合は，導入投与の有無に関わらず，リトレシチニブ 50 mg および 30 mg でプラセボより高かった（Table 3，M2.7.6）。
    - 全般的に，第 24 週時の有効性は，導入投与の有無に関わらず，50 mg で 30 mg より高かった（200/50 mg 群 vs 200/30 mg 群，および 50 mg 群 vs 30 mg 群）。
- B7981015 試験の第 24 週時の SALT スコア（絶対値）の低下は，導入投与の有無に関わらず，リトレシチニブ 50 mg および 30 mg でプラセボより大きかった（ベースラインからの変化量の LSM はより低下した）（Table 3，B7981015 試験総括報告書 11.1.2.5 項）。

4.4. 第 24 週時の臨床医による頭部以外の毛髪再生の評価

AA 患者にとって頭部の脱毛が最も重要な症状である一方で，AA の治療選択肢を検討するにあたり，多くの AA 患者は眉毛および睫毛の再生も重要な要素としている [34]。

- B7981015 試験のベースライン時に眉毛または睫毛の脱毛を呈した治験参加者では，導入投与の有無に関わらず，リトレシチニブ 50 mg および 30 mg 投与により，臨床的に意味のある

EBA および ELA の改善（2 段階以上の改善または正常な EBA もしくは ELA を達成した治験参加者の割合として評価）が認められた（Table 3，M2.7.6）。

- B7981015 試験の結果と同様に，B7931005 試験（M2.7.6）および全曝露コホート（M2.7.3.3.2.2.1）でも，EBA および ELA の改善（2 段階以上の改善または正常な EBA もしくは ELA を達成した治験参加者の割合として評価）が認められた。

4.5. 第 24 週時の患者報告による頭部の毛髪再生の評価

B7981015 試験では，リトレシチニブ投与後の AA の改善について治験参加者による評価も実施した。臨床医による評価（SALT≤20 達成，EBA および ELA 改善）と同様に，患者報告による評価（PGI-C，P-Sat および AAPPO の脱毛領域）でもリトレシチニブ投与による改善が認められた（M2.7.6，B7981015 試験総括報告書 11.1.2.9 項）。

4.6. 長期有効性（第 28 週～第 48 週）

臨床医および患者報告によるすべての評価項目で，リトレシチニブの効果は第 48 週時まで継続的に増大した。

4.6.1. 臨床医による評価

B7981015 試験でリトレシチニブの投与を受けた治験参加者では，SALT≤20 達成割合，SALT≤10 達成割合，ならびに EBA および ELA の改善割合は，第 48 週時まで継続的に増加した（Figure 8，Table 3）。

- 第 24 週時の改善割合（SALT≤20，SALT≤10，EBA および ELA）は，導入投与（200 mg）なしよりも導入投与ありの投与群で高かったが，第 48 週時の改善割合には導入投与の影響は認められなかった。

- 第 48 週時の改善割合（SALT≤20，SALT≤10，EBA および ELA）は，導入投与の有無に関わらず，50 mg 群で 30 mg 群よりも高かった（200/50 mg 群 vs 200/30 mg 群，および 50 mg 群 vs 30 mg 群）。

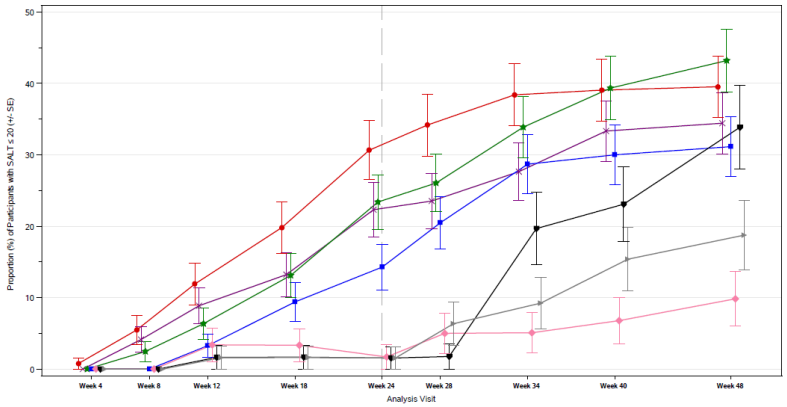
- SALT スコアのベースラインからの変化量の LSM は，第 48 週時まで継続的に改善（低下）した（Figure 9）。

全曝露コホートの SALT≤20，SALT≤10，EBA および ELA の結果は，B7981015 試験（検証試験）と同様であった（M2.7.3.2.1）。

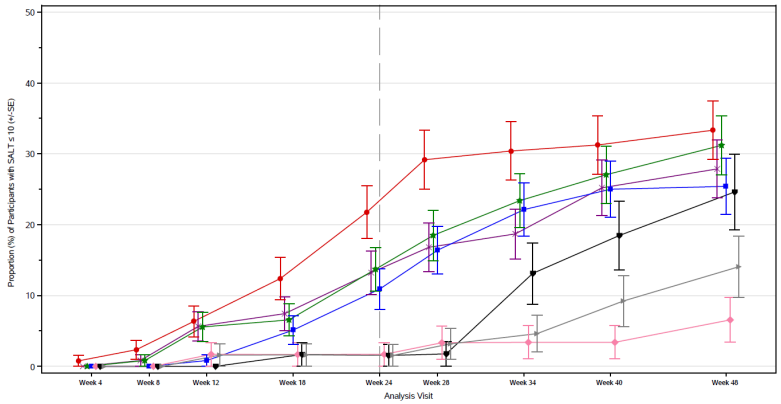
- 全曝露コホートの併合群の SALT≤20 達成までの期間の解析では，SALT≤20 達成までの期間の中央値は，200/50 mg 併合群で 50 mg 併合群より短かった。しかしながら，両併合群間の SALT≤20 達成の累積割合は，リトレシチニブ 50 mg 投与開始から約 12 ヵ月後に同様になり，その状態は第 24 ヵ月時まで持続した（M2.7.3 Figure 9）。

Figure 8. SALT ≤20, SALT ≤10, EBA, and ELA Response up to Week 48 – B7981015

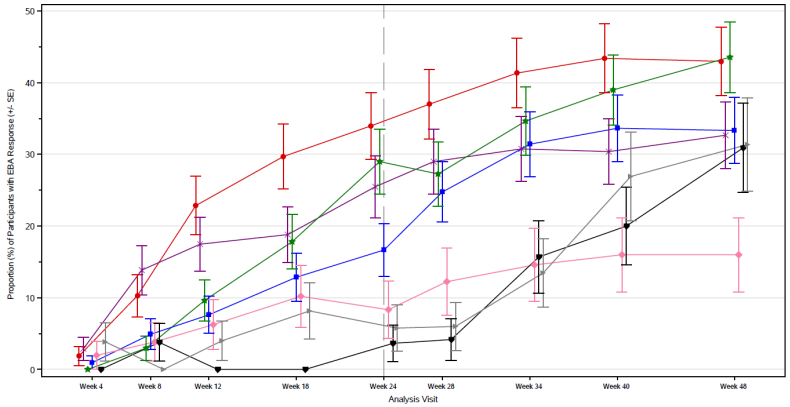
a) Response Based on SALT Score ≤20 up to Week 48 (FAS)



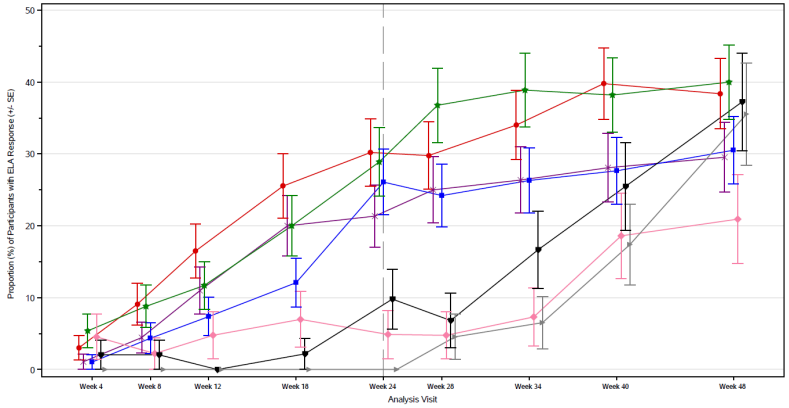
b) Response Based on SALT Score ≤10 up to Week 48 (FAS)

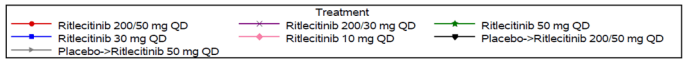


c) Response Based on at Least a 2-Grade Improvement From Baseline or a Normal EBA Score up to Week 48 (Among Participants Without Normal EBA at Baseline in FAS)[a]



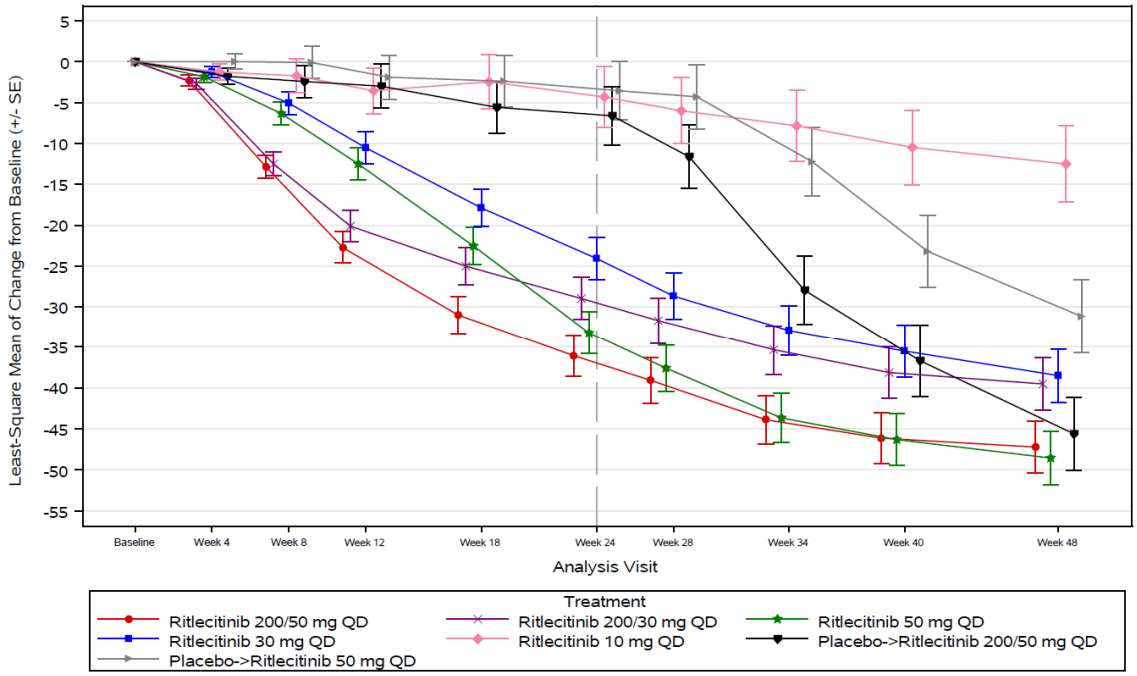
d) Response Based on at Least a 2-Grade Improvement From Baseline or a Normal ELA Score up to Week 48 (Among Participants Without Normal ELA at Baseline in FAS)[a]





Source: B7981015 試験総括報告書 Figure 6, Figure 7, Figure 10, Figure 11
Cases with missing data at that timepoint due to COVID-related reasons are excluded.
Cases with missing data at that time point due to reasons unrelated to COVID-19 are considered as non response.
a. Baseline is defined as the latest non-missing value from the pre-treatment period.

Figure 9. Least-Square Mean of Change From Baseline in SALT Score up to Week 48 (FAS) (B7981015)



MMRM: mixed-effect model with repeated measures includes the fixed effects for treatment group, baseline value, visit, treatment by visit interaction.
Baseline is defined as the latest non-missing value from the pre-treatment period.
Unstructured covariance matrix was used for model errors.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13JUL2021 (13:56) Source Data: adas Table Generation: 09AUG2021 (02:27)
(Database snapshot date : 12JUL2021) Output File: ./nda1_cdisc/B7981015/adas_f602c

Source: B7981015試験総括報告書Figure 9

4.6.2. 患者報告による評価

リトレシチニブ投与により，AA 患者の健康関連の生活の質が改善した。PGI-C，P-Sat および AAPPO（現在の脱毛症状）の結果は，頭部（SALT≤20），眉毛（EBA）および睫毛（ELA）に対する臨床医による評価と一致した（M2.7.3.2.1，M2.7.6，B7981015 試験総括報告書 11 項）。

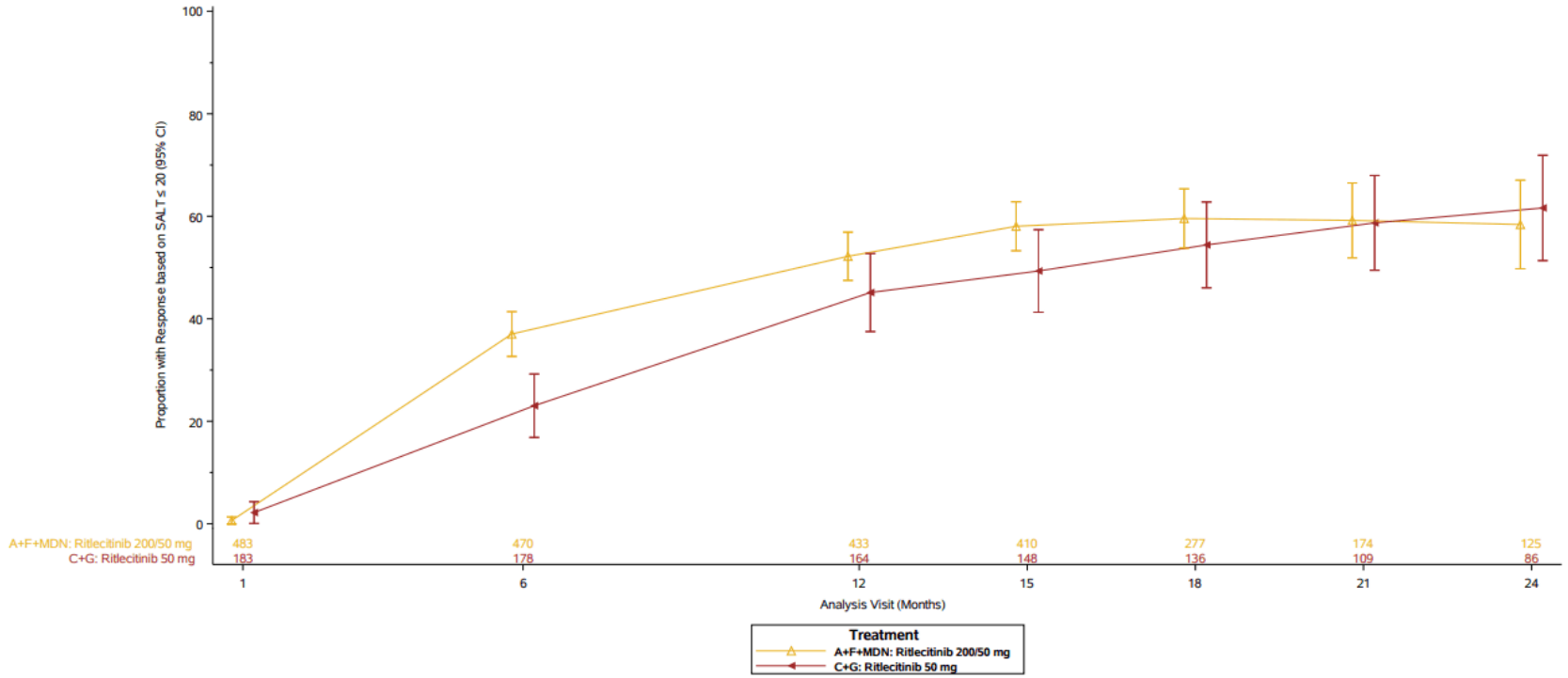
4.7. 有効性の持続（第 12 ヵ月以降）

全曝露コホートでは，SALT≤20 達成割合はリトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群ともに第 12 ヵ月～第 24 ヵ月時まで継続的に増加した（Figure 10）。

- SALT≤20 達成割合は両併合群間でおおむね同様であり，導入投与の有無により，効果の持続に差はないことが示された（M2.7.3.5.2）。

全曝露コホートでは，EBA および ELA の改善割合はリトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群ともに第 12 ヵ月～第 24 ヵ月時まで増加し，SALT≤20 達成割合と同様な経時的な変化を示した（M2.7.3.5.3）。

Figure 10 SALT ≤20 Response at Selected Timepoints - Line Plot – Combined Groups (All-Exposure Cohort)



Source: M2.7.3 Figure 40
All-Exposure Cohort includes all participants who received ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of ritlecitinib. Post baseline timepoints are counted from the first dose of ritlecitinib treatment; for Groups F and G ritlecitinib started at Week 24 of Study B7981015, while for the remaining groups ritlecitinib started on Day 1 of the respective study. Ritlecitinib 200/50 mg group includes Groups A, F, and MDN combined. Ritlecitinib 50 mg group includes Groups C and G combined. PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adas Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:10) Table Generation: 13APR2022 (22:57) Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adas_f101_aec20c

4.8. 効果の持続

全曝露コホートでは，リトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群ともに，第 6 ヵ月時に SALT≤20 改善を達成した治験参加者（レスポンダー）の約 90%で第 12 ヵ月時も効果が持続していた（M2.7.3.3.2.1.3）。

全曝露コホートでは，リトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群ともに，第 12 ヵ月時レスポンダーの約 90%で第 24 ヵ月時も効果が持続していた（M2.7.3.5.4）。

4.9. 第 6 ヵ月時および第 12 ヵ月時ノンレスポンダーでの遅発効果

第 6 ヵ月時または第 12 ヵ月時に SALT≤20 を達成しなかった治験参加者（ノンレスポンダー）では，同じ用法・用量で投与を継続した結果，一部のノンレスポンダーが SALT≤20 を達成した。

- 全曝露コホートの第 6 ヵ月時ノンレスポンダーのうち，リトレシチニブ 200/50 mg 併合群の 26.07%（257 例中 67 例）および 50 mg 併合群の 31.45%（124 例中 39 例）が，第 12 ヵ月時に SALT≤20 を達成した（M2.7.3.3.2.1.4）。

- 全曝露コホートの第 12 ヵ月時ノンレスポンダーのうち，リトレシチニブ 200/50 mg 併合群の 30.88%（68 例中 21 例）および 50 mg 併合群の 36.59%（41 例中 15 例）が，第 24 ヵ月時に SALT≤20 を達成した（M2.7.3.5.5）。

4.10. 投与中止および再投与

利用可能なデータから，リトレシチニブ投与の初期の毛髪再生効果を維持するためには，リトレシチニブの継続的な投与が必要であることが示唆された。短期間の投与中断（予測されない疾患，手術，入院，旅行などによる投与中断）は，リトレシチニブの長期有効性に負の影響を及ぼさないと考えられるが，投与中断は約 6 週間以内にとどめることが望ましい（M2.7.3.5.7）。

これらの結論は，経時的曝露-反応解析および B7931005 試験の投与中止／再投与データの結果に基づくものである。

4.10.1. 経時的曝露-反応解析

SALT≤20 達成前後の投与中断による影響を理解するために，MIDD 解析の一部として構築した経時的曝露-反応モデルを用いてシミュレーションを実施した（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158）。最終経時的曝露-反応モデルを用いたクリニカルトライアルシミュレーションでは，以下が示された（M2.7.3.5.7）。

- 6 週間以内の投与中断では，頭部の毛髪再生が大きく失われることはないと予測された。

- SALT≤20 達成前の 6 週間以上の投与中断は，SALT≤20 達成を大きく遅延させることが予測された。

- SALT≤20 達成後の 6 週間以上の投与中断は，頭部の脱毛により SALT≤20 が維持されない可能性がある（M2.7.3 Table 8）。

4.10.2. B7931005 試験の投与中止および再投与

経時的曝露-反応解析の結果と同様に，B7931005 試験の投与中止／再投与期間の結果から，より長期にわたり投与を中断すると，最初に認められた毛髪再生は維持されない可能性が示された（B7931005 試験総括報告書 11.2.3.1 項）。

- 投与中止期間に再投与基準（第 24 週時の SALT スコアのベースラインからの変化率 － 第 24 週以降の SALT スコアのベースラインからの変化率 ＞30%）を満たすまでの期間の最小値は 4.29 週間，中央値は 16.1 週間あった（4 週間の休薬期間を含む）。

- 再投与開始後の最長 24 週間の投与により，最初に認められた毛髪再生を完全に回復した治験参加者はいなかった。

4.10.3. 投与中止および再投与に関する結論

- B7931005 試験のいくつかの試験デザインの特徴［群の例数がかなり少ないこと（n=14），非無作為化および非対照，わずか投与 6 ヵ月後のレスポンダーに対する投与中止，SALT≤20 とは異なるレスポンダーの定義，特定の効果消失／再投与基準，および治験責任医師は非盲検とされた単盲検継続投与期など］から，B7931005 試験の解析結果に基づく推論には限界がある（M2.7.3.5.7）。しかしながら，単盲検継続投与期に治験責任医師が非盲検であったことに関して，脱毛の有無については客観的な評価が可能であった。

- 外部の AA 専門家らによると，①治療開始後の初期における短期間の治療後の治療中止は効果の消失につながる可能性があるため通常は推奨されない，②短期間の治療において改善が認められたレスポンダーにおいても同様に推奨されない，③しかしながら，1 年以上（改善状況に応じて）治療継続後に治療の漸減を試みることは可能である，としている。
  B7931005 試験では最初の 24 週間の投与後に投与を中止したことから，本試験のデータはリトレシチニブの臨床使用に関する臨床医への情報とはなるものの，実臨床において AA 治療方針の判断に適用するには限界がある。

- B7931005 試験の再投与期間は最長で 24 週間であったことから，24 週間以上再投与した場合に何例の治験参加者が SALT≤20 を再達成していたのかは不明である。

なお，AA 患者を対象とした投与中断／再投与を評価する無作為化試験は，以下の理由で不要かつ適切でないため，リトレシチニブの臨床開発プログラムには含まれていない。

- AA 専門医の意見では，投与中止期間の新たな脱毛の可能性そのものが，AA 患者の強い不安および心理的負担になる可能性があるとしている。したがって，治験依頼者は，上記のような試験は倫理的に不適切であり，心理的に有害であると考えた[91]。

- 現在 AA の治療法は確立されておらず，効果持続のための最適または最短の治療期間は未知であることから，正式な投与中止／再投与試験は実施可能でなく，有益ではないと考えた。

- 完了した B7931005 試験（前期第 2 相）の投与中止／再投与の利用可能なデータ（限界があるが）および経時的曝露-反応解析からの臨床的に有益な情報を考慮すると，投与中止／再投与試験の実施は科学的に不要であると考えた。

4.11. 部分集団の有効性

B7981015 試験の第 24 週時の治療効果（SALT≤20 達成割合における各リトレシチニブ群およびプラセボ群の差）は，いずれの投与群でも，ほとんどの部分集団（年齢，BMI，体重，性別，人種，地域，AA 診断からの罹病期間，現在の AA の罹病期間，および AA 薬物療法歴）でおおむね同様であった（M2.7.6）。

B7981015 試験では，リトレシチニブ 200/50 mg および 50 mg の投与により，AT/AU および非 AT/AU の両方の治験参加者で治療効果が認められたが，第 24 週時の SALT≤20 達成割合は非 AT/AU 治験参加者で AT/AU 治験参加者より高かった（M2.7.6）。

全曝露コホートでも，リトレシチニブ 200/50 mg および 50 mg の投与により，すべての部分集団で臨床的に意味のある頭部の毛髪再生が認められた。B7981015 試験と同様に，AT/AU，非 AT/AU に関わらず臨床的に意味のある改善が認められたが，第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は非 AT/AU 治験参加者で AT/AU 治験参加者より高かった（M2.7.3.3.3）。

ベースライン時に眉毛または睫毛に異常を示した治験参加者は少なかったことから，全曝露コホートを用いて眉毛および睫毛の毛髪再生を検討した。リトレシチニブ 200/50 mg および 50 mg 投与により，ベースライン時に眉毛または睫毛の異常を示した治験参加者で臨床的に意味のある頭部の毛髪再生，ならびに眉毛および睫毛の再生が各部分集団で認められた（M2.7.3.3.3）。

4.11.1. 青少年治験参加者（12 歳以上 18 歳未満）における有効性

リトレシチニブ投与により，青少年（12 歳以上 18 歳未満）でも，成人と同様に，臨床的に意味のある有効性が認められた。

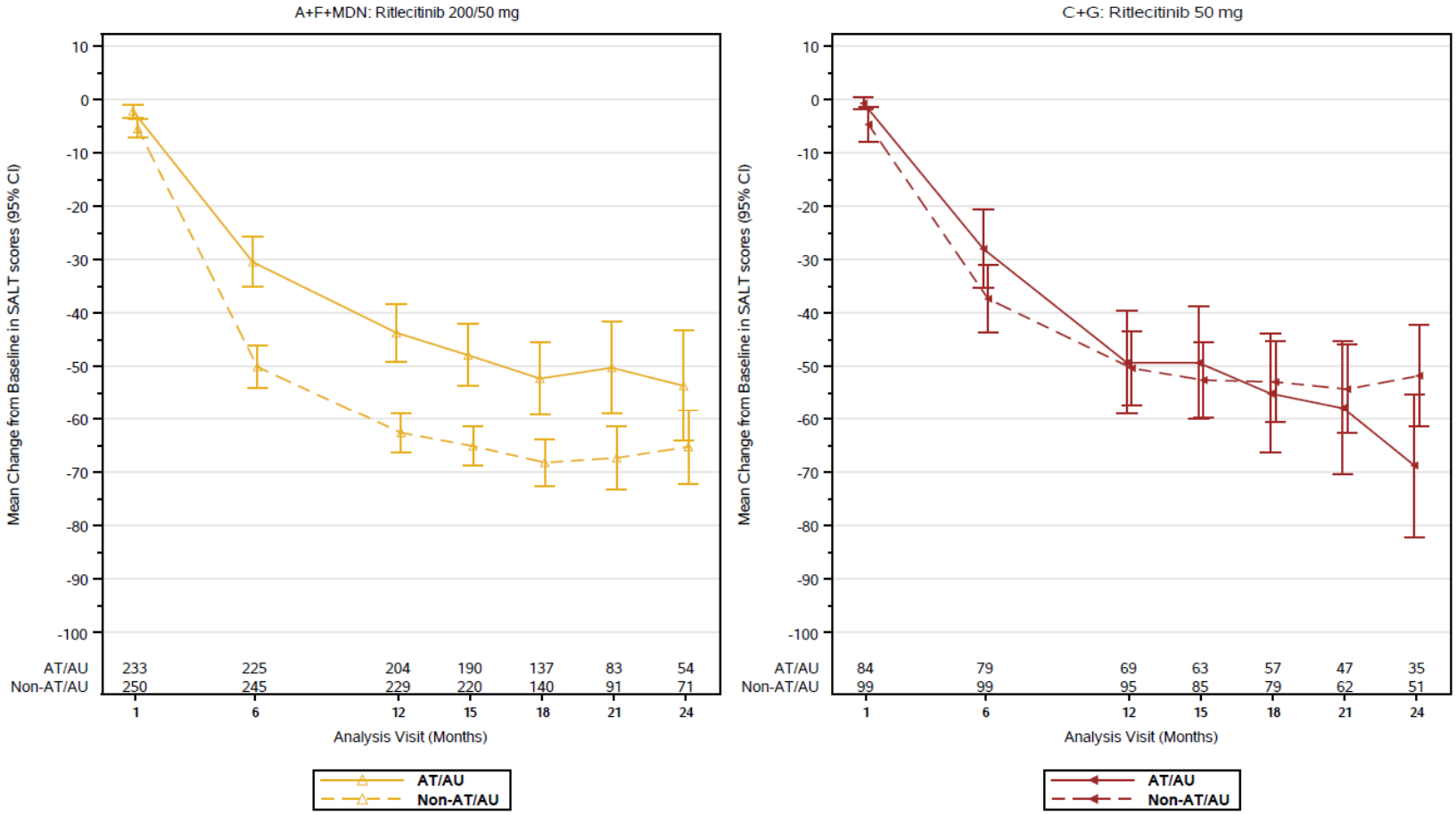
- B7981015 試験では，第 24 週時のプラセボで調整した SALT≤20 達成割合は，青少年では 200/50 mg 群および 50 mg 群でそれぞれ 27.78%および 25.00%，成人ではそれぞれ 29.33%および 21.35%であった（B7981015 試験総括報告書 Figure 15）。
    - 全曝露コホートでは，リトレシチニブ 200/50 mg 群および 50 mg 群ともに，第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は青少年および成人でおおむね同様であった。また，青少年では両併合群ともに SALT≤20 達成は第 24 ヵ月時まで持続することが示された（M2.7.3.3.3.2）。
    - 全曝露コホートの第 6 ヵ月時の EBA および ELA 改善割合は，リトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群ともに青少年で成人よりも高い傾向が認められた（M2.7.3.3.3.2）。
- 共変量の影響を評価した経時的曝露-反応解析（M2.7.3.4.1.2.1.2）では，年齢（成人と青少年）はリトレシチニブの有効性に影響する重要な共変量として特定されなかった。単変量解析でみられた青少年と成人の効果のわずかな差（青少年の方が効果が高かった）は，部分集団間の体重差による曝露量の差，および AT/AU 治験参加者の割合が成人で高かったことによるものと考えられた（M2.7.3.4.1.2）。

4.11.2. ベースライン時に AT/AU を罹患する治験参加者における有効性

リトレシチニブ投与により，AT/AU 治験参加者でも臨床的に意味のある有効性が認められたが，AA の改善割合は非 AT/AU 治験参加者で AT/AU 治験参加者より高かった。

- B7981015 試験では，第 24 週時のプラセボで調整した SALT≤20 達成割合は，AT/AU 治験参加者のリトレシチニブ 200/50 mg 群および 50 mg 群ではそれぞれ 14.04%および 7.27%，非 AT/AU 治験参加者ではそれぞれ 41.92%および 33.37%であった（B7981015 試験総括報告書 Figure 16）。
    - 全曝露コホートのリトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群ともに，第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，AT/AU 治験参加者で非 AT/AU 治験参加者より低かった。第 24 ヵ月時までの経時的な SALT≤20 達成割合は，200/50 mg 併合群では第 24 ヵ月時まで AT/AU 治験参加者で非 AT/AU 治験参加者より低かったが，50 mg 併合群では第 21 ヵ月時まで AT/AU 治験参加者で非 AT/AU 治験参加者よりも低く，第 24 ヵ月時は両部分集団で同様であった（M2.7.3.3.3.3）。
- 全曝露コホートの AT/AU 治験参加者と非 AT/AU 治験参加者の経時的な SALT≤20 達成割合の差は，経時的な SALT スコアのベースラインからの変化量の平均値の差より顕著であった（Figure 11，M2.7.3 Figure 26）。これは，AT/AU 治験参加者のベースライン時の AA 重症度がより重度であった（SALT スコアの絶対値がより大きい）ことから，SALT スコアのベースラインからの変化量（絶対値）は AT/AU 治験参加者と非 AT/AU 治験参加者でおおむね同様であったにも関わらず，AT/AU 治験参加者では SALT≤20 達成例数は少なかったと考えられる（M2.7.3.3.3.3）。
- 全曝露コホートの第 6 ヵ月時の EBA および ELA 改善割合は，リトレシチニブ 200/50 mg 併合群では非 AT/AU 治験参加者で AT/AU 治験参加者より数値的に高く，リトレシチニブ 50 mg 併合群では両部分集団でおおむね同様であった（M2.7.3.3.3.3）。
- 共変量の影響を評価した経時的曝露-反応モデルを用いた解析では，ベースライン時の AT/AU 罹患の有無のみがリトレシチニブの有効性に対して重要な影響を与える共変量として特定された（M2.7.3.4.1.2）。AT/AU 治験参加者と非 AT/AU 治験参加者の間の改善割合の差は，両部分集団のベースライン時のパラメータ（ベースライン時の SALT スコア）の違いによるものと考えられた（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158）。

Figure 11 Change from Baseline in SALT Scores Over Time by AA Severity - Line Plot - Combined Treatment Groups (All-Exposure Cohort)



Source: M2.7.3 Figure 27
All-Exposure Cohort includes all participants who received ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of Ritlecitinib.

Participants in the non-AT/AU category had a SALT score of <100% at Baseline, and participants in the AT/AU category had a SALT score of 100% at Baseline (regardless of the category in the AA history CRF).
Post baseline timepoints are counted from the first dose of ritlecitinib treatment; for Groups F and G ritlecitinib started at Week 24 of Study B7981015, while for the remaining groups ritlecitinib started on Day 1 of the respective study.
Ritlecitinib 200/50 mg group includes Groups A, F, and MDN combined. Ritlecitinib 50 mg group includes Groups C and G combined.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adas Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:10) Table Generation: 30MAR2022 (03:44)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adas_f604c_atau_aec

4.12. 日本人集団

B7981015 試験および B7981032 試験には日本人の治験参加者も含まれた。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）。

5. 安全性の概括評価

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。

青少年および成人の AA 患者におけるリトレシチニブの臨床安全性プロファイルは，個々の試験結果に基づく評価に加えて，AA を適応とする臨床開発プログラムからの 4 試験（B7931005 試験，B7981015 試験，B7981032 試験および B7981037 試験）および尋常性白斑を適応とする臨床開発プログラムからの 1 試験（B7981019 試験）の安全性データを併合解析した結果に基づき評価した。

リトレシチニブの各投与群は，200/50 mg 群，100/50 mg 群，50/50 mg 群，200/30 mg 群，30/30 mg 群および 10 mg 群と表記した（いずれの投与群も QD 投与）。これらの投与群は，事前に規定した 4 つの併合コホートで評価した（Table 4）。各併合コホートでは，各投与群を併合した併合群の評価も実施した。

本申請の推奨用法・用量は，導入投与なしの 50 mg QD 投与（50/50 mg 群）である（6.5 項）。24 週間のプラセボ対照期の併合コホート［AA（PCPAA）および AA +尋常性白斑（PCPAAV）］では，50/50 mg 群の安全性および忍容性の評価に重点を置いた。48 週間投与の併合コホート（OYEP）およびすべてのリトレシチニブ投与の併合コホート（AEP）では，All 50 mg 群（導入投与の有無を問わず，リトレシチニブ 50 mg を投与されたすべての治験参加者）を安全性および忍容性評価の主要な投与群とした。

Table 4. Treatment Group Nomenclature: Treatment Arms and Studies Included in Safety Pools

Safety Pool, Studies, (N, JP N)	Purpose	Combined Treatment Group (N, JP N)	Original Treatment Group[a]	Studies				
				B7931005	B7981015	B7981032	B7981037	B7981019
PCPAA (N=881, JP N=47) Studies B7931005 B7981015 B7981037	To ascertain which events occurred more frequently in ritlecitinib than placebo, and to examine dose-response and impact of loading dose.	All 50 mg (345, 17)	200/50 mg	X	X		X	
			50/50 mg		X			
		All 30 mg (261, 16)	200/30 mg		X			
			30/30 mg		X			
		10 mg (62, 5)	10 mg		X			
		Placebo (213, 9)	Placebo	X	X		X	

Table 4. Treatment Group Nomenclature: Treatment Arms and Studies Included in Safety Pools

Safety Pool, Studies, (N, JP N)	Purpose	Combined Treatment Group (N, JP N)	Original Treatment Group[a]	Studies				
				B7931005	B7981015	B7981032	B7981037	B7981019
PCPAAV, (N=1245, JP N=70) Studies B7931005 B7981015 B7981037 B7981019	As above, including participants from vitiligo Study B7981019	All 50 mg (544, 30)	200/50 mg	X	X		X	X
			100/50 mg					X
			50/50 mg		X			X
		All 30 mg (311, 18)	200/30 mg		X			
			30/30 mg		X			X
		10 mg (111, 7)	10 mg		X			X
		Placebo (279, 15)	Placebo	X	X		X	X
OYEP (N=584, JP N=38) Study B7981015	To assess the relative safety over a one-year period	All 50 mg (261, 17)	200/50 mg		X			
			50/50 mg		X			
		All 30 mg (261, 16)	200/30 mg		X			
			30/30 mg		X			
		10 mg (62, 5)	10 mg		X			
AEP (N=1628, JP N=99) Studies B7931005 B7981015 B7981019 B7981032 B7981037	To examine events of low frequency, longer latency, and for sub-group analysis.	All 50 mg (1521, 96)	200/50 mg	X	X	X	X	X
			100/50 mg					X
			50/50 mg		X	X		X
		Any ritlecitinib (1628, 99)	200/50 mg	X	X	X	X	X
			200/30 mg		X			
			100/50 mg					X
			50/50 mg		X	X		X
			30/30 mg		X			X
			10 mg		X			X

a. Original Treatment Group as in individual studies.
PCPAA: Placebo controlled Pool Alopecia Areata
PCPAAV: Placebo controlled Pool Alopecia Areata + Vitiligo
OYEP: One-year exposure pool
AEP: All exposure pool

PCPAA および PCPAAV のサブコホートは，注目すべき事象を併合解析するために設定され，リトレシチニブ群（例：投与量 30 mg，投与量 10 mg）とそれぞれの試験のプラセボ群との比較を可能とした（M2.7.4.1.3.1）。

安全性データを併合解析した結果，青少年および成人の AA 患者におけるリトレシチニブ 50/50 mg 投与の忍容性は良好であり，許容できる安全性プロファイルを有することが示された。

5.1. 安全性データベースの曝露データ

本申請資料には，1000 例を超える治験参加者（AA および尋常性白斑患者）の 48 週間のリトレシチニブ曝露データを含めた。All 50 mg 群で 48 週間以上リトレシチニブを投与された治験参加者は 1011 例であり，このうち 133 例が青少年であった（M2.7.4.1.7）。

PCPAA，PCPAAV，OYEP および AEP に含めた治験参加者数（リトレシチニブ 50 mg QD 投与された治験参加者数を含む）は Table 4 に示した。

第 1 相試験

合計 21 の第 1 相試験［健康成人を対象とした 19 試験および特別な集団を対象とした 2 試験（肝機能障害患者および腎機能障害患者を対象とした各 1 試験）］が完了しており，計 464 例がリトレシチニブの投与を受けた。これら 21 試験の安全性データは M2.7.4 Appendix 1 に要約した。

疫学研究によるコンテキスト化

疫学研究［B7981049 試験および B7981051 試験（Table 1）］による安全性データのコンテキスト化については M2.7.4.1.6.2 で説明し，結果は各項に記載した。

5.2. 安全性解析対象集団の特性

PCPAA では，リトレシチニブ群とプラセボ群で人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性に不均衡はみられなかった（M2.7.4.1.8.1.1）。

併合方法および解析方法については，それぞれ M2.7.4.1.3 および M2.7.4.1.6 に記述した。

併合コホートの概説は Table 4 に示した。

5.3. 一般的な安全性

5.3.1. 比較的よく見られる有害事象

リトレシチニブの短期および長期投与の忍容性は概して良好であり，AA 患者でのリトレシチニブの使用を裏付ける安全性プロファイルが示された（M2.7.4.2.1.1）。

第 24 週時までの安全性

- 全体として，PCPAA および PCPAAV では，有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象，ならびに治験または投与中止に至った有害事象の発現割合は，リトレシチニブ群とプラセボ群でおおむね同様であり，リトレシチニブの用量の増加に伴い有害事象の発現割合が明らかに高くなることはなかった（M2.7.4.2.1.1.1）。
- 報告された有害事象のほとんどは軽度または中等度であった。リトレシチニブ群での重度の有害事象の発現割合は低かった（1.5%～3.8%）。

- PCPAA の主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）のうち，プラセボ群と比較していずれかのリトレシチニブ群で発現割合が高かった有害事象は，下痢，毛包炎，上咽頭炎，上気道感染，筋肉痛，浮動性めまい，頭痛，ざ瘡および蕁麻疹であった。
- PCPAA のいずれかの投与群で発現割合が2%以上の有害事象のうち，プラセボ群と比較して50/50 mg 群で発現割合が高かった事象を Table 5に示した。
- 50/50 mg 群では，軽度の有害事象が多かった（PCPAA で58.5%）。
- PCPAAV の有害事象の発現分布は，PCPAA と同様であった。
- PCPAA サブコホート（B7981015試験）の50/50 mg 群および30/30 mg 群では，プラセボ群との比較において PCPAA と同様の傾向が認められた。
- PCPAAV サブコホート（B7981015試験+ B7981019試験）の50/50 mg 群および30/30 mg 群では，プラセボ群との比較において PCPAA と同様の傾向が認められた。

長期的な安全性：AEP

- AEP の All 50 mg 群での主な有害事象（発現割合5%以上）は，頭痛，上咽頭炎，SARS-CoV-2検査陽性，ざ瘡，上気道感染，発熱，咳嗽および蕁麻疹であった。All 50 mg 群での軽度および重度の有害事象の発現割合は，それぞれ42.1%および4.7%であった（M2.7.4.2.1.1.3）。

Table 5. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring More Commonly in 50/50 mg (≥2% of Participants) compared with Placebo in PCPAA

PT	50/50 mg n (%) N=130	Placebo n (%) N=213
Nasopharyngitis	13 (10.0)	15 (7.0)
Diarrhea	12 (9.2)	8 (3.8)
Headache	12 (9.2)	17 (8.0)
Acne	8 (6.2)	10 (4.7)
Urticaria	6 (4.6)	3 (1.4)
Rash	5 (3.8)	2 (0.9)
Abdominal pain upper	4 (3.1)	2 (0.9)
Fatigue	4 (3.1)	5 (2.3)
Pyrexia	4 (3.1)	0
Folliculitis	4 (3.1)	4 (1.9)
SARS-CoV-2 test positive	4 (3.1)	1 (0.5)
Oropharyngeal pain	4 (3.1)	6 (2.8)
Ligament sprain	3 (2.3)	0
COVID-19	3 (2.3)	2 (0.9)
Dizziness	3 (2.3)	3 (1.4)
Dermatitis atopic	3 (2.3)	1 (0.5)

Source: M2.7.4 Table 20

有害事象と用量の関連性

PCPAA および PCPAAV の結果を以下に示した。

- リトレシチニブの用量の増加に伴い，有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象，治験または投与中止に至った有害事象，ならびに投与の一時中止に至った有害事象の発現割合および発現率が高くなることはなかった（M2.7.4.2.1.1.1）。

- 導入投与：50/50 mg 群と比較して，200/50 mg 群で有害事象の発現割合が高くなることはなかった。PCPAA では，50/50 mg 群と比較して，200/50 mg 群で有害事象の発現割合が2%以上高かった有害事象は，耳鳴（200/50 mg 群2.8%，50/50 mg 群0%，以下同順），悪心（5.6%，2.3%），毛包炎（5.6%，3.1%），上気道感染（9.8%，6.2%），尿路感染（3.7%，0%）および浮動性めまい（5.1%，2.3%）であった。

    - PCPAA サブコホート（B7981015試験）では，30/30 mg 群と比較して，50/50 mg 群で発現割合が2%以上高かった有害事象は下痢（50/50 mg 群9.2%，30/30 mg 群4.5%）であった。50/50 mg 群と比較して30/30 mg 群で発現割合が2%以上高かった有害事象は，悪心（50/50 mg 群2.3%，30/30 mg 群7.6%，以下同順），上咽頭炎（10.0%，12.1%），上気道感染（6.2%，8.3%），筋肉痛（0.8%，3.8%）および頭痛（9.2%，15.2%）であった。

- リトレシチニブの用量の増加に伴い注目すべき安全性事象の発現率が高くなることはなかった（M2.7.4.2.1.5）。

5.3.2. 死亡

PCPAA，PCPAAV および OYEP では死亡例は報告されなかった。AEP で 2 例の死亡（乳癌，ならびに急性呼吸不全および心肺停止）が報告されたが，いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された（M2.7.4.2.1.2）。

5.3.3. その他の重篤な有害事象

- PCPAA では，50/50 mg 群に重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象が最も多く認められた器官別大分類は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象（基本語）はいずれの投与群でもなかった（M2.7.4.2.1.3）。

- PCPAA および PCPAAV では，リトレシチニブの用量の増加に伴い重篤な有害事象の発現割合が高くなることはなく，50/50 mg 群と比較して200 mg の導入投与により重篤な有害事象の発現率に意味のある上昇は認められなかった。

- AEP のリトレシチニブ全用量群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は，虫垂炎［5 例（0.3%）］，乳癌および乳腺浸潤性小葉癌［それぞれ 3 例（0.2%）および 1 例（0.1%）］，急性呼吸不全および自然流産［各 3 例（0.2%）］，ならびに COVID-19，COVID-19 肺炎，片頭痛および自殺行為［各 2 例（0.1%）］であった。

5.3.4. 治験または投与中止に至った有害事象

- PCPAA および PCPAAV では，治験または投与中止に至った有害事象の発現割合はリトレシチニブ群とプラセボ群で同様であり（PCPAA ではリトレシチニブ群で 1.5%～3.2%の範囲であったのに対してプラセボ群で 1.4%，PCPAAV ではリトレシチニブ群で 1.9%～6.3%の範囲

であったのに対してプラセボ群で 2.9%），リトレシチニブの用量の増加に伴い発現割合が高くなることはなかった。PCPAA の 50/50 mg 群では，蕁麻疹（1.5%）による治験または投与の中止が最も多かった（M2.7.4.2.1.4.1）。

- AEP では，治験または投与中止に至った有害事象の発現割合はリトレシチニブ全用量群で同様であった（M2.7.4.2.1.4.1）。

5.4. 注目すべき有害事象

リトレシチニブの臨床開発プログラムで規定した注目すべき安全性事象について併合解析を実施し，その結果の要約を本項に示した。本項では，注目すべき安全性事象として感染症，悪性腫瘍，心血管関連事象（心血管系の全般的な事象および血栓塞栓関連事象），神経関連事象，聴覚関連事象および皮膚関連事象，ならびに青少年の成長および発達に関連する事象を要約した。心房細動や出血など JAK 阻害薬には関連しないが，TEC（BTK）阻害薬に関連する事象も要約した（M2.7.4.2.1.5）。

安全性の併合解析を実施することにより，併合コホート間などでの発現率の類似性を評価し，リトレシチニブの長期投与により特定の事象（特に，悪性腫瘍などの発症までの期間が長い事象）の発現率が高くなっていないかを評価することが可能である。規定した注目すべき安全性事象について，PCPAA サブコホート（B7981015 試験）および PCPAAV サブコホート（B7981015 試験+B7981019 試験）の 50/50 mg 群およびプラセボ群での結果，ならびに OYEP および AEP の All 50 mg 群での結果を M2.7.4.2.1.5 Table 31 に要約した。

5.4.1. 重篤な感染症

- PCPAA および PCPAAV の 50/50 mg 群およびプラセボ群では，重篤な感染症は認められなかった。リトレシチニブ群での重篤な感染症の発現割合は，PCPAA，PCPAAV，OYEP および AEP ともに低く（0.9%以下），リトレシチニブの用量の増加（PCPAA，PCPAAV および OYEP）または曝露期間の延長に伴い高くなることはなかった（M2.7.4.2.1.5.1）。

- AEP では，重篤な感染症の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，All 50 mg 群で 0.8%および 0.66（0.35，1.14），リトレシチニブ全用量群で 0.9%および 0.64（0.36，1.05）であり，両投与群で同様であった。All 50 mg 群で 2 例以上に発現した重篤な感染症は，虫垂炎［4 例（0.3%）］，ならびに COVID-19 および COVID-19 肺炎［各 2 例（0.1%）］であった（M2.7.4.2.1.5.1.3）。

- リトレシチニブを投与されたすべての治験参加者（AEP のリトレシチニブ全用量群）で最も多く認められた重篤な感染症は虫垂炎であった（M2.7.4.2.1.5.1）。

<u>重篤な感染症：疫学研究によるコンテキスト化</u>

- AEP の All 50 mg 群での重篤な感染症の100人年あたりの発現率（95% CI）は，B7981051試験（米国）および B7981049試験（デンマーク）の TS AA サブコホートよりも低かった［AEP の All 50 mg 群の0.66（0.35，1.14）に対して B7981051試験では1.15（0.95，1.39）および B7981049試験では1.8（1.61，2）］（M2.7.4.2.1.8.1.1）。

5.4.2. 日和見感染

- PCPAA では，200/50 mg 群の 1 例（0.5%）で水痘帯状疱疹ウイルス感染が発現し，日和見感染の基準に該当する多神経分節性帯状疱疹であると判定された（本治験参加者は All 50 mg 群にも含まれる）。All 50 mg 群での日和見感染と判定された事象の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，0.50（0.02，2.85）であった（M2.7.4.2.1.5.2）。

- PCPAAV では，PCPAA で日和見感染と判定された事象を発現した治験参加者以外に，50/50 mg 群の1例で帯状疱疹が発現し，日和見感染の基準に該当する多神経分節性帯状疱疹であると判定された。100人年あたりの発現率（95% CI）は，0.96（0.04，4.72）であった。

- AEP の All 50 mg 群では，2 例（0.1%）で日和見感染と判定された事象が認められた（上述した PCPAA および PCPAAV の 2 例）。いずれの事象も非重篤な多神経分節性帯状疱疹であった。重症度は 1 例で軽度，1 例で中等度であった。中等度の 1 例で治験薬投与が一時中止された。いずれの事象も消失した。All 50 mg 群の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，0.10（0.01，0.35）であった。

5.4.3. 帯状疱疹

- PCPAA および PCPAAV の帯状疱疹の発現割合は，プラセボ群（0.4%）と比較して，10 mg 群（0%）以外のリトレシチニブ群（範囲：0.5%～1.5%）で高かった（M2.7.4.2.1.5.3）。

- AEP の All 50 mg 群では，帯状疱疹の発現割合および100人年あたりの発現率（95% CI）は，1.4%および1.17（0.74，1.76）であった。2例に日和見感染と判定された帯状疱疹（多神経分節性であり，隣接していない，または3つ以上の隣接した皮膚分節が罹患）が認められた。

- 帯状疱疹はリトレシチニブの投与を中止せずにおおむね消失または軽快した。AEP の All 50 mg 群では，帯状疱疹により治験または投与を中止した治験参加者は1例（0.1%）であった。

<u>リトレシチニブの曝露量と帯状疱疹の関連性</u>

- 帯状疱疹に関するリトレシチニブの曝露-反応解析で，時間加重 C_{av} が帯状疱疹の平均発現頻度に及ぼす影響についての傾きのモデル推定値は，統計的に有意ではなかった（推定値の 95% CI が0を含む）（3.4項）。このため，リトレシチニブの全身曝露量と帯状疱疹の発現頻度に関連性がないことが示唆された。

<u>帯状疱疹：疫学研究によるコンテキスト化</u>

- AEP の All 50 mg 群での帯状疱疹の100人年あたりの発現率（95% CI）は，B7981051試験（米国）の TS AA サブコホートよりも高く，B7981049試験（デンマーク）の TS AA サブコホートと同様であった［AEP の All 50 mg の1.17（0.74，1.76）に対して B7981051試験では 0.55（0.42，0.73）および B7981049試験では1.14（0.99，1.30）］（M2.7.4.2.1.8.1.1）。

5.4.4. 単純ヘルペス

- PCPAA および PCPAAV では，単純ヘルペスの発現割合および発現率がプラセボ群と比較してリトレシチニブ群で高くなることはなかった（M2.7.4.2.1.5.4）。

- 50/50 mg 群の単純ヘルペスの発現割合は，PCPAA で1.5%（2例）および PCPAAV で2.0%（4例）であった。プラセボ群の単純ヘルペスの発現割合は，PCPAA で2.3%（5例）および PCPAAV で2.2%（6例）であった。

- リトレシチニブの用量増加または導入投与により単純ヘルペスの発現率が高くなることはなかった。PCPAA，PCPAAV および OYEP では，All 30 mg 群で最も発現割合が高かった。

- 重篤または重度の単純ヘルペスは認められなかった。単純ヘルペスはおおむね投与早期に発現し，リトレシチニブの投与を中止することなく消失した。

単純ヘルペス：疫学研究によるコンテキスト化

- AEP の All 50 mg 群での単純ヘルペスの100人年あたりの発現率（95% CI）は，B7981051試験（米国）の TS AA サブコホートよりも高かったが［AEP の All 50 mg の1.72（1.19，2.41）に対して B7981051試験では1.29（1.08，1.55）］，95% CI は重なっていた（M2.7.4.2.1.8.1.1）。

5.4.5. 結核

いずれの併合コホートでも，活動性結核は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.5）。

5.4.6. リトレシチニブの曝露量と感染症の関連性

感染症（中等度の感染症，重度の感染症，および治験または投与中止に至った感染症）に関するリトレシチニブの曝露-反応解析で，時間加重 C_{av} が感染症の平均発現頻度に及ぼす影響についての傾きのモデル推定値は，統計的に有意であった（3.4 項）。

5.4.7. 悪性腫瘍

5.4.7.1. 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）

AEP での結果を以下に示した。

- リトレシチニブの臨床開発プログラム全体で，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）と判定された事象は7例（0.5%）に認められた。発現割合および100人年あたりの発現率（95% CI）は，All 50 mg 群で0.5%および0.37（0.16，0.75），リトレシチニブ全用量群で0.4%および0.32（0.14，0.63）であった（M2.7.4.2.1.5.7.1.3）。

- 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）と判定された事象は，乳腺浸潤性小葉癌（第68日に1例），乳癌［第90日，第195日および第299日に各1例（計3例）］，精巣癌（第217日に1例），甲状腺乳頭癌（第116日に1例）および悪性黒色腫（第314日に1例）であった。

悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）：疫学研究によるコンテキスト化

- AEP の All 50 mg 群での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）と判定された事象の100人年あたりの発現率（95% CI）は，B7981051試験（米国）の TS AA サブコホートおよび B7981049試験（デンマーク）の TS AA サブコホートよりも低かった［AEP の All 50 mg 群の0.37（0.16，0.75）に対して B7981051試験では1.0（0.82，1.23）および B7981049試験では0.56（0.46，0.68）］（M2.7.4.2.1.8.1.2）。

5.4.7.2. 乳癌

リトレシチニブの臨床開発プログラム

リトレシチニブの投与開始から乳癌の診断までの短い期間および 2 例に報告されたリスク因子を考慮すると，リトレシチニブと報告された乳癌に因果関係はない可能性が高いと考えられた（M2.7.4.2.1.5.7.2）。

- リトレシチニブの臨床開発プログラムでは，悪性腫瘍である乳癌と判定された事象が4例に認められた。AEP の All 50 mg 群の女性での年齢区分別の100人年あたりの発現率（95% CI）は，全年齢で0.36（0.11，0.88），18歳以上で0.40（0.12，0.98），18歳以上50歳未満で0.14（0.00，0.67），50歳以上で1.32（0.33，3.67），65歳以上で2.92（0.14，15.00）であった。

- 乳癌は女性で最もよく発現する癌であり，性別を問わない全体集団でも発現頻度が最も高い癌である。新生物の形成から測定可能な腫瘍に進行するまでの期間は長く，複雑で多くのプロセスが関与することが知られている。エストロゲン補充療法など，乳癌を誘発することが知られている薬剤に関する試験から，前治療に関連した新しい腫瘍が発現するまでに数年かかることが示されている[92]。

- リトレシチニブ群で報告された4件の乳癌を評価した結果，リトレシチニブ投与開始から乳癌発現までの期間の範囲は68～299日（中央値：156日）であり，乳癌の診断までの潜在期間が短いことが示された。さらに2例にはリスク因子（エストロゲン補充療法，乳癌の家族歴および出産経験なしを含む）が特定された。

乳癌：疫学研究によるコンテキスト化

AEP および外部コホート研究（米国の B7981051 試験およびデンマークの B7981049 試験）での乳癌の発現割合が低く，外部コホート研究の TS AA サブコホート（女性）に対するリトレシチニブ群（女性）の乳癌の発現率の点推定値の差は小さかった。リトレシチニブ群の 18 歳以上の女性での乳癌の 100 人年あたりの発現率（95% CI）［AEP のリトレシチニブ全用量群：0.33（0.10，0.80）］は，B7981051 試験（米国）の TS AA サブコホート［0.31（0.18，0.52）］と同様であり，B7981049 試験（デンマーク）の TS AA サブコホート［0.16（0.09，0.26）］よりも高かった（M2.7.4.2.1.5.7.2）。

5.4.7.3. 非黒色腫皮膚癌

- AEP の All 50 mg 群では，非黒色腫皮膚癌が5例（0.3%）に発現し，100人年あたりの発現率（95% CI）は0.26（0.09，0.59）であった。内訳は基底細胞癌［3例（0.2%）］，扁平上皮癌［1例（0.1%）］およびボーエン病［1例（0.1%）］であった。基底細胞癌の1件は重篤な有

害事象（重度）として報告され，投与の一時中止に至ったが，治験参加者は回復した。これら以外にリトレシチニブ全用量群で新たに認められた非黒色腫皮膚癌はなかった（M2.7.4.2.1.5.7.3）。

非黒色腫皮膚癌：疫学研究によるコンテキスト化

- AEP の All 50 mg 群では，基底細胞癌および扁平上皮癌の100人年あたりの発現率（95% CI）は，それぞれ0.16（0.03，0.45）および0.06（0.00，0.29）であり，B7981051試験の18歳以上［米国，それぞれ0.63（0.49，0.83）および0.42（0.3，0.58）］と比較して低く，B7981049試験［デンマーク，それぞれ0.13（0.08，0.19）および0.02（0.01，0.06）］と同様であった。基底細胞癌と扁平上皮癌の発現率の比率は3：2であった。この比率は，一般集団で予測される範囲内であり，免疫抑制療法を受けている集団で予測される比率とは異なるものであった[93]（M2.7.4.2.1.5.7.3）。

5.4.8. 心血管関連事象

5.4.8.1. MACE

本項では，MACE および MACE 以外の心血管関連事象について記述した。

AEP の All 50 mg 群では，重篤な有害事象のうち，MACE と判定された事象は 3 件であり［非致死性の心筋梗塞 1 例（基本語：急性心筋梗塞），非致死性の虚血性脳卒中 1 例（基本語：網膜動脈閉塞）および心血管突然死 1 例（基本語：急性呼吸不全および心肺停止）］，100 人年あたりの発現率（95% CI）は，0.15（0.03，0.43）であった。リトレシチニブ全用量群での 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，非致死性の MACE（2 例）で 0.09（0.01，0.30），MACE による死亡（1 例）で 0.05（0.00，0.23）であった。

MACE 以外の心血管関連事象と判定された事象は，1 例に 1 件［冠動脈血行再建（経皮的冠動脈形成または経皮的冠インターベンション）］発現した。本事象が認められた治験参加者は MACE（非致死性の心筋梗塞）と判定された事象を発現した治験参加者であった。（M2.7.4.2.1.5.8.1）。

MACE：疫学研究によるコンテキスト化

- AEP の All 50 mg 群での MACE の100人年あたりの発現率（95% CI）は，B7981051試験（米国）および B7981049試験（デンマーク）の TS AA サブコホートよりも低かった［AEP の All 50 mg の0.15（0.03，0.43）に対して B7981051試験では1.2（0.99，1.45）および B7981049試験では0.58（0.44，0.74）］（M2.7.4.2.1.8.1.3）。

5.4.8.2. VTE（肺塞栓症および DVT）

肺塞栓症

AEP の All 50 mg 群では，重篤な有害事象のうち，肺塞栓症の基準に該当すると判定された事象が 1 例（0.1%未満）に認められた。100 人年あたりの発現率（95% CI）は，0.06（0.00，0.29）であった。本事象以外にリトレシチニブ全用量群で新たに認められた肺塞栓症の基準に該当すると判定された事象はなかった（M2.7.4.2.1.5.8.2）。

DVT

AEP で DVT の基準に該当すると判定された有害事象はなかった（M2.7.4.2.1.5.8.2）。

VTE：疫学研究によるコンテキスト化

- AEP の All 50 mg 群の成人における肺塞栓症の100人年あたりの発現率（95% CI）は，B7981051試験（米国）および B7981049試験（デンマーク）の TS AA サブコホートと同様であった［AEP の All 50 mg の0.07（0.00，0.33）に対して B7981051試験では0.07（0.03，0.15）および B7981049試験では0.04（0.02，0.08）］（M2.7.4.2.1.8.1.3）。

5.4.8.3. ATE

CMQ を用いて ATE を示唆する有害事象を特定した（M2.7.4.2.1.5.8.3）。

AEP の All 50 mg 群では，2 例（0.1%）に ATE［急性心筋梗塞および網膜動脈閉塞（各 1 件）］が発現し，100 人年あたりの発現率（95% CI）は，0.09（0.01，0.33）であった。いずれの事象も MACE と判定された（5.4.8.1 項）。

5.4.8.4. 心房細動関連事象

PCPAAV および AEP では，心房細動（基本語）は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.8.4）

5.4.9. 出血関連事象

PCPAAV および AEP での結果を以下に示した（M2.7.4.2.1.5.9）。

- リトレシチニブの用量の増加に伴い「出血（SMQ）」に該当する有害事象の発現割合が高くなることはなかった。

- 血小板数の変化と「出血（SMQ）」に該当する有害事象の発現に関連性は認められなかった。

- AEP の All 50 mg 群では，重篤な出血関連事象として，硬膜下血腫（1 件）が認められた。本事象発現前の血小板数は LLN を上回っていた。

5.4.10. 神経聴覚関連事象

潜在的な神経関連事象と判定された事象および臨床データを評価した結果，リトレシチニブ投与に伴う神経毒性を示唆するエビデンスは認められなかった。つまり，これらのデータからは，中枢神経系および末梢神経系の軸索への損傷が経時的に悪化して慢性化するなど蓄積性の損傷パターンは認められなかった[94,95,96,97]（M2.7.4.2.1.5.10.1）。

イヌを用いた 9 ヵ月間の反復投与毒性試験で認められた種特異的（イヌに限定）な軸索ジストロフィー（腫脹）が，ヒトでの推奨用量（50 mg）の 7.4 倍以上の曝露量で中枢神経系（小脳）に，ヒトでの推奨用量（50 mg）の 14 倍以上の曝露量で中枢神経系（上オリーブ核，脊髄および外側毛帯）および末梢神経系（迷走神経枝，アウエルバッハ神経叢およびマイスナー神経叢）に認められた。軸索ジストロフィー（腫脹）と顕微鏡で確認された神経変性，軸索変性，

炎症，脱髄および異常シナプスとの関連性は認められなかった。本所見は，機能試験（BAEP 検査または一般状態観察）に変化がないことから毒性所見ではないと考えられ，休薬により完全に回復した。さらに高い曝露量（ヒトでの推奨用量 50 mg の 33 倍）においては，所見は可逆的であったが，BAEP 検査での可逆的な中枢性の波形異常に関連していたことから毒性所見と判断した（M2.4.4.9.1）。

第 2/3 相臨床試験では，神経学的安全性を定期的に評価した。聴覚専門家による聴覚学的評価および神経学的評価（神経学的所見が示唆される場合，神経専門家への照会を含む）を身体検査に含めた。神経聴覚関連事象の可能性がある事象は，神経学的安全性の基準に該当するか否かを判断するために，神経学的安全性判定委員会で判定した。神経学的安全性判定委員会とは，盲検下で判定を行う外部判定委員会で，神経専門家に加えて，特定の聴覚関連事象を評価する神経聴覚分野の専門家も含まれた。また，AA 患者を対象とした第 2 相安全性試験である B7981037 試験では，9 ヵ月間のプラセボ対照期間（本項に結果を記載）およびその後の 15 ヵ月間のリトレシチニブ継続投与期間で，BAEP ならびに皮膚パンチ生検による IENF 密度および軸索腫脹を評価した（M2.7.4.2.1.5.10）。

5.4.10.1. 神経関連事象

PCPAA では，神経関連事象と判定された事象の発現割合がプラセボ群と比較してリトレシチニブ群で高くなることはなかった（M2.7.4.2.1.5.10.1.1）。

- 神経関連事象と判定された事象のうち，いずれかの投与群で2例以上に発現した事象は，錯感覚および異常感覚，頭痛，失神，ならびに浮動性めまい（回転性めまいや失神寸前の状態のいずれでもない）であった。

- 神経関連事象と判定された事象で最も発現が多かったのは錯感覚および異常感覚であり，その発現割合はいずれの投与群でも低く（2%未満），50/50 mg 群で1.5%およびプラセボ群で0.9%であった。末梢性ニューロパチーの基準に該当すると判定された事象は，All 30 mg 群の1例（0.4%）に認められた。

- 神経関連事象と判定された事象の各投与群での発現が少なかったことから，用量反応性，導入投与の影響およびイベント発現までの期間を判定事象名別に評価することができなかった。

AEP での結果を以下に示した（M2.7.4.2.1.5.10.1.3）。

- データベースロック後の最終判定で，判定事象名が「末梢性ニューロパチー」から「錯感覚および異常感覚」へ変更となった事象が1件，判定結果が錯感覚および異常感覚の基準に「該当しない」から「該当する」へ変更となった事象が1件あったが，これらの変更は現行の要約表には反映されていない。このため，末梢性ニューロパチーの発現例数（発現割合）および発現率には本来含まれるべきではない事象が1件多く含まれており，錯感覚および異常感覚の発現例数（発現割合）および発現率では2件少ないデータとなっている（B7981032 試験中間報告書正誤表）。

- 神経関連事象と判定された事象のうち，いずれかの投与群で発現割合が1.0%以上であった事象は，錯感覚および異常感覚［All 50 mg 群で1.6%（更新前は1.4%），リトレシチニブ全用量群で1.8%（更新前は1.7%），以下同順］，ならびに頭痛（0.9%，1.1%）であった。

- 末梢性ニューロパチーの基準に該当すると判定された事象は，All 50 mg 群で3例（0.2%）［更新前は4例（0.3%）］，リトレシチニブ全用量群で4例（0.2%）［更新前は5例（0.3%）］に発現した。

B7981037 試験（安全性試験）

- 200/50 mg 群およびプラセボ群のベースライン時および第9ヵ月の IENF 密度は，公開されている正常範囲と一貫していた。第9ヵ月時点の IENF 密度の CFB の平均値および中央値は最小限であり，200/50 mg 群とプラセボ群で同様であった（M2.7.4.2.1.5.10.1.6）。

- 第9ヵ月時点の軸索腫脹を伴う IENF の割合の CFB は最小限であり，200/50 mg 群とプラセボ群で同様であった。

神経関連事象：疫学研究によるコンテキスト化

- AEP の All 50 mg 群での末梢性ニューロパチー，ならびに錯感覚および異常感覚の100人年あたりの発現率（95% CI）は更新後でそれぞれ［0.16（0.03，0.45）］および1.28（0.84，1.89）であり，B7981051試験（米国）の TS AA サブコホート［それぞれ4.9（4.4，5.3）および3.2（2.9，3.6）］よりも低かった（M2.7.4.2.1.8.1.4.1）。

5.4.10.2. 聴覚関連事象

中枢性聴覚障害の基準に該当すると判定された事象はなかった（M2.7.4.2.1.5.10.2）。

潜在的な聴覚関連事象と判定された事象を評価した結果，リトレシチニブ投与に伴う蝸牛聴器毒性（感音性難聴など）および後迷路性聴器毒性（中枢性聴覚障害など）を示唆するエビデンスはなく，文献で報告されている既存の聴器毒性薬物の典型的なパターンと一致しなかった。

- PCPAA では，感音性難聴の基準に該当すると判定された事象が2例に発現した。内訳は，50/50 mg 群で1例（0.8%）［または All 50 mg 群で1例（0.3%）］および All 30 mg 群で1例（0.4%）であった（M2.7.4.2.1.5.10.2.1.1）。これらの事象以外に，PCPAAV では10 mg 群の1例（0.9%）で新たに感音性難聴の基準に該当すると判定された事象が発現した（M2.7.4.2.1.5.10.2.1.2）。

- AEP では，感音性難聴の基準に該当すると判定された事象が All 50 mg 群の15例（1.0%）およびリトレシチニブ全用量群の18例（1.1%）に発現し，その100人年あたりの発現率（95% CI）は，それぞれ0.85（0.49，1.39）および0.82（0.50，1.28）であった（M2.7.4.2.1.5.10.2.3）。

B7981037 試験（安全性試験）

- 第9ヵ月まで，BAEP の I-V 波間潜時の CFB の平均値に，200/50 mg 群およびプラセボ群で顕著な変化はなく，I-V 波間潜時の平均値に2群間で顕著な差はなかった。I-V 波間潜時の平均値は，公表された標準データの範囲内であった（M2.7.4.2.1.5.10.2.7）。

- 第9ヵ月まで，80 dB での BAEP の V 波振幅の CFB およびベースラインからの変化率は，200/50 mg 群およびプラセボ群でわずかであった。V 波振幅の CFB およびベースラインからの変化率に2群間で顕著な差はなかった。

聴覚関連事象：疫学研究によるコンテキスト化

- AEP のリトレシチニブ全用量群での感音性難聴の100人年あたりの発現率（95% CI）は，B7981051試験（米国）の TS AA サブコホートよりも低く，B7981049試験（デンマーク）の TS AA サブコホートよりも高かった［AEP のリトレシチニブ全用量群の0.82（0.50，1.28）に対して B7981051試験では2.72（2.4，3.09）および B7981049試験では0.32（0.24，0.41）］（M2.7.4.2.1.5.10.2）。

5.4.11. 皮膚関連事象

皮膚関連事象は CMQ を用いて定義した。本項で示した皮膚関連事象の要約では，発疹および皮疹 NEC（高位語），ざ瘡（高位語），毛包炎（基本語）および蕁麻疹（高位語）を中心に記述した（M2.7.4.2.1.5.11）。

PCPAA および PCPAAV では，いずれかの投与群で発現割合が高かった皮膚関連事象（基本語）は，アトピー性皮膚炎，ざ瘡，毛包炎および蕁麻疹であった（M2.7.4.2.1.5.11.1.1，M2.7.4.2.1.5.11.1.2）。

プラセボ群と比較して 50/50 mg 群で発現割合が 2%以上高かった皮膚関連事象は，蕁麻疹［50/50 mg 群 4.6%（6 例），プラセボ群 1.4%（3 例），以下同順］および発疹［3.8%（5 例），0.9%（2 例）］であった。

- ざ瘡，毛包炎および蕁麻疹はリトレシチニブの用量増加に伴い発現割合が上昇し，200/50 mg 群で最も多く認められた。

AEP の All 50 mg 群で最も多く認められた皮膚関連事象（基本語）は，毛包炎，ざ瘡および蕁麻疹であった（M2.7.4.2.1.5.11.3）。

リトレシチニブの曝露量と皮膚関連事象の関連性

- 発疹に関するリトレシチニブの曝露-反応解析で，時間加重 C_{av} が発疹の平均発現頻度に及ぼす影響についての傾きのモデル推定値は，統計的に有意であった（3.4項）。

5.5. 臨床検査値の評価

リトレシチニブの投与に関連して血液学的検査パラメータ（Figure 12）および脂質の変動がみられ，そのうちのいくつかの項目は用量の増加に伴い変動が大きくなった。第 4 週までのヘモグロビン値，リンパ球絶対数およびリンパ球サブセットの減少は，50/50 mg 群と比較して 200/50 mg 群で大きかった。長期継続投与中の血液学的検査パラメータおよび脂質は安定した状

態を維持した。肝機能検査値に臨床的に重要な傾向は認められなかった。Hy's law の基準を満たした治験参加者はいなかった。

リンパ球絶対数およびリンパ球サブセット：リンパ球絶対数，CD3+リンパ球（T 細胞），CD4+リンパ球および CD8+リンパ球（T 細胞サブセット）は，投与開始後の早期に用量増加に伴い減少した。CD16+/CD56+リンパ球（NK 細胞）および CD19+リンパ球（B 細胞）はわずかに減少した。長期にわたって，リンパ球数は低値で安定した状態を維持していた（M2.7.4.3.1.4）。

- リンパ球絶対数
  - PCPAA では，投与開始後最初の2週間にプラセボ群と比較してリトレシチニブ群のリンパ球絶対数の中央値がベースラインから減少した。第4週時，リンパ球絶対数の中央値の減少は，50/50 mg 群（-0.270 × 10^3/mm^3），10 mg 群（-0.170 × 10^3/mm^3），およびプラセボ群（-0.030 × 10^3/mm^3）と比較して，200/50 mg 群（-0.495 × 10^3/mm^3），All 50 mg 群（-0.385 × 10^3/mm^3），および All 30 mg 群（-0.395 × 10^3/mm^3）で顕著であった（M2.7.4.3.1.4.1.1.1 Table 64）。リンパ球絶対数は部分的に回復し，AEP の長期継続投与中は安定した状態を維持していた（最終評価時の All 50 mg 群で-0.285 × 10^3/mm^3）（M2.7.4.3.1.4.1）。
  - AEP では，リンパ球減少症により1例（0.1%）が投与を一時中止した。CTCAE グレード3のリンパ球数減少が28例（1.9%），CTCAE グレード4のリンパ球数減少が1例（0.1%未満）に認められた。65歳以上では，年齢がリンパ球絶対数低下のリスク因子になると考えられた。1例（0.1%未満）でリンパ球数が治験実施計画書で規定した中止基準に抵触した。
  - MIDD の結果，導入投与（200 mg）なしの30/30 mg 群および50/50 mg 群と比較して，導入投与（200 mg）ありの群でリンパ球減少症の発現が増加することが予測された（3.4 項）。
  - 感染症，重篤な感染症，中等度または重度の感染症，ならびに治験または投与中止に至った感染症の発現割合は，イベント発現前のリンパ球絶対数が低値［0.8 × 10^3/mm^3以上 LLN 未満または0.5 × 10^3/mm^3以上0.8 × 10^3/mm^3未満］であった治験参加者と LLN 以上であった治験参加者で同様であった。リンパ球絶対数が LLN 未満であった治験参加者に，重篤な感染症，ならびに治験または投与中止に至った感染症は認められなかった（M2.7.4.3.1.4.1.4）。リンパ球絶対数の減少と帯状疱疹の発現に関連性はなかった。
- リンパ球サブセット
  - 投与開始後の早期に $CD3^+$リンパ球（T 細胞），ならびに $CD4^+$リンパ球および $CD8^+$リンパ球（T 細胞サブセット）は用量増加に伴い減少した。その後は，投与継続中に値が完全または部分的に回復し，安定した状態を維持した（M2.7.4.3.1.4.2）。
  - 投与開始後の早期に $CD16^+$/$CD56^+$リンパ球（NK 細胞）が減少し，導入投与（200 mg）された群で顕著であった。

- リトレシチニブ群では CD19⁺リンパ球（B 細胞）に意味のある変化は認められなかった。

血小板数：いずれのリトレシチニブ群でも第 2 週時に血小板数の中央値がベースラインから減少し，長期継続投与中は LLN を上回る値で安定した状態を維持した（第 108 週時の All 50 mg 群：-40.0 × 10^3/mm^3）。変化量はリトレシチニブ群で同様であった。継続投与中の血小板数の中央値は低値で安定した状態を維持し，出血との関連性はなかった（M2.7.4 Table 74）。AEP では，血小板減少症により 1 例（0.1%）が治験または投与を中止した。CTCAE グレード 3 または 4 の血小板数減少は認められなかった（M2.7.4.3.1.5）。

ヘモグロビン：投与開始後最初の 2～4 週間にヘモグロビンの中央値がベースラインからわずかに減少した。CFB は 50/50 mg 群およびプラセボ群で第 2 週時に-0.2 g/dL，200/50 mg 群で第 4 週時に-0.35 g/dL であり，200/50 mg 群で減少がより顕著であった。50/50 mg 群で認められた減少の程度はプラセボ群と同様であった（M2.7.4.3.1.1.1 Table 51）。その後のヘモグロビン値はベースライン値に近づき安定した状態を維持した。1 例（0.1%未満）でヘモグロビン値の変動が治験実施計画書で規定した中止基準に抵触した（M2.7.4.3.1.1）。

好中球絶対数：リトレシチニブおよびプラセボ投与開始後の最初の 2 週間は，好中球絶対数の中央値がベースラインから一過性のわずかな増加が認められ，リトレシチニブの用量の増加に伴ってより顕著であった（M2.7.4.3.1.3 Table 58）。好中球絶対数の増加は，プラセボ群（0.120 × 10^3/mm^3）と比較して，50/50 mg 群（0.570 × 10^3/mm^3）で顕著であった。好中球絶対数はその後ベースライン値に近づき，安定した状態を維持した。好中球絶対数が各治験実施計画書で規定した中止基準（0.75 × 10^3/mm^3 未満）に抵触した治験参加者はいなかった（M2.7.4.3.1.3）。

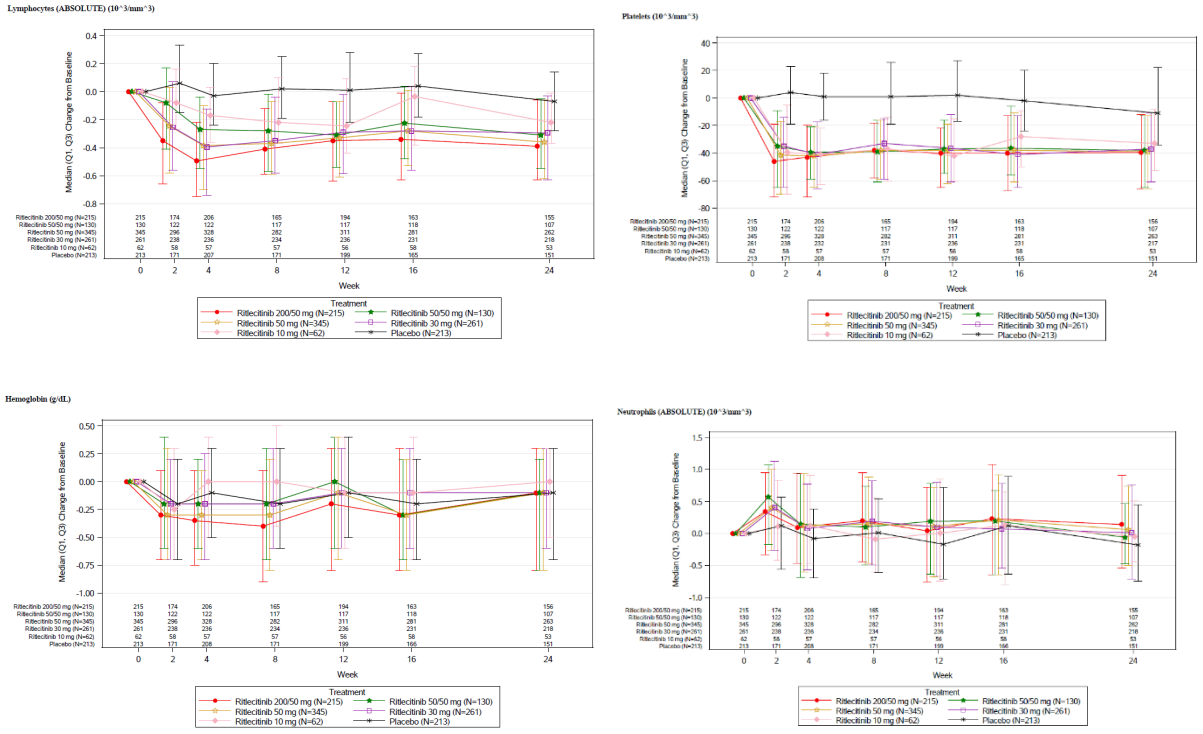
白血球数：リトレシチニブ投与開始後の数週間は，白血球数はベースラインからわずかに変動した。その後第 48 週時まで安定した状態を維持していた。（M2.7.4.3.1.2）。

脂質：リトレシチニブの投与により TC，LDL-C および TG が増加したが（M2.7.4.3.2.1 Table 76），これらの影響の程度は小さく，投与開始後約 12 週間でプラトーに達し，経時的な増加は認められなかった。HDL-C にわずかな変動があったが，長期的な経時的変化は認められなかった（M2.7.4.3.2.1）。

ALT，AST，TBili，アルカリホスファターゼ，免疫グロブリン：全体として，リトレシチニブは ALT，AST，TBili，アルカリホスファターゼ，IgG および IgA に対し臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（M2.7.4.3.2.2，M2.7.4.3.2.5）。長期継続投与中に IgM の中央値がベースラインからわずかに減少した（M2.7.4 Appendix 6）。Hy’s law の基準を満たした治験参加者はいなかった（M2.7.4.3.2.2）。

CK：いずれの投与群でも CK 値に重要な変動は認められなかった（M2.7.4.3.2.4 Figure 21）。CK 値が ULN の 5 倍を超えた治験参加者の割合はリトレシチニブ群（PCPAA の 50/50 mg 群で 3.9%，PCPAAV の 50/50 mg 群で 3.6%）で同様であり，プラセボ群（0.9%）と比較して高かった。横紋筋融解症は認められなかった（M2.7.4.3.2.4）。

Figure 12. Change from Baseline in Lymphocytes, Platelets, Hemoglobin, Neutrophils - PCPAA



Source: M2.7.4 Figure 7; Figure 10; Figure 13; Figure 16
Placebo-Controlled AA Pool includes the placebo-controlled portion of studies B7931005 (0-24 weeks), B7981015 (0-24 weeks) and B7981037 (0-24 weeks). Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined. Included data on study treatment or during lag time (35 days). Week 0 denotes the baseline, which is the last non-missing assessment collected on or prior to the date of the first dose of study treatment. B7981037 data cutoff date: 04JAN2022. PFIZER CONFIDENTIAL
Source Data: adlb Source Dataset Creation: 24MAR2022 (02:18) Table Generation: 24MAR2022 (03:19). Output File: ./aa_scs_nda/PCPAA/adlb_hchg_f1

5.6. 青少年（12 歳以上 18 歳未満）での安全性

全体として，青少年に対してリトレシチニブは安全であり，忍容性は良好であった。全般的に，青少年の重篤な有害事象，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）に比べて低かった。有害事象からは，もともと青少年での発現割合が成人より高いと考えられるざ瘡の発現割合が高かったことを除けば，青少年に特有のリスクはないことが示唆された（M2.7.4.5.1.1）。

- 青少年で報告が多かった有害事象（発現割合10%以上かつプラセボ群より発現割合が高い）は，上咽頭炎（All 50 mg 群13.2%，プラセボ群0%）およびざ瘡（All 50 mg 群13.2%，プラセボ群5.3%）であり，用量増加に伴う発現割合の上昇は認められなかった。これに対し，成人では発現割合が10%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった有害事象はなかった（M2.7.4.5.1.1.1.1）。

- 青少年で帯状疱疹は認められなかったが，組み入れ基準として，青少年は水痘ワクチン接種の文書による記録または血清学的検査による水痘帯状疱疹ウイルスへの曝露歴を確認する必要があったことに留意する必要がある（M2.7.4.2.1.5.3.5）。

- 注目すべき安全性事象の発現割合および発現率を青少年と成人で比較したが，臨床的に重要な差はなかった（M2.7.4.5.1.1.1.1）。

- ヘモグロビン値およびリンパ球数の変化に関連する有害事象を発現した治験参加者の割合，またはヘモグロビン値およびリンパ球数の安全性モニタリング基準および中止の基準に該当した治験参加者の割合が各部分集団で低かったため，内因性要因および外因性要因について意味のある評価を行うには限界があった。全体として，ヘモグロビン値およびリンパ球数の変化において，青少年と成人の間に重要な差を示唆する結果は認められなかった（M2.7.4.3.1.1.4，M2.7.4.3.1.4.1.6）。

5.6.1. 青少年の成長および発達に関連する事象

骨および成長

非臨床安全性データは，12 歳以上の治験参加者でのリトレシチニブの使用を裏付けるものであった。青少年と同じ年齢に相当する非妊娠動物（イヌおよびラット）を用いた短期および長期毒性試験では，成長期の動物（ラットでは成長板閉鎖前で長骨が成長している時期）にリトレシチニブを投与したところ，肉眼および顕微鏡のいずれでも骨に関する所見は認められなかった（M2.7.4.2.1.6）。

リトレシチニブの臨床試験での身長 SDS および体重 SDS

AEP では，第 6 ヵ月および第 12 ヵ月時点で，All 50 mg 群の身長 SDS の範囲は-1.1～2.2 であり，SDS の平均値および中央値は 0 に近かったことから，治験参加者の成長曲線に意味のある変化はないことが示唆された（M2.7.4.2.1.6）。

同様に，体重 SDS においても意味のある変化は認められなかった。All 50 mg 群の第 6 ヵ月および第 12 ヵ月時の体重 SDS の変化は-4.0～1.7 の範囲であり，中央値は両時点とも 0 であった。

青少年での骨折

AEP のリトレシチニブ全用量群では，青少年 4 例（2.2%）に骨折が認められた。骨折の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，1.35（0.43，3.33）であり，一般的な青少年集団（1.33）の範囲内であった（M2.7.4.2.1.6）[98]。

タナー段階

タナー段階により，ベースラインから第 12 ヵ月までの青少年の思春期の進行が示された。第 24 ヵ月時点では，青少年数が少なく，意味のある結果が得られなかった。

タナー段階の結果の要約は B7981032 試験中間報告書 12.5.4 項に示した。

成長に関連する有害事象

AEP では，発育障害（基本語：成長障害，成長不全，成長遅延，正常値を下回る身長，身長異常および身長減少）に関連する有害事象はなかった（M2.7.4.2.1.6）。

神経心理学的発達

B7981032 試験では，BRIEF®2（探索的評価項目）を用いて青少年（12 歳以上 18 歳未満）の実行機能の障害を評価した。ベースラインから第 6 ヵ月時までに，行動制御指数（BRI），情緒制御指数（ERI）および認知制御指数（CRI）の T スコアに臨床的に関連のある上昇（T スコア 70 以上）が認められた治験参加者は少なかった（M2.7.4.2.1.6）。

5.7. 部分集団別の有害事象

- リンパ球数の変化に関連する有害事象を発現した治験参加者の割合，またはリンパ球数の安全性モニタリングおよび中止の基準に該当した治験参加者の割合が低かったため，内因性要因および外因性要因について意味のある評価を行うことができなかった（M2.7.4.3.1.4.1.6）。

- 65歳以上の高齢治験参加者は例数が限られていることから，内因性要因別解析の結果の解釈には限界があると考えられた。AEP のリトレシチニブ群では33例（2.0%），All 50 mg 群では30例（2.0%）が高齢の治験参加者であった（M2.7.4.5.1.1.3）。

- 全体として，男女ともにリトレシチニブは安全であり，忍容性は良好であった。女性では，上気道感染，尿路感染および頭痛の発現割合が高かった。注目すべき安全性事象に臨床的に重要な性差は認められなかった（M2.7.4.5.1.2）。

- 全体として，人種および民族のいずれの部分集団でもリトレシチニブは安全であり，忍容性は良好であった（M2.7.4.5.1.3）。

    - 安全性の各併合コホートでは，アジア人の上気道感染，毛包炎および蕁麻疹の発現割合が他の人種または民族の部分集団と比較して高かった。頭痛および悪心の発現割合は白人で高かった。

    - 黒人およびその他の人種は治験参加者の例数が限られており，部分集団解析の結果の解釈には限界があると考えられた。

    - 有害事象および投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，非ヒスパニック・ラテン系と比較してヒスパニック・ラテン系の治験参加者で高かった。

- BMI のいずれの部分集団（25 kg/m^{2}未満，25 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}未満，30 kg/m^{2}以上40 kg/m^{2}未満および40 kg/m^{2}以上）においても，リトレシチニブの忍容性は良好であった。また，ベースライン時の体重のいずれの部分集団（中央値未満，中央値以上）においても，リトレシチニブの忍容性は良好であった。BMI または体重に特有なリスクはなかった（M2.7.4.5.1.4）。

- ベースライン時の AA 重症度別の解析の結果，全体として，リトレシチニブは AT/AU，非 AT/AU に関わらず，安全であり忍容性も良好であった。AT/AU 治験参加者と比較して，非 AT/AU 治験参加者は頭痛の発現が多かった（M2.7.4.5.1.5）

5.8. 妊娠および授乳時の使用

リトレシチニブの臨床開発プログラムでは，妊娠中のリトレシチニブの曝露が 21 例に報告されており，内訳は女性の治験参加者の妊娠が 12 例（投与量 200/50 mg で 1 例，投与量 50 mg で 9 例，投与量 30 mg で 1 例，プラセボ投与で 1 例），男性の治験参加者のパートナーの妊娠が 9 例（投与量 200/50 mg で 1 例，投与量 50 mg で 8 例）であった。

母親が曝露した 12 例の転帰は，1 例で生児出生，4 例で自然流産，6 例で選択的中絶，1 例で転帰不明であった。父親が曝露した 9 例の転帰は，5 例で生児出生，1 例で選択的中絶，3 例で転帰不明であった（M2.7.4.5.4.1）。

リトレシチニブの非臨床試験では，臨床用量で遺伝毒性は認められなかった（M2.7.4.5.4.1）。

5.9. 過量投与，薬物乱用，ならびに離脱症状および反跳現象

リトレシチニブの臨床開発プログラムで，過量投与の事例はなかった（M2.7.4.5.5）。

リトレシチニブの臨床開発プログラムでは，薬物乱用または薬物乱用の可能性と関連するその他の情報の報告はなかった。リトレシチニブの主要な作用機序は，既知の薬物乱用の経路とは関連していない。二次的な薬理学的活性の評価では，薬物乱用の可能性に関連する受容体，トランスポーター，またはイオン依存性チャネルに関連する結合または機能的活性は示されなかった（M2.7.4.5.6）。

リトレシチニブの臨床開発プログラムで，離脱症状および反跳現象に関連する有害事象は認められなかった（M2.7.4.5.7）。

5.10. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

リトレシチニブの臨床開発プログラムでは，感覚障害，協調運動障害，または車の運転能力や機械の操作能力の低下を引き起こす可能性，もしくは精神機能を損なう可能性があるその他の要因の報告はなかった（M2.7.4.5.8）。

5.11. 市販後データ

リトレシチニブは 2022 年 8 月 1 日現在，いずれの国および地域でも市販されていない。

5.12. 日本人集団

日本人集団におけるリトレシチニブ 50 mg QD の安全性プロファイルは良好であり，全体集団と同様の結果であった。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。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

6.1.1. 疾患または症状

AA は，脱毛斑（多くは頭皮に認められ，脱毛巣とも呼ばれる）に始まり，頭全体の脱毛（AT）や，頭部，顔面および全身すべての脱毛（AU）まで臨床像が幅広く，男性ホルモンが関与する男性型脱毛症（アンドロゲン性脱毛症）とは異なる疾患である。AA による心理社会的影響（精神的な安定，自尊心，社会的な交流，HRQoL などへの影響）は高い[99]。患者によっては脱毛が精神的な負担となるため，精神症状（不安，失感情症，うつ病など）の発症率も高い。脱毛に対する偏見や社会的拒絶を感じることで見た目に自信が持てず，自己肯定感の低下につながることもある。

広範な脱毛巣が認められる AA に対する，全身治療の医療上の必要性は高い。2017 年に開催された FDA の患者中心の医薬品開発会議では，AA は脱毛だけに留まらない慢性疾患であることを AA 患者は訴えている。AA は身体的問題を引き起こし，社会的および心理的側面への影響を含め日常生活のあらゆる面に影響し，多くは不安およびうつ症状を発症する[100]。

疾患の詳細は，1.4 項，1.5 項および 1.8 項に示した。

6.1.2. 現行の治療

本邦において，「円形脱毛症」または「円形脱毛症（悪性型に限る）」を効能効果とする薬剤が既に承認されており，保険診療で認可されている治療法もある。一方，本邦のガイドラインにおける推奨度 A（行うよう強く勧める）とされる AA の治療はなく，特に脱毛巣が広範囲で，経過が長期に及ぶ場合に推奨される治療選択肢がないのが現状である。
なお，本申請資料作成時，2022 年 6 月 20 日にバリシチニブは本邦で円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）に対する適応追加の承認を取得した。承認されている用法及び用量は成人のみであり，小児に対しては承認されていない[64]。2022 年 6 月末日時点で，本邦の日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドラインにはまだ掲載されていない。

現在の治療法の詳細を 1.7 項に示した。

6.2. ベネフィット

AT および AU を含む成人および青少年 AA 患者を対象に，リトレシチニブ 50 mg QD 投与による治療のベネフィットを詳細に分析し，Table 6 に要約した。

リトレシチニブは，成人および青少年 AA 患者に経口投与される JAK3/TEC 阻害薬である。リトレシチニブを投与された成人および青少年 AA 患者のいずれにおいても，臨床医による評価および患者報告による評価で頭部の毛髪，眉毛および睫毛に臨床的に意味のある再生が認められ，効果は 24 ヵ月まで維持された。

検討したリトレシチニブの 4 つの用法・用量（200/50 mg，200/30 mg，50 mg および 30 mg を QD 投与）では，成人および青少年（12 歳以上）の AA 治験参加者で第 24 週時の SALT≤20 達成（主要な有効性評価項目）がプラセボと比較して統計的に有意に高く，臨床的に意味のある頭部の毛髪再生が認められた。この結果は，試験全体の第 1 種の過誤を強く制御したもとで，

有意水準 $\alpha = 0.00125$ で検定して得られた。無作為化された 4 つの投与群が厳しい統計的基準を達成したことから，この結果は非常に有力である。

B7981015 試験の 10 mg 群は，曝露反応を推定する目的で設定した。第 24 週時の 10 mg 群およびプラセボ群の SALT≤20 達成割合はそれぞれ 1.69%および 1.54%であった。SALT≤20 達成と同様に，検討した 4 つの用法・用量（200/50 mg，200/30 mg，50 mg および 30 mg を QD 投与）ではいずれも，臨床医によるその他の評価（SALT≤10，EBA および ELA）および患者報告による評価（PGI-C，AAPPO の脱毛領域）を含む，その他の臨床的な有効性評価項目から毛髪再生が認められた。

リトレシチニブ 50 mg 群（導入量の 200 mg 投与の有無に関わらず）を 30 mg 群（導入量の 200 mg 投与の有無に関わらず）と比較したところ，多くの有効性評価項目（SALT ≤20，SALT ≤10，SALT スコアの CFB，EBA，ELA，PGI-C）で 50 mg 群の効果が高かった。経時的曝露-反応解析に基づき，連続値の評価項目である SALT を用いた評価でリトレシチニブ 50 mg と 30 mg は用量反応曲線の線形部分であり，すなわち，50 mg が 30 mg より有効性が高いことを示している。

事前に規定した，ステップダウン法を用いた検定手順により，試験全体の有意水準を $\alpha = 0.00125$ で強く制御した下で，プラセボ群との統計的に有意な差が 200/50 mg 群では第 12 週，200/30 mg 群および 50 mg 群では第 18 週，および 30 mg 群では第 24 週のいずれも早期から認められた。

青少年と同様に，AT/AU 治験参加者および非 AT/AU 治験参加者では 4 つの用法・用量（200/50 mg，200/30 mg，50 mg および 30 mg を QD 投与）のいずれにおいても臨床的有効性（SALT≤20 達成）が一貫して認められたが，AT/AU 治験参加者の SALT≤20 達成割合は非 AT/AU 治験参加者と比較すると低かった。両部分集団の SALT スコアのベースラインからの変化量は同様であり，両部分集団間の SALT≤20 達成割合の差は，ベースライン時の頭部の脱毛範囲が AT/AU 治験参加者ではより大きかった（SALT スコアの絶対値がより大きかった）ことによる。

- 人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性の様々な部分集団による用量反応関係は，特定の部分集団において別の推奨用量を示唆する結果ではなく，いずれの部分集団においても臨床的に意味のある治療効果が認められた。

- AT および AU を含む成人および青少年の AA 患者において短期および長期のリトレシチニブ投与は，良好な安全性プロファイルを示した。

6.3. リスク

AA 患者を対象に，リトレシチニブ 50 mg QD 投与による治療のリスクを詳細に分析し，Table 6 に要約した。

成人および青少年 AA 患者において，リトレシチニブの短期および長期曝露の忍容性は良好であった。設定した以下の安全性検討事項は，通常のリスク最小化活動（添付文書および患者向医薬品ガイド）における注意喚起により軽減することが可能である。

重要な特定したリスク：

重要な特定したリスクはなかった。

重要な潜在的リスク：

重篤な感染症および日和見感染症（帯状疱疹を含む）（5.4.1 項，5.4.2 項）

- 本薬の作用機序（免疫抑制作用）により，感染症のリスクが増大することが予測される。日和見感染は，細菌，ウイルス，真菌，マイコバクテリアまたは原生生物を病原とし，免疫機能が低下している患者では発症し易く，かつ慢性化および重症化し易い感染症である。日和見感染は，作用機序から JAK 阻害薬および BTK 阻害薬による治療と関連がある。このため重要な潜在的リスクと特定した。

- リトレシチニブの臨床試験で最も多くみられた重篤な感染症は，虫垂炎および COVID-19 関連事象であった。重篤な感染症の発現率はプラセボ群を含む各投与群で低く，用量反応性は認められなかった。また，曝露期間が長期になるに伴い発現率が高くなることはなかった。

- 唯一判定された日和見感染は多神経分節性帯状疱疹であったが，発現件数が少なかったことから用量反応性または曝露期間による影響を評価することが出来なかった。細菌，真菌，マイコバクテリアおよび原虫感染による日和見感染の発現は認められなかった。

- 日本人集団では重篤な感染症および日和見感染症は認められなかった。

悪性腫瘍（5.4.7 項）

- 本薬の悪性腫瘍に対する影響は明確になってはいないが，本薬の免疫抑制作用が，悪性腫瘍に対する免疫監視機構の低下に影響を及ぼすと考えられるため，悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとした。

- リトレシチニブの臨床試験で非黒色腫皮膚癌を含む悪性腫瘍が認められた。現時点では，非黒色腫皮膚癌を含む悪性腫瘍の発現リスクが高まるというエビデンスはない。しかしながら，さらに長期のリトレシチニブの曝露による悪性腫瘍の潜在的発現率を評価するには臨床データは限られており，またリスク要因または部分集団解析を行うには発現件数が少なかった。長期的な安全性評価を継続中である。

- 日本人集団では悪性腫瘍は認められなかった。

血栓塞栓症（5.4.8.2 項，5.4.8.3 項）

- 血栓塞栓症のリスクを増加させる機序は不明であるが，他の JAK 阻害剤で静脈血栓塞栓症のリスクが認められており，リトレシチニブを投与された患者に，肺塞栓症および ATE が報告されたため重要な潜在的リスクとした。

- 日本人集団では血栓塞栓関連事象は認められなかった。

6.4. ベネフィット・リスク評価

ICH ガイドラインに従い，リトレシチニブの臨床用量に対する重要な臨床的ベネフィット・リスクを明確にするために，AA に対する臨床開発プログラムで有効性および安全性を評価したリトレシチニブのすべての用法・用量に関するベネフィット・リスク評価を実施した。臨床的有効性および安全性について，臨床薬理試験および非臨床毒性試験のデータとともに検討した。

有効性および安全性の曝露-反応解析結果は，第 2 相および第 3 相の有効性および安全性の結果と合わせて，リトレシチニブの申請用法・用量が 50 mg QD 投与（導入量 200 mg なし）であることを裏付けている。

また，リトレシチニブにより期待される臨床的ベネフィットと治療による潜在的な安全性の問題のトレード・オフについて AA 患者を対象に評価した患者選好試験の結果も，上記の申請用法・用量を裏付けている。

以下の項では，ベネフィット・リスク評価の要約を，6.4.1 項で 50 mg QD 投与（導入量 200 mg なし）について示し，6.4.2 項で 50 mg QD 投与と比較した 200/50 mg 投与について，最後に 6.4.3 項で 50 mg QD 投与と比較した 30 mg 投与（200/30 mg，30 mg）について示した。

6.4.1. 50 mg QD 投与のベネフィット・リスク評価

AA に対する 50 mg QD 投与のベネフィット・リスクの臨床的な検討結果の要約を Table 6 に示した。

Table 6　　AA 治療に対するリトレシチニブ 50 mg QD 投与のベネフィット・リスクの要約

観点	結論および理由	根拠および不確定性
状態の分析		
疫学	AA は年齢層，人種および性別を問わず影響を与える自己免疫疾患である。	1.3 項，1.5 項
臨床症状	AA は，目に見える脱毛のみならず重要な心理社会的影響をもたらす。	1.4 項
生活の質		1.4 項
現行の AA 治療の選択肢		
	広く確立された標準治療はなく，毛髪再生の維持に必要とされる長期的な管理に適した有効性および安全性のエビデンスがある治療法がない。現行の治療は効果が不十分であるか，または忍容性が低く，安全性の懸念のため長期的な使用はできない。患者および医師の多くが AA 治療の選択肢に不満がある。この医療上の必要性に対応する新たな治療の選択肢が必要である。 なお，本申請資料作成時，2022 年 6 月 20 日にバリシチニブは本邦で円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）に対する適応追加の承認を取得した。承認されている用法及び用量は成人のみであり，小児に対しては承認されていない。青少年において現在の AA 治療法は，エビデンスレベルの高い治療法がなく，忍容性も低く，十分な効果が得られていない。	1.7 項
臨床的ベネフィット		
	リトレシチニブ 50 mg QD 投与では，第 24 週時の SALT≤20 達成（主要な有効性評価項目）がプラセボと比較して統計的に有意に高く，臨床的に意味のある頭部の毛髪再生が認められた。 また，臨床医による評価（その他の SALT 評価，EBA，ELA）および患者報告による評価（PGI-C，AAPPO の脱毛領域）から臨床的に意味のある，頭部，眉毛および睫毛の毛髪再生が認められた。 SALT 評価による有効性は，投与された 2 年間維持された。 成人および青少年での有効性は同様であった。これらの結果により，青少年 AA 患者に対するリトレシチニブの投与が支持される。 リトレシチニブは，AT/AU および非 AT/AU 治験参加者ともに，臨床的に意味のある有効性が認められた。AT/AU 治験参加者で SALT ≤20 達成割合が低かったのは，AT/AU の部分集団でベースライン時の AA の重症度が高かったことによると考えられる［SALT スコア（絶対値）の CFB は，AT/AU および非 AT/AU 治験参加者で同様であったことから，	4.2 項 Table 3， 4.11.1 項，4.11.2 項 M2.7.3.2.1 M2.7.3 Figure 40 M2.7.3.3.3 M2.7.3.3.3.2.2

	AT/AU 治験参加者ではベースライン時の SALT スコア（絶対値）がより大きかったため，SALT ≤20 に到達する治験参加者が少なかった］。	
リスクおよびリスク管理		
有害事象および発現頻度の高い有害事象	リトレシチニブ 50 mg の忍容性は良好で，許容可能な安全性プロファイルであり，AT および AU を含む AA を有する成人および青少年（12～18 歳未満）に対する使用が支持された。 ほとんどの有害事象は軽度で対症療法を行うことなく，リトレシチニブ投与を一時中止せずに回復した。重篤な有害事象，重度の有害事象，投与の一時中止に至った有害事象，および投与中止に至った有害事象に，用量に依存した傾向は認められなかった。 リトレシチニブ 50/50 mg 群でプラセボ群より 2%以上多くみられた有害事象は，上腹部痛，下痢，疲労，発熱，COVID-19，毛包炎，上咽頭炎，靭帯捻挫，SARS-CoV-2 検査陽性，浮動性めまい，頭痛，ざ瘡，アトピー性皮膚炎，発疹および蕁麻疹であった。 PCPAA では，いずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった有害事象のうち，プラセボ群と比較してリトレシチニブ群で発現割合が高く，用量依存性が認められた有害事象は，下痢，ざ瘡，蕁麻疹，発疹，浮動性めまいおよび血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。帯状疱疹は発現割合が 2%未満であったが，用量依存性が認められ，プラセボ群と比較してリトレシチニブ群で発現割合が高かった。 内因性および外因性要因別の部分集団間（成人と青少年の比較を含む）で，安全性および忍容性プロファイルは同様であった。	5 項，5.1 項，5.3.2 項 M2.7.4.5
注目すべき安全性事象 **感染症**	**重要な潜在的リスク：** **重篤な感染症および日和見感染症（帯状疱疹を含む）** 本薬の作用機序（免疫抑制作用）により，感染症のリスクが増大することが予測される。日和見感染は，細菌，ウイルス，真菌，マイコバクテリアまたは原生生物を病原とし，免疫機能が低下している患者では発症し易く，かつ慢性化および重症化し易い感染症である。日和見感染は，作用機序から JAK 阻害薬および BTK 阻害薬による治療と関連がある。このため重要な潜在的リスクと特定した。 リトレシチニブの臨床試験で最も多くみられた重篤な感染症は，虫垂炎および COVID-19 関連事象であった。重篤な感染症の発現率はプラセボ群を含む各投与群で低く，用量反応性は認められなかった。また，曝露期間の増加に伴い発現率が高くなることはなかった。	5.4.1 項，5.4.2 項，5.4.3 項，5.4.5 項

	唯一判定された日和見感染は多神経分節性帯状疱疹であったが，発現件数が少なかったことから用量反応性または曝露期間による影響を評価することが出来なかった。 重篤な感染症および日和見感染症は添付文書および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。	
悪性腫瘍（判定された事象）	**重要な潜在的リスク：** **悪性腫瘍** 本薬の悪性腫瘍に対する影響は明確になってはいないが，本薬の免疫抑制作用が，悪性腫瘍に対する免疫監視機構の低下に影響を及ぼすと考えられるため，悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとした。 リトレシチニブの臨床試験で非黒色腫皮膚癌を含む悪性腫瘍が認められた。現時点では，非黒色腫皮膚癌を含む悪性腫瘍の発現リスクが高まるというエビデンスはない。しかしながら，さらに長期のリトレシチニブの曝露による悪性腫瘍の潜在的発現率を評価するには臨床データは限られている。長期的な安全性評価を継続中である。リスク要因または部分集団解析を行うには発現件数が少なかった。 悪性腫瘍は添付文書および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。	5.4.7.1 項，5.4.7.2 項，5.4.7.3 項
血栓塞栓関連事象（判定された事象）	**重要な潜在的リスク：** **血栓塞栓症** 血栓塞栓症のリスクを増加させる機序は不明であるが，他の JAK 阻害剤で静脈血栓塞栓症のリスクが認められており，リトレシチニブを投与された患者に，肺塞栓症および ATE が報告されたため重要な潜在的リスクとした。 血栓塞栓症は添付文書および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。	5.4.8.2 項
心血管関連事象（判定された事象）	臨床データおよび判定された事象からは，MACE がリトレシチニブ投与に関連したリスクであることは示されなかった。	5.4.8.1 項
神経聴覚関連事象（判定された事象）	潜在的な神経関連事象と判定された事象および臨床データを評価した結果，リトレシチニブ投与に伴う神経毒性を示唆するエビデンスは認められなかった。特に，中枢神経系および末梢神経系の軸索への損傷が経時的に悪化して慢性化するなど蓄積性の損傷パターンは認められなかった [94,95,96,97]。	

皮膚関連事象	プラセボ群と比較して 50/50 mg 群で主に認められた注目すべき皮膚関連事象は，蕁麻疹および発疹であった。 全体的に皮膚関連事象は軽度または中等度であった。重篤な有害事象が 1 件（湿疹）認められた。治験薬の一時中止または投与中止に至った事象の発現はわずかであったが，治験薬の一時中止または投与中止に至った事象で最も多かった事象は蕁麻疹であった。	5.4.11 項
臨床検査値への影響	**リンパ球数減少：**プラセボ群と比較して，すべてのリトレシチニブ群で，用量の増加に伴う中央値のベースラインからの減少が認められた。プラセボ群と比較して，より高用量群で CTCAE のグレード 3 または 4 のリンパ球数減少の発現割合が高かった。リンパ球減少症の発現はわずかであり，リンパ球数減少が最もよくみられた有害事象であった。 **血小板数減少：**プラセボ群と比較して，すべてのリトレシチニブ群で，第 4 週までに血小板数の中央値のベースラインからの減少が認められ低値で安定した状態を維持していた。重篤な有害事象または重度の有害事象の発現はなく，治験実施計画書で規定された血小板減少に伴う中止基準に該当した治験参加者もいなかった。血小板数減少に関連した出血事象も認められなかった。	5.5 項

6.4.1.1. ベネフィット・リスクに関する結論

リトレシチニブは，医療上の必要性の高い AA に対する経口投与の選択的 JAK3/TEC 阻害薬である。AA に対するリトレシチニブ 50 mg QD 投与のベネフィット・リスクプロファイルは以下に示した通り良好であった（その他の用法・用量との比較は 6.4.2 項および 6.4.3 項を参照）。

- リトレシチニブ 50 mg QD を投与された AA 患者に，頭部，眉毛および睫毛に臨床的に意味のある毛髪再生が認められ，毛髪再生および患者の満足度に関する患者報告による評価でも臨床的に意味のある改善が示された。また有効性は投与された 24 ヵ月維持された。

- 臨床的有効性は，おおむね部分集団間で同様であった。成人および青少年（12～18 歳未満）での有効性の達成率は同様であった。SALT≤20 達成割合は，非 AT/AU 治験参加者より AT/AU 治験参加者で低かったが，AT/AU 治験参加者の SALT≤20 達成割合の 95% CI は 0 を含まなかった。これら 2 つの部分集団間の SALT≤20 達成割合の差は，AT/AU 部分集団のベースライン時の AA の重症度がより高いことにより説明できる（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）。

- リトレシチニブ 50 mg QD 投与の忍容性は良好であった。AA の臨床開発プログラムで特定した重要な潜在的リスク［リトレシチニブの現在の臨床および非臨床の結果，およびその他の JAK 阻害薬および TEC（BTK）阻害薬の情報に基づき特定した］は，同様の特性を有する外部コホートの発現率の範囲内であった。

- 青少年を含む部分集団では，特定の安全性事象のリスクが高く認められることはなかった。

- リトレシチニブのすべてのリスクは管理可能であり，リスク軽減策を取ることにより軽減することが可能である。

6.4.2. 200/50 mg QD 投与と 50 mg QD 投与のベネフィット・リスクの比較

200/50 mg QD 投与は，B7981015 試験（検証試験）の主要な有効性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，安全性プロファイルはおおむね良好であった。また，200/50 mg QD 投与では作用の発現が早く，AA 患者にとって有益な特徴である。しかしながら，AA は身体を衰弱させたり，生命を脅かすことのない慢性的な皮膚病変であることを考慮する必要がある。

200/50 mg QD 投与の有効性は，リトレシチニブ 50 mg QD 投与より早い時点（主要評価項目を評価した第 24 週時を含む）で高かったが，1 年間の長期有効性は導入投与の有無に関わらず同様であった（Table 3）。

- 第 24 週時の治療効果（SALT≤20 達成割合のプラセボ群との差）は，リトレシチニブ 50 mg 群の 21.85%に対して 200/50 mg 群は 29.11%であった。

- 一方，第 48 週時の SALT≤20 達成割合は，リトレシチニブ 50 mg 群の 43.20%に対して 200/50 mg 群は 39.53%であった。

- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群ともに，第 12 ヵ月時の SALT≤20 を達成したレスポンダーは，第 24 ヵ月時でも効果を維持していた（Figure 10）。

- 経時的曝露-反応解析の最終モデルに基づくクリニカルトライアルシミュレーションより，200 mg の導入投与は SALT≤20 達成を早めることが確認された。一方，第 12 ヵ月時の達成割合は導入投与の有無に関わらず同様であるため，導入投与の効果が長期間持続することはないことが確認された。

上記結果は，さまざまな SALT 評価（SALT≤20，SALT≤10，SALT スコアのベースラインからの変化量）および SALT 評価以外（EBA，ELA）の有効性評価項目で一貫して示された。

なお，患者報告による評価では，200/50 mg QD 投与および 50 mg QD 投与の PGI-C および P-Sat の改善割合は，第 24 週時および第 48 週時のいずれでも同様であった。このことは，導入投与の有無に関わらず，AA 患者が同様の治療ベネフィットを得ており，同様に毛髪再生に満足していることを示している。安全性の観点から，50 mg QD 投与と比較して，200/50 mg QD 投与では一部の血液学的パラメータ（特に，リンパ球絶対数およびリンパ球サブセット）の中央値が顕著に減少し，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などの有害事象の発現割合が高かった。さらに，これらの結果は曝露-反応解析により裏付けられた。特に，総リンパ球数の経時的曝露-反応解析から，リンパ球減少症は導入量 200 mg なしと比較して導入量ありで多くなると予測された［CTCAE グレード 3 のリンパ球減少症（200/mm^3 以上，500/mm^3 未満）発現リスクの 95%予測区間上限は，導入量なしの 0.8%に対して導入量ありは 2.5%］。200/50 mg QD 投与は，発疹およびリンパ球減少症などの有害事象のリスクも高いと予測された。

以上のとおり，リトレシチニブ 200/50 mg QD 投与は，50 mg QD 投与に対する長期有効性におけるベネフィットはなく（Table 3），より多くの安全性リスクが予測される。このため，AA 治療には導入投与を用いない 50 mg QD 投与を申請用法・用量とする。

6.4.3. 30 mg QD 投与と 50 mg QD 投与のベネフィット・リスクの比較

30 mg QD 投与は，B7981015 試験（検証試験）の主要な有効性評価項目で，50 mg QD 投与と同様にプラセボと比較して統計的に有意な差が認められ，安全性プロファイルはおおむね良好であった。したがって，ベネフィット／リスク比は，30 mg QD 投与および 50 mg QD 投与共に好ましいものであったが，以下の点に注目し検討した。

リトレシチニブ 30 mg QD 投与の有効性の達成割合は，第 24 週時および第 48 週時のいずれにおいても 50 mg QD 投与より低かった。

- 第 24 週時の治療効果（SALT≤20 達成割合のプラセボ群との差）は，リトレシチニブ 50 mg 群の 21.85%に対して 30 mg 群は 12.75%であった（4.2 項）。

- 第 48 週時の SALT≤20 達成割合は，リトレシチニブ 50 mg 群の 43.20%に対して 30 mg 群は 31.15%であった（B7981015 試験総括報告書 Table 14.2.1.5）。

- 30 mg QD 投与と比較して 50 mg QD 投与のより高い有効性は，その他の SALT による評価項目（SALT≤10，SALT スコアのベースラインからの変化量），EBA，ELA および PGI-C 改善でも一貫して認められた。

- 曝露-反応解析および経時的曝露-反応解析から，リトレシチニブ 10～50 mg の用量範囲は，用量反応曲線の線形部分に位置していることが確認された。したがって，50 mg は 30 mg より有効性が高いことが予測され，試験結果も同様であった。

また，200/30 mg QD 投与の第 24 週時の有効性は 50 mg QD 投与と同様であったものの，第 48 週時の有効性は 50 mg QD 投与より低かった。これらの結果は，経時的曝露-反応解析により記述された濃度に依存する薬理学的反応とも一貫していた。

- 第 24 週時の治療効果（SALT≤20 達成割合のプラセボ群との差）は，リトレシチニブ 50 mg 群は 21.85%であり，200/30 mg 群は 20.78%であった（4.2 項）。

- 第 48 週時の SALT≤20 達成割合は，リトレシチニブ 50 mg 群は 43.20%であり，200/30 mg 群は 34.43%であった（B7981015 試験総括報告書 Table 14.2.1.5）。

- 経時的曝露-反応解析からも，導入投与の効果が長期間持続することはないことが確認された。したがって，第 24 週時の 200/30 mg QD 投与と 50 mg QD 投与の有効性は類似しているが一過性であり，第 48 週時では 200/30 mg QD 投与の有効性は 50 mg QD 投与より低かった。これは，濃度に依存する薬理学的反応から予測された。

特に，50 mg QD 投与と 30 mg QD 投与で観察された有効性の差は，患者選好試験の結果によって裏付けられているように（6.4.4 項），患者の視点からは臨床的に非常に意味のある差である。

安全性の観点から，第 24 週時または第 48 週時の 50 mg QD 投与および 30 mg QD 投与に臨床的に重要な違いはなかった。具体的には，第 48 週時までの有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象および中止に至った有害事象の全体の発現割合に用量依存性が認められなかった。

この結果はリンパ球数および有害事象（感染症および発疹）に関する安全性の曝露-反応解析からも裏付けられている。

- 導入投与を用いない 30 mg QD 投与および 50 mg QD 投与のリンパ球減少症［すなわち，CTCAE のグレード 3（200/mm^3 以上，500/mm^3 未満）に該当］のリスクは同様であった。

- リトレシチニブ 30 mg および 50 mg QD 長期投与での感染症（中等度の感染症，重度の感染症および投与中止に至った感染症）の 100 人年あたりの累積発現頻度の平均値（95% CI）は，それぞれ 11.0（9.61，12.7）および 13.5（11.9，15.4）であった。

- 評価したリトレシチニブの曝露量の範囲では，帯状疱疹の発現頻度について，統計的に有意な曝露-反応関係は認められなかった。

- リトレシチニブ 30 mg および 50 mg QD 長期投与での発疹の 100 人年あたりの累積発現頻度の平均値（95% CI）は，それぞれ 18.3（16.5，20.4）および 24.1（21.9，26.6）であった。

以上のとおり，リトレシチニブ 50 mg QD 投与は 30 mg QD 投与より有効であり，安全性リスクの増加は認められない（Table 3）。

6.4.4. ベネフィットおよびリスクに対する患者視点

患者選好試験（B7981048 試験）の結果から，AA 患者を対象としたリトレシチニブ 50 mg QD 投与の良好なベネフィット・リスクは頑健であることが裏付けられ，30 mg QD 投与と比較した際の 50 mg QD 投与の意味のある優位性も示された。

患者選好試験は，AA 患者を対象に，AA 治療の臨床的有効性および安全性に関する患者選好を把握し，AA 治療に関連する潜在的な安全性の懸念に対して患者が治療ベネフィットのために最大限許容できるリスクを推定する目的で実施した。

6.4.4.1. 患者選好試験

AA の全身的な薬物治療に関連する，臨床的有効性および安全性の重要な特性に対する患者の選択を評価するため，米国（62 例）および欧州［英国（22 例），フランス（3 例），ドイツ（30 例），イタリア（59 例）およびスペイン（25 例）］で臨床医により AA と診断された成人患者（201 例）を対象に選好調査を実施した。これらの患者での AAPPO の頭皮の脱毛スコアの平均値は 3.27（重症から完全な脱毛）であり，臨床試験でリトレシチニブ 50 mg QD 投与を受けた治験参加者の脱毛の程度（95%超がベースライン時には中等症から完全な脱毛であった）と大きな違いはなかった[101]。選好調査の主要目的は，全身治療の潜在的なベネフィット（頭部の毛髪再生，眉毛および睫毛の再生）と，市販されている JAK 阻害薬に関連した安全性の問題（重篤な感染症，悪性腫瘍および血栓症のリスク）のトレード・オフを，AA 患者がどのように評価したかについての情報を得ることであった。

治療によるベネフィットのうち，回答者は眉毛または睫毛の再生より頭部の毛髪再生の可能性に大きな重点を置いた。24 週間の治療後にほとんどまたはすべての頭部の毛髪が再生（SALT≤20 に相当）する確率（20%）と引き換えに，回答者［全体（米国および欧州）および米国のみ］が許容しようとするそれぞれの事象の 3 年リスクの%ポイントの増加を Table 7 に示した。患者選好試験の米国の患者では，Table 7 に示したように，患者選好試験全体の患者に比べ，リスク許容度が低い。しかしながら，このリスク許容度の違いによるリトレシチニブのネットベネフィット（リスクで調整したベネフィット）の患者選好に関する結論に変更はなかった。

Table 7. MAR in Exchange for a 20 Percentage-Point Increase in the Probability of Achieving SALT≤20

3-Year Risk	Overall Sample MAR (95% CI)	US Sample MAR (95% CI)
Serious Infection	7.40 [5.47; 9.33]	3.71 [2.62; 4.79]
Cancer (including NMSC)	2.50 [1.87; 3.14]	2.12 [1.19; 3.05]
Blood Clot	9.34 [6.42; 12.26]	5.65 [3.43; 7.87]

Source: B7981048 試験報告書 Table 12; Table 13; Table 14; Table 44; Table 45; Table 46

得られた 3 年リスクの最大許容リスクは，患者の観点から SALT≤20 を達成する確率が 20%ポイント増加することで得られる有用性を，それを損なうリスクの増加によって完全に相殺される%ポイントの増加で示している。

最大許容リスクのすべての推定値は，第 24 週時の毛髪再生の確率に比例していた。患者選好試験の詳細を，B7981048 試験報告書に示した。

6.4.4.2. 定量的なベネフィット・リスク評価

定量的なベネフィット・リスク評価は，患者選好試験の結果とリトレシチニブの臨床試験における有効性および安全性データを組み合わせたものである。定量的なベネフィット・リスク評価における臨床的有効性および安全性データには，B7981015 試験のリトレシチニブ 50 mg 群，30 mg 群およびプラセボ群での頭部，眉毛および睫毛に対する毛髪再生の確率，ならびに臨床的安全性の要約における AEP のリトレシチニブ All 50 mg 群での重篤な感染症，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を含む）および静脈塞栓症の確率を含めた（M2.7.4.2.1.5）。

AEP のリスク確率（人年あたりのリスクとして表示）は 1 年間のリスクと仮定し，これを 3 倍することにより 3 年間のリスクに換算した。プラセボ群のリスク確率は 0 と仮定した。30 mg QD 投与に対する 50 mg QD 投与のネットベネフィットを比較するために，30 mg QD 投与のリスク確率は，50 mg QD 投与で観察されたリスクの 0.60 倍と仮定した（すなわち，用量に比例）。また，50 mg QD 投与と 30 mg QD 投与の間のリスク差がどの程度の大きさであれば，50 mg QD 投与のネットベネフィットが依然として 30 mg QD 投与を上回るかを推定することで，この仮定の影響も検討した。

これらの臨床的有効性および安全性データを選好調査結果と組み合わせることで，プラセボと比較したリトレシチニブ 50 mg QD 投与のベネフィット・リスクプロファイルのランキングの作成，プラセボよりリトレシチニブ 50 mg QD 投与を選択することが予測される患者の割合の推定と，50 mg QD 投与と 30 mg QD 投与のベネフィットの差の意義の決定を行った。2 用量間のベネフィットの差の意義は，30 mg QD 投与を上回る 50 mg QD 投与の増分のベネフィットを得るために，患者が重篤な感染症，悪性腫瘍および血栓のリスクをさらに許容する意思がどの程度あるのかを推定することによって測定した。これらの算出に用いた臨床の有効性および安全性データ（すなわちベネフィット・リスクの確率）を Table 9 に示した。

ネットベネフィットの平均値では，50 mg QD 投与はプラセボを上回った。臨床結果の不確実性（ばらつき）を反映するシミュレーションでは，リトレシチニブ 50 mg QD 投与のネットベネフィットの平均値（確率）は，患者選好試験のすべての患者（米国および欧州）で 99.8%とプラセボより大きかった。

いずれかの患者（米国および欧州を併合）が，AA に対して未治療を選択するよりリトレシチニブ 50 mg QD 投与を選択する確率は 65.9%であった。このことは，平均的な患者はプラセボよりもリトレシチニブ 50 mg QD 投与を選択する可能性が高いことを示している。シミュレーションでは，臨床結果の不確実性および選好の異質性の両方が反映されることから，全体の患者の 90.9%では，リトレシチニブ 50 mg QD 投与はプラセボよりネットベネフィットの平均値が高いことが予測された。

観察された 50 mg QD 投与による有効性ベネフィットは，30 mg QD 投与によるベネフィットを上回った。患者［全体（米国および欧州）および米国］が，30 mg QD 投与より 50 mg QD 投与で得られるベネフィットと引き換えに，許容しようとする 3 年リスクの%ポイントの増加を Table 8 に示した。

Table 8. MAR in Exchange for the Increase in Benefit Achieved by Switching from 30 mg QD to 50 mg QD

3-Year Risk	Overall Sample MAR (95% CI)	US Sample MAR (95% CI)
Serious Infection	3.88 [3.04; 5.14]	2.80 [2.03; 3.95]
Cancer (including NMSC)	1.63 [1.23; 2.25]	1.60 [1.04; 2.77]
Blood Clot	5.30 [4.04; 7.52]	4.26 [2.97; 6.79]

Source: B7981048 post-hoc analysis memo comparing 50 mg QD v 30 mg QD Table 18

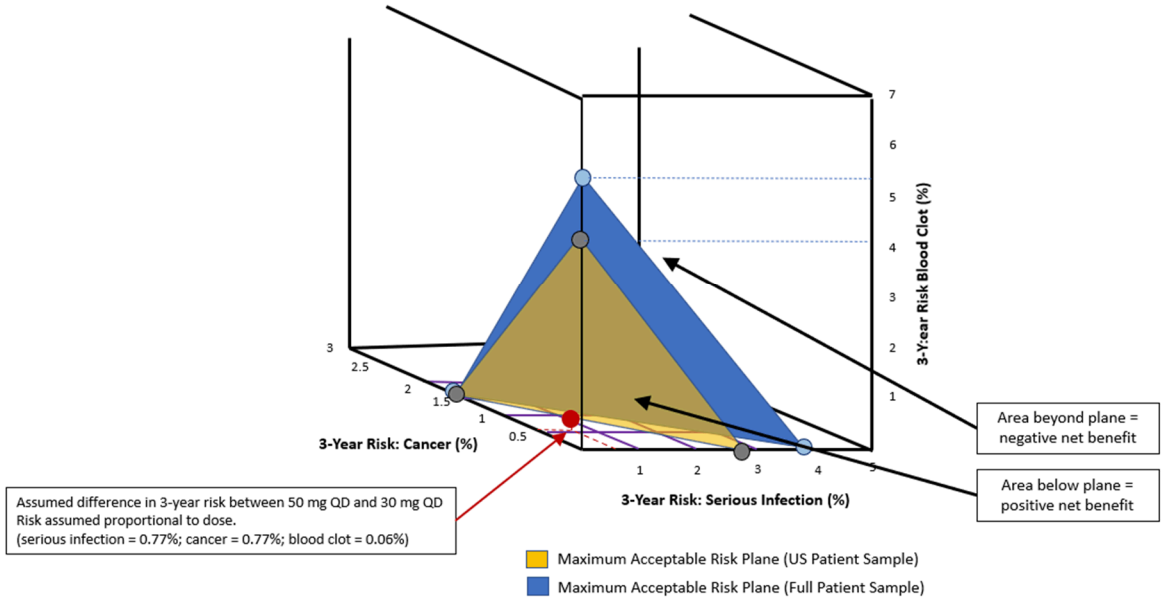
得られた 3 年リスクについての最大許容リスクは，30 mg QD 投与から 50 mg QD 投与に切り替えることで達成されたベネフィット（すなわち SALT≤20 達成，EBA および ELA 改善の確率が上昇）の増加から得られる有用性を，それを損なうリスクの増加によって完全に相殺される%ポイントの増加で示している。

すべての患者（米国および欧州）で許容可能なこれら 3 つのリスクの組み合わせ（すなわち，3 つすべてのリスクで同時に増加）を，Figure 13 に示した。

この解析では，50 mg QD 投与と 30 mg QD 投与のリスク値の差は投与量の差に比例すると仮定した。したがって，50 mg QD 投与と 30 mg QD 投与のリスク値の差は 0.4 倍［(50-30)/50 = 0.4］と仮定し，本解析の目的である 50 mg QD 投与に関連するリスク値を Table 9 に，すべての患者集団（米国および欧州）と米国の患者集団のリスク値を Figure 13 にプロットした。50 mg QD 投与と 30 mg QD 投与のリスク値の差は，患者に対する 3 つのリスクの増加について最大に許容可能な組み合わせを示すベネフィット・リスク平面をかなり下回っており，30 mg QD 投与に対する 50 mg QD 投与のネットベネフィットが上回っていることを示している。実際に，米国の患者では，重篤な感染症，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を含む）および血栓のリスクが 30 mg QD 投与では 50 mg QD 投与の 25%程度だとしても，依然として 50 mg QD 投与の方が 30 mg QD 投与より選好されている。

ベネフィット・リスク評価についての追加情報を，B7981048 試験報告書に示した。

Figure 13 Maximum acceptable combinations of 3 risks in exchange for the increase in benefits by switching from 30 mg QD to 50 mg QD for US patients (yellow surface) and Full Sample (blue surface)



Source: Data on file

各平面は，リトレシチニブ 50 mg QD 投与がリトレシチニブ 30 mg QD 投与と比較してもたらす追加のベネフィットを享受するために，患者が許容できると考えられるネットベネフィット解析における 3 つのリスクの最大許容の組み合わせで構成されている。青い平面は全体の患者集団を，黄色の平面は米国の患者集団を表している。平面のそれぞれの角（軸との接点）は，他の 2 つのリスクの増加は 0 であると仮定した際のそれぞれのリスクの最大許容リスクに対応している。たとえば，重篤な感染症の最大許容リスクの平均値は，悪性腫瘍や血栓のリスクが増加しない（リスクの増加は 0 である）と仮定すると，全体集団で 3.88%となる（Table 8）。平面下方のどのようなリスクの組み合わせであっても，30 mg QD 投与から 50 mg QD 投与に切り替えることによって得られるベネフィットはリスクより多くなる。したがって，平面下のリスクの任意の組み合わせであれば，30 mg QD 投与に対する 50 mg QD 投与のネットベネフィットは上回ることになる。図の赤い点は，30 mg QD 投与と 50 mg QD 投与の間の推定される 3 つのリスク値の差を表している（リスクが用量に比例すると仮定）。赤い点は両方の平面のかなり下方にあり，30 mg QD 投与から 50 mg QD 投与に切り替えたときに，ベネフィットの増加が潜在的なリスクの増加をはるかに上回る可能性があることを示している。

Table 9. Benefit and Risk Rates Assumed in the Quantitative Benefit-Risk Analysis Model

Attribute from PPS	Outcome	Unit	Ritlecitinib 50 mg	Ritlecitinib 30 mg	Placebo	Difference ritlecitinib 50 mg vs ritlecitinib 30 mg	Difference ritlecitinib 50 mg vs placebo
Chance of hair on most or all (80% to 100%) of the scalp after 24 weeks of treatment	Response based on SALT ≤20 at Week 24	Frequency at Week 24	29/124	17/119	2/130	9.10%	21.85%
Chance of getting moderate or normal eyebrows after 24 weeks of treatment	EBA response at week 24	Frequency at Week 24	29/100	17/102	5/107	12.33%	24.33%
Chance of getting moderate to normal eyelashes after 24 weeks of treatment	ELA response at week 24	Frequency at Week 24	26/90	24/92	5/97	2.79%	23.74%
Risk of serious infections during 3 years of treatment	Serious Infections, AEP, All 50 mg	Cases/PY[a]	12/1875.2	(12/1875.2) x 0.6	0	0.26%	0.64%
Risk of malignancy (including NMSC) during 3 years of treatment	Malignancy (excluding NMSC) + NMSC, AEP All 50 mg	Cases/PY[a]	7/1879.95; 5/1878.48	(7/1879.99) x 0.6; (5/1878.4) x 0.6	0	0.26%	0.64%
Risk of DVT and PE during 3 years of treatment	DVT + PE, AEP All 50 mg	Cases/PY[a]	1/1880.44	(1/1880.44) x 0.6	0	0.02%	0.05%

Source: B7981015 総括報告書 Table 14; Table 14.2.2.6.1; Table 14.2.2.7.1, SCS Table AEP.14.3.1.5.4, SCE Table AEP.14.3.1.5.2.1; Table AEP.14.3.1.5.6
a. 1-year incidence rates converted to 3-year risk for BRA

6.5. 医薬品製造販売承認申請する用法・用量および効能・効果

6.5.1. 用法・用量

成人および青少年AA患者に対するリトレシチニブの推奨される用法・用量は，50 mg QD投与（導入量200 mgなし）であり，本効能・効果においてリトレシチニブの良好なベネフィット・リスクプロファイルを示す。

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 投与を申請用法・用量とする。

- 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 患者での有効性の低さが報告されている公表文献 [69] と同様に，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）。

6.5.2. 効能・効果

効能・効果に「全身治療の対象」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る。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。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こと，および個々の患者により AA の重症度の判断には前述の様々な観点が考慮されることから，「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る（1.6 項）。

それぞれの患者に合わせた治療方法を選択する必要性から，AA に対する全身治療の使用の決定は，個々の患者と臨床医による相談および医師の判断に基づいて行われるべきである。

6.5.3. 結論

臨床薬理試験および非臨床毒性試験のデータからも裏付けられた，臨床的な有効性および安全性のデータから，成人および青少年 AA 患者に対するリトレシチニブの臨床的ベネフィットは，本治療に関連する特定したまたは潜在的なリスクを上回り，リトレシチニブ 50 mg QD 投与は，医療上の必要性を満たす好ましいベネフィット・リスクプロファイルを示した。

申請用法・用量のリトレシチニブ 50 mg QD 投与による安全性リスクは管理可能である。リトレシチニブの臨床開発プログラムで認められたほとんどの安全性事象は軽度で，リトレシチニブ投与を一時中止せずに回復した。前述したリトレシチニブの臨床的有効性および安全性のエビデンス，および AA 治療に対する医療上の必要性が高いことから（1.8 項），リトレシチニブは全身治療の対象となる，成人および青少年 AA 患者の治療薬として，下記の内容で医薬品製造販売承認申請を行う。

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。

効能又は効果（案）

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）

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とおり修正した。

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）

7. 参考文献

1 Telliez JB, Dowty ME, Wang L, et al. Discovery of a JAK3-Selective Inhibitor: Functional Differentiation of JAK3-Selective Inhibition over pan-JAK or JAK1-Selective Inhibition. ACS Chem Biol. 2016;11(12):3442-51.

2 Xu H, Jesson MI, Seneviratne UI, et al. PF-06651600, a Dual JAK3/TEC Family Kinase Inhibitor. ACS Chem Biol. 2019;14(6):1235-42.

3 Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. N Engl J Med. 2012;366(16):1515-25.

4 坪井 良治, 板見 智, 眞鍋 求, 他. 日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン 2017 年版. 日皮会誌. 2017;127(13):2741-62.

5 眞鍋 求, 坪井 良治, 板見 智, 他. 男性型および女性型脱毛症診療ガイドライン 2017 年版. 日皮会誌. 2017;127(13):2763-77.

6 Kassira S, Korta D, Chapman L, et al. Review of treatment for alopecia totalis and alopecia universalis. Int J Dermatol. 2017;56(8):801-10.

7 Darwin E, Hirt PA, Fertig R, et al. Alopecia Areata: Review of Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis, and New Treatment Options. Int J Trichology. 2018;10(2):51-60.

8 Messenger A, McKillop J, Farrant P, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. Br J Dermatol. 2012;166(5):916-26.

9 Pratt CH, King LE, Jr., Messenger AG, et al. Alopecia areata. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17011.

10 Jang YH, Hong NS, Moon SY, et al. Long-Term Prognosis of Alopecia Totalis and Alopecia Universalis: A Longitudinal Study with More than 10 Years of Follow-Up: Better than Reported. Dermatology. 2017;233(2-3):250-6.

11 Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. J Am Acad Dermatol. 2006;55(3):438-41.

12 Dai Z, Wang EHC, Petukhova L, et al. Blockade of IL-7 signaling suppresses inflammatory responses and reverses alopecia areata in C3H/HeJ mice. Sci Adv. 2021;7(14).

13 Xing L, Dai Z, Jabbari A, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. Nat Med. 2014;20(9):1043-9.

14 Suárez-Fariñas M, Ungar B, Noda S, et al. Alopecia areata profiling shows TH1, TH2, and IL-23 cytokine activation without parallel TH17/TH22 skewing. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(5):1277-87.

15 Atherly L, Brehm M, Welsh R, et al. Tec kinases Itk and Rlk are required for CD8+ T cell responses to virus infection independent of their role in CD4+ T cell help. J Immunol. 2006;176(3):1571-81.

16 Bao Y, Zheng J, Han C, et al. Tyrosine kinase Btk is required for NK cell activation. J Biol Chem. 2012;287(28):23769-78.

17 Thomis D, Berg L. Peripheral expression of Jak3 is required to maintain T lymphocyte function. J Exp Med. 1997;185(2):197-206.

[18] Craiglow BG, King BA. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. J Invest Dermatol. 2014;134(12):2988-90.

[19] Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). J Am Acad Dermatol. 2016;74(2):370-1.

[20] Jabbari A, Dai Z, Xing L, et al. Reversal of Alopecia Areata Following Treatment With the JAK1/2 Inhibitor Baricitinib. EBioMedicine. 2015;2(4):351-5.

[21] Divito SJ, Kupper TS. Inhibiting Janus kinases to treat alopecia areata. Nat Med. 2014;20(9):989-90.

[22] Huang KP, Mullangi S, Guo Y, et al. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. JAMA Dermatol. 2013;149(7):789-94.

[23] Villasante Fricke AC, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:397-403.

[24] Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS, et al. Psychosomatic factors in first-onset alopecia areata. Psychosomatics. 2003;44(5):374-81.

[25] Wyrwich KW, Kitchen H, Knight S, et al. Development of the Scalp Hair Assessment PRO measure for alopecia areata. Br J Dermatol. 2020;183:1065-72.

[26] Wang E, Lee JS, Tang M. Current treatment strategies in pediatric alopecia areata. Indian J Dermatol. 2012;57(6):459-65.

[27] Goh C, Lane AT, Bruckner AL. Support groups for children and their families in pediatric dermatology. Pediatr Dermatol. 2007;24(3):302-5.

[28] Christensen T, Yang JS, Castelo-Soccio L. Bullying and Quality of Life in Pediatric Alopecia Areata. Skin Appendage Disord. 2017;3(3):115-8.

[29] Ito T, Kamei K, Yuasa A, et al. Health-related quality of life in patients with alopecia areata: Results of a Japanese survey with norm-based comparisons. J Dermatol. 2022;49(6):584-93.

[30] Aghaei S, Saki N, Daneshmand E, et al. Prevalence of psychological disorders in patients with alopecia areata in comparison with normal subjects. ISRN Dermatol. 2014;2014:304370.

[31] Bilgic O, Bilgic A, Bahali K, et al. Psychiatric symptomatology and health-related quality of life in children and adolescents with alopecia areata. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(11):1463-8.

[32] Lim CP, Severin RK, Petukhova L. Big Data Reveal Insights into Alopecia Areata Comorbidities. J Investig Dermatol Symp Proc. 2018;19(1):S57-S61.

[33] Davey L, Clarke V, Jenkinson E. Living with alopecia areata: an online qualitative survey study. Br J Dermatol. 2019;180(6):1377-89.

[34] Winnette R, Martin S, Harris N, et al. Development of the Alopecia Areata Patient Priority Outcomes Instrument: A Qualitative Study. Dermatol Ther (Heidelb). 2021;11(2):599-613.

[35] Benigno M, Anastassopoulos KP, Mostaghimi A, et al. A Large Cross-Sectional Survey Study of the Prevalence of Alopecia Areata in the United States. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2020;13:259-66.

[36] Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, et al. Prevalence of dermatological disorders in Japan: a nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. J Dermatol. 2011;38(4):310-20.

[37] Richard MA, Corgibet F, Beylot-Barry M, et al. Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the << OBJECTIFS PEAU >> study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(11):1967-71.

[38] Bridgman AC, Fitzmaurice C, Dellavalle RP, et al. Canadian Burden of Skin Disease From 1990 to 2017: Results From the Global Burden of Disease 2017 Study [Formula: see text]. J Cutan Med Surg. 2020;24(2):161-73.

[39] Mirzoyev S, Schrum A, Davis M, et al. Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009. J Invest Dermatol. 2014;134(4):1141-2.

[40] Kawasaki E, Hirose T, Ohyama M. Prevalence, comorbidities, and treatment patterns of Japanese patients with alopecia areata: a descriptive study using JMDC claims database. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, P08-03[C02-02]

[41] Goh C, Finkel M, Christos PJ, et al. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006;20(9):1055-60.

[42] Tan E, Tay YK, Goh CL, et al. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore--a study of 219 Asians. Int J Dermatol. 2002;41(11):748-53.

[43] Orasan M, Coneac A, Roman I. Evaluation of Patients with Alopecia. In Alopecia. Edited by: Ahmed M.10.5772/intechopen.78639. London: IntechOpen; 2018.

[44] Hordinsky M, Junqueira A. Alopecia areata update. Semin Cutan Med Surg. 2015;34(2):72-5.

[45] Strazzulla L, Wang E, Avila L, et al. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. J Am Acad Dermatol. 2018;78(1):1-12.

[46] Alkhalifah A. Alopecia areata update. Dermatol Clin. 2013;31(1):93-108.

[47] Majid I, Sameem F, Sultan J, et al. Alopecia areata severity index (AASI): A reliable scoring system to assess the severity of alopecia areata on face and scalp-a pilot study. J Cosmet Dermatol. 2021;20(8):2565-70.

[48] Olsen E, Hordinsky M, Price V, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines--Part II. National Alopecia Areata Foundation. J Am Acad Dermatol. 2004;51(3):440-7.

[49] Jang YH, Moon SY, Lee WJ, et al. 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. Dermatology. 2016;232(2):143-9.

[50] King BA, Mesinkovska NA, Craiglow B, et al. Development of the alopecia areata scale for clinical use: Results of an academic-industry collaborative effort. J Am Acad Dermatol. 2022;86(2):359-64.

[51] King B, Guttman-Yassky E, Peeva E, et al. 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. J Am Acad Dermatol. 2021;85(2):379-87.

[52] Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Bares J, et al. Phase 2a randomized clinical trial of dupilumab (anti-IL-4Rα) for alopecia areata patients. Allergy. 2022;77(3):897-906.

[53] King B, Ko J, Forman S, et al. 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. J Am Acad Dermatol. 2021;85(4):847-53.

[54] Olsen E, Hordinsky M, McDonald-Hull S, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. National Alopecia Areata Foundation. J Am Acad Dermatol. 1999;40(2 Pt 1):242-6.

[55] Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, et al. Alopecia areata update: part II. Treatment. J Am Acad Dermatol. 2010;62(2):191-202, quiz 03-4.

[56] Delamere F, Sladden M, Dobbins H, et al. Interventions for alopecia areata. Cochrane Database Syst Rev. 2008;16;(2):CD004413.

[57] Hordinsky M, Donati A. Alopecia areata: an evidence-based treatment update. Am J Clin Dermatol. 2014;15(3):231-46.

[58] Hussain ST, Mostaghimi A, Barr PJ, et al. Utilization of Mental Health Resources and Complementary and Alternative Therapies for Alopecia Areata: A U.S. Survey. Int J Trichology. 2017;9(4):160-4.

[59] Meah N, Wall D, York K, et al. The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study: Results of an international expert opinion on treatments for alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 2020;83(1):123-30.

[60] Rossi A, Muscianese M, Piraccini BM, et al. Italian Guidelines in diagnosis and treatment of alopecia areata. G Ital Dermatol Venereol. 2019;154(6):609-23.

[61] Cranwell WC, Lai VW, Photiou L, et al. Treatment of alopecia areata: An Australian expert consensus statement. Australas J Dermatol. 2019;60(2):163-70.

[62] Abbade LPF, Frade MAC, Pegas JRP, et al. Consensus on the diagnosis and management of chronic leg ulcers - Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol. 2020;95 Suppl 1:1-18.

[63] Ito T. Advances in the management of alopecia areata. J Dermatol. 2012;39(1):11-7.

[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）

[65] Strazzulla L, Wang E, Avila L, et al. Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. J Am Acad Dermatol. 2018;78(1):15-24.

[66] Kumaresan M. Intralesional steroids for alopecia areata. Int J Trichology. 2010;2(1):63-5.

[67] Charuwichitratana S, Wattanakrai P, Tanrattanakorn S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream. Arch Dermatol. 2000;136(10):1276-7.

[68] Ramos PM, Anzai A, Duque-Estrada B, et al. Consensus on the treatment of alopecia areata - Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol. 2020;95 Suppl 1:39-52.

[69] Kar BR, Handa S, Dogra S, et al. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 2005;52(2):287-90.

[70] Sharma VK, Gupta S. Twice weekly 5 mg dexamethasone oral pulse in the treatment of extensive alopecia areata. J Dermatol. 1999;26(9):562-5.

[71] Lester RS, Knowles SR, Shear NH. The risks of systemic corticosteroid use. Dermatol Clin. 1998;16(2):277-88.

[72] Kurosawa M, Nakagawa S, Mizuashi M, et al. A Comparison of the Efficacy, Relapse Rate and Side Effects among Three Modalities of Systemic Corticosteroid Therapy for Alopecia Areata. Dermatology. 2006;212(4):361-5.

[73] Wiseman MC, Shapiro J, MacDonald N, et al. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphencyprone. Arch Dermatol. 2001;137(8):1063-8.

[74] Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. J Am Acad Dermatol. 2000;42(4):549-66; quiz 567-70.

[75] Randolph M, Tosti A. Oral minoxidil treatment for hair loss: A review of efficacy and safety. J Am Acad Dermatol. 2021;84(3):737-46.

[76] Sharma AN, Michelle L, Juhasz M, et al. Low-dose oral minoxidil as treatment for non-scarring alopecia: a systematic review. Int J Dermatol. 2020;59(8):1013-9.

[77] Ranchoff RE, Bergfeld WF, Steck WD, et al. Extensive alopecia areata. Results of treatment with 3% topical minoxidil. Cleve Clin J Med. 1989;56(2):149-54.

[78] Yang CC, Lee CT, Hsu CK, et al. Early intervention with high-dose steroid pulse therapy prolongs disease-free interval of severe alopecia areata: a retrospective study. Ann Dermatol. 2013;25(4):471-4.

[79] Im M, Lee SS, Lee Y, et al. Prognostic factors in methylprednisolone pulse therapy for alopecia areata. J Dermatol. 2011;38(8):767-72.

[80] Chiang KS, Mesinkovska NA, Piliang MP, et al. Clinical Efficacy of Diphenylcyclopropenone in Alopecia Areata: Retrospective Data Analysis of 50 Patients. J Investig Dermatol Symp Proc. 2015;17(2):50-5.

[81] Liu L, Craiglow B, Dai F, et al. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients. J Am Acad Dermatol. 2017;76(1):22-8.

[82] Burns LJ, Mesinkovska N, Kranz D, et al. Cumulative Life Course Impairment of Alopecia Areata. Int J Trichology. 2020;12(5):197-204.

[83] Senna M, Ko J, Tosti A, et al. Alopecia Areata Treatment Patterns, Healthcare Resource Utilization, and Comorbidities in the US Population Using Insurance Claims. Adv Ther. 2021;38(9):4646-58.

[84] Linthorst Homan MW, Spuls PI, de Korte J, et al. The burden of vitiligo: patient characteristics associated with quality of life. J Am Acad Dermatol. 2009;61(3):411-20.

[85] Gandhi K, Ezzedine K, Anastassopoulos KP, et al. Prevalence of Vitiligo Among Adults in the United States. JAMA Dermatol. 2022;158(1):43-50.

[86] Andersen YMF, Nymand L, DeLozier AM, et al. Patient characteristics and disease burden of alopecia areata in the Danish Skin Cohort. BMJ Open. 2022;12(2):e053137.

[87] Ngolo M, Yassa P, Ndayazi B. Vitiligo in the City of Bukavu (Democratic Republic of Congo). West Afr J Med. 2022;39(1):66-9.

[88] Uzuncakmak TK, Engin B, Serdaroglu S, et al. Demographic and Clinical Features of 1,641 Patients with Alopecia Areata, Alopecia Totalis, and Alopecia Universalis: A Single-Center Retrospective Study. Skin Appendage Disord. 2021;7(1):8-12.

[89] K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.

[90] Bohnert T, Patel A, Templeton I, et al. Evaluation of a New Molecular Entity as a Victim of Metabolic Drug-Drug Interactions-an Industry Perspective. Drug Metab Dispos. 2016;44(8):1399-423.

[91] Hunt N, McHale S. The psychological impact of alopecia. BMJ. 2005;331(7522):951-3.

[92] World Cancer Research Fund International. (2019). Breast cancer statistics. Available from: https://www.wcrf.org/cancer-trends/breast-cancer-statistics/#:~:text=Latest%20breast%20cancer%20data,cancer%20in%20women%20in%202020. Accessed on: 05 May 2022.

[93] Chahal HS, Rieger KE, Sarin KY. Incidence ratio of basal cell carcinoma to squamous cell carcinoma equalizes with age. J Am Acad Dermatol. 2017;76(2):353-4.

[94] Staff NP, Grisold A, Grisold W, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. Ann Neurol. 2017;81(6):772-81.

[95] Bae EH, Greenwald MK, Schwartz AG. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Mechanisms and Therapeutic Avenues. Neurotherapeutics. 2021;18(4):2384-96.

[96] Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. Oncol Ther. 2021;9(2):385-450.

[97] Argyriou AA, Bruna J, Mantovani E, et al. Neuromuscular complications of cancer therapy. Curr Opin Neurol. 2021;34(5):658-68.

[98] Cooper C, Dennison EM, Leufkens HG, et al. Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database. J Bone Miner Res. 2004;19(12):1976-81.

[99] Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, et al. Health-related quality of life in patients with psoriasis and atopic dermatitis measured with SF-36, DLQI and a subjective measure of disease activity. Acta Derm Venereol. 2000;80(6):430-4.

[100] PFDD F. (2017). Patient-Focused Drug Development (PFDD) Initiative meeting on Alopecia Areata. https://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/ucm554443.htm. Accessed on: 28 May 2020.

[101] Sinclair R, Mesinkovska N, Mitra D, et al. 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. Poster presented at American Academy of Dermatology; 25-29 Mar 2022; Boston MA.