TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 4
略号および用語の定義一覧 7
1. 背景および概観 9
1.1. 臨床開発プログラム 9
1.1.1. 適格性基準 9
1.1.2. 試験デザイン 11
1.1.2.1. B7981015 試験 11
1.1.2.2. B7981032 試験 12
1.1.2.3. B7931005 試験 13
1.1.3. 有効性評価 16
1.1.3.1. 臨床医による評価 16
1.1.3.2. 患者報告アウトカム（PRO） 18
1.1.4. 評価の信頼性および精度 19
1.1.5. 各試験の有効性評価項目 20
1.1.5.1. 有効性の主要評価項目 20
1.1.5.2. その他の有効性評価項目 20
1.1.6. 解析方法 21
1.1.6.1. 解析対象集団 21
1.1.6.2. 試験ごとの解析方法 21
1.1.6.3. 併合データの解析方法 24
1.1.6.4. 日本人集団の解析 29
1.2. COVID-19 による試験の実施または計画された解析の変更 29
2. 個々の試験結果の要約 29
2.1. B7981015 試験（主要な後期第 2／第 3 相試験） 30
2.1.1. 日本人集団 32
2.2. B7931005 試験 33
2.3. B7981032 試験 33
2.3.1. 日本人集団 34
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 34
3.1. 試験対象集団 35

3.1.1. 全曝露コホートの人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性 35
3.1.1.1. 日本人集団 36
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 36
3.2.1. 頭部の毛髪再生に対するリトレシチニブの有効性（全曝露コホートおよびB7931005 試験） 36
3.2.1.1. 第 6 ヵ月時および第 12 ヵ月時の SALT≤20 達成 36
3.2.1.2. SALT≤20 達成までの期間（併合群） 40
3.2.1.3. 第 6 ヵ月時レスポンダーにおける効果の持続（併合群） 41
3.2.1.4. 第 6 ヵ月時ノンレスポンダーにおける第 12 ヵ月時の遅発効果（併合群） 42
3.2.2. 眉毛および睫毛に対する有効性（全曝露コホートおよび B7931005 試験） 42
3.2.2.1. 第 6 ヵ月時および第 12 ヵ月時の EBA および ELA のベースラインからの改善 43
3.2.2.2. 第 6 ヵ月時ノンレスポンダーにおける同時点での眉毛および睫毛の再生（併合群） 47
3.2.3. 日本人集団 48
3.3. 部分集団における結果の比較 49
3.3.1. 部分集団別の有効性の結果（全曝露コホート） 50
3.3.2. 年齢別（青少年と成人） 53
3.3.2.1. 年齢別のベースライン時疾患特性 53
3.3.2.2. 年齢別の有効性の結果 54
3.3.3. AA の重症度別（AT/AU の有無） 66
3.3.3.1. AA 重症度別のベースライン時疾患特性 66
3.3.3.2. AA の重症度別の有効性の結果 67
3.3.4. 性別 75
3.3.4.1. 性別のベースライン時疾患特性 75
3.3.4.2. 性別の有効性の結果 75
3.3.5. 人種別 83
3.3.5.1. 人種別のベースライン時の疾患特性 83
3.3.5.2. 人種別の有効性の結果 83
3.3.6. 体重別 91
3.3.7. BMI 別 91
3.3.8. AA 診断からの罹病期間／現在の AA の罹病期間別 92

3.3.9. 地域別 92
3.3.10. AA に対する薬物療法歴の有無別 92
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 92
4.1. 有効性の用量依存性 93
4.1.1. 第 6 ヵ月時の SALT≤20 に基づく曝露-反応関係 94
4.1.2. 経時的曝露-反応解析 95
4.1.2.1. 部分集団の有効性評価（経時的曝露-反応モデルによる共変量解析） 97
4.2. 推奨される用法・用量 101
5. 効果の持続，耐薬性 101
5.1. 長期投与の有効性 101
5.2. SALT≤20 達成に基づく長期有効性および長期有効性の持続 102
5.3. EBA および ELA における長期有効性および長期有効性の持続 104
5.4. 第 12 ヵ月時レスポンダーにおける長期有効性の持続 109
5.5. 第 12 ヵ月時ノンレスポンダーにおける遅発効果 109
5.6. 日本人集団 109
5.7. 投与中断，投与中止および再投与 111
6. 付録 112
7. 参考文献 112

LIST OF TABLES

Table 1. AA 患者を対象とした臨床試験の適格性基準 10
Table 2. 第 2 相および第 3 相臨床試験における臨床的に意味のある有効性評価項目 21
Table 3. Response based on SALT ≤ 20 at Week 24 - Analysis 1 (FAS)(Protocol B7981015) 31
Table 4. Summary of Predicted Responder Rates for SALT ≤20 at Month 12 for Gender Subgroups 99
Table 5. Summary of Predicted Responder Rate for SALT ≤20 at Month 12 for Adolescents and Adults 99
Table 6. Summary of Predicted Responder Rate for SALT ≤20 at Month 12 by Region 100
Table 7. Summary of Predicted Responder Rate for SALT ≤20 at Month 12 by Race 101
Table 8. Proportion of Responders Losing SALT ≤20 Response for Various Dose Interruption Durations 112

LIST OF FIGURES

Figure 1. B7981015 試験デザイン 12
Figure 2. B7931005 試験デザイン 15
Figure 3. 多重検定法の概略図 22
Figure 4. All-Exposure Cohort Design 26
Figure 5. Re-baselining of the All-Exposure Cohort 28
Figure 6. Correlation Between CFB-SALT and PGI-C Scores Study (FAS) (B7981015) 32
Figure 7. Response based on SALT ≤20 Response at Month 6 of Treatment Across Studies (Individual Treatment Groups, All Exposure Cohort and B7931005) 38
Figure 8. SALT ≤20 at Month 1, Month 6, and Month 12 of Treatment with Ritlecitinib (Individual Treatment Groups, All Exposure Cohort) 39
Figure 9. Kaplan-Meier Plot of Time to Event of First SALT ≤20 Response at Any Time during Treatment with Ritlecitinib (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 41
Figure 10. EBA Response (≥2-Grade Improvement or a Normal EBA Score) at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib (Among Participants With Abnormal EBA at Baseline) (Individual Treatment Groups, All Exposure Cohort and B7931005) 45
Figure 11. ELA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal ELA Score) at Month 6 of Treatment with Ritlecitinib (Among Participants With Abnormal ELA at Baseline) (Individual Treatment Groups, All Exposure Cohort and B7931005) 45
Figure 12. EBA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal EBA Score) at Month 1, Month 6, and Month 12 of Treatment With Ritlecitinib (Among Participants With Abnormal EBA at Baseline) (Individual Treatment Groups, All Exposure Cohort) 46
Figure 13. ELA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal ELA Score) at Month 1, Month 6, and Month 12 of Treatment With Ritlecitinib (Among Participants With Abnormal ELA at Baseline) (Individual Treatment Groups, All Exposure Cohort) 47
Figure 14. SALT ≤20 Response at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib 200/50 mg by Subgroups - Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 51
Figure 15. SALT ≤20 Response at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib 50 mg by Subgroups - Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 52
Figure 16. SALT ≤20 Response at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by Age Groups - Forest Plot (Individual Treatment Groups, All Exposure Cohort) 55
Figure 17. EBA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal EBA Score) at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by Age Groups (Among Participants With Abnormal EBA at Baseline) – Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 56

Figure 18. ELA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal ELA Score) at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by Age Groups (Among Participants With Abnormal ELA at Baseline) – Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 57

Figure 19. SALT ≤20 Response Over Time by Age Subgroups - Line Plot (Individual Treatment Groups, All Exposure Cohort) 59

Figure 20. SALT ≤20 Response Over Time by Age Groups - Line Plot (Individual Treatment Groups, All Exposure Cohort) 60

Figure 21. Change From Baseline in SALT Scores Over Time by Age Groups - Line Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 63

Figure 22. Change From Baseline in SALT Scores Over Time by Age Groups – Line Plot (Individual Treatment Groups, All Exposure Cohort) 64

Figure 23. SALT ≤20 Response at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by AA Severity - Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 68

Figure 24. EBA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal EBA Score) at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by AA Severity (Among Participants With Abnormal EBA at Baseline) – Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 69

Figure 25. ELA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal ELA Score) at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by AA Severity (Among Participants With Abnormal ELA at Baseline) – Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 69

Figure 26 SALT ≤20 Response Over Time by AA Severity - Line Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 71

Figure 27. Change From Baseline in SALT Scores Over Time by AA Severity - Line Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 73

Figure 28. SALT ≤20 Response at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by Gender at Baseline - Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 76

Figure 29. EBA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal EBA Score) at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by Gender (Among Participants With Abnormal EBA at Baseline) – Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 77

Figure 30. ELA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal ELA Score) at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by Gender (Among Participants With Abnormal ELA at Baseline) – Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 77

Figure 31. SALT ≤20 Response Over Time by Gender - Line Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 79

Figure 32. Change From Baseline in SALT Scores Over Time by Gender - Line Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 81

Figure 33. SALT ≤20 Response at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by Race - Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 84

Figure 34. EBA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal EBA Score) at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by Race (Among Participants With Abnormal EBA at Baseline) – Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 85

Figure 35. ELA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal ELA Score) at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by Race (Among Participants With Abnormal ELA at Baseline) – Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 86

Figure 36. SALT ≤20 Response Over Time by Race - Line Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 87

Figure 37. Change From Baseline in SALT Scores Over Time by Race - Line Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 89

Figure 38. Individual Absolute SALT Score Profiles by Race Across Different Dose Groups (B7981015, B7981032, and B7931005) 91

Figure 39 Exposure-Response Analysis for the Probability of Response Based on SALT ≤20 at Week 24 (FAS) (B7981015) 95

Figure 40. SALT ≤ 20 Response at Selected Timepoints - Line Plot (Combined Groups, All Exposure Cohort) 103

Figure 41. EBA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal EBA Score) at Selected Timepoints (Among Participants With Abnormal EBA at Baseline) – Line Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 105

Figure 42. ELA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal ELA Score) at Selected Timepoints (Among Participants With Abnormal ELA at Baseline) – Line Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort) 107

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
AAPPO	Alopecia Areata Patient Priority Outcomes
AARU	Alopecia Areata Resource Utilization
AEC	All Exposure Cohort：全曝露コホート
AGA	androgenetic alopecia：アンドロゲン性脱毛症
AT	alopecia totalis：全頭型脱毛症
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
BMI	body mass index：肥満指数
BL	baseline：ベースライン
C_{avg}	steady-state average concentration over the dosing interval：投与間隔における定常状態の平均濃度
$C_{avg,ss}$	average drug concentration at steady state：定常状態の平均濃度
CFB	Change from Baseline：ベースラインからの変化量
CGI-AA	Clinician Global Impression – Alopecia Areata
CI	confidence interval：信頼区間
COE	cross-over open-label extension：クロスオーバー非盲検継続投与
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CRF	case report form：症例報告書
CSR	clinical study report：総括報告書
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale：コロンビア自殺重症度評価尺度
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
ED_{50}	50% effective dose：50%有効量
ELA	eyelash assessment：睫毛評価
E_{max}	maximal effect：最大効果
EOS	end of study：試験終了
EQ-5D-5L	EuroQoL Quality of Life 5-Dimension 5-Level
EQ-5D-Y	EuroQoL 5 Dimensions Youth
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
FM	Farrington-Manning
FU（F/U）	follow up：フォローアップ
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
LSM	least squares means：最小二乗平均値
MDN	modified de novo：AGAを併発しない新規治験参加者
MIDD	Model-Informed Drug Development
MMRM	mixed-effect models repeated measures
MN	Miettinen and Nurminen
NRS	Numerical Rating Scale
OC	observed case：観察された症例
pbo	placebo：プラセボ
PGI-C	Patient Global Impression of Change

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
PHQ-8	Patient Health Questionnaire – 8 items
PI	prediction interval：予測区間
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
PRO	patient reported outcome：患者報告アウトカム
P-Sat	Patient Satisfaction with Hair Growth
QD	once daily：1日1回
RR	responder rate：改善割合
SALT	Severity of Alopecia Tool：脱毛症重症度ツール
SBE	single blind extension：単盲検継続投与
SCE	Summary of Clinical Effiacy：臨床的有効性
SD	standard deviation：標準偏差
SE	standard error：標準誤差
SF-36v2	36-Item Short Form Health Survey version 2
USA	The United States of America：米国
VHP	Voluntary Harmonisation Procedure
WPAI:AA	Work Productivity and Activity Impairment: Alopecia Areata

1. 背景および概観

1.1. 臨床開発プログラム

AA に対するリトレシチニブの有効性を評価する臨床開発プログラムは，以下の 3 つの臨床試験で構成される。

- B7981015 試験（検証試験）：成人および 12 歳以上の青少年 AA 患者を対象に，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した後期第 2／第 3 相，用量設定，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設共同試験

- B7931005 試験：18 歳以上の成人 AA 患者を対象に，リトレシチニブおよび brepocitinib（PF-06700841）の有効性および安全性を評価した前期第 2 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設共同試験

- B7981032 試験：成人および 12 歳以上の青少年 AA 患者を対象に，リトレシチニブの安全性および有効性を評価する第 3 相，非盲検，多施設共同，長期投与試験（本試験には，B7981015 試験および B7931005 試験から移行した治験参加者ならびに新規の治験参加者を組み入れた）

本申請に含まれる全臨床試験は，M5.2 全臨床試験一覧表に示した。

1.1.1. 適格性基準

B7981015 試験，B7931005 試験および B7981032 試験の選択基準はおおむね同様であり，AA の確定診断を受けた集団が選択されるよう設定した（Table 1）。B7981015 試験または B7981032 試験では，オーストラリア，チリ，中国，日本，メキシコ，ロシア連邦，大韓民国，台湾および米国で成人に加えて青少年（12 歳以上 18 歳未満）も組み入れた（B7981015 試験総括報告書 10.5 項，B7981032 試験中間報告書 10.4 項）。

個々の試験の有効性に関連する適格性基準の詳細は，各試験の治験実施計画書（B7981015 試験総括報告書 16.1.1 項治験実施計画書 4 項，B7981032 試験中間報告書 16.1.1 項治験実施計画書 5 項，B7931005 試験総括報告書 16.1.1 項治験実施計画書 4 項）に示した。

Table 1.　AA 患者を対象とした臨床試験の適格性基準

	B7981015	B7981032	B7931005
青少年（組み入れ時に 12 歳以上 17 歳以下）および成人（18 歳以上）[a]	X	X	
成人のみ（組み入れ時に 18 歳以上 75 歳以下）			X
AA の臨床診断を受けており，ベースライン時にその他の脱毛の病因（AGA など）を認めない	X		X
上記と同様の診断だが，ベースライン時に AGA を併発する AA 患者は組み入れ可能とする		X	
スクリーニングおよびベースライン来院時に頭部の脱毛面積が 50%以上（SALT スコアが 50 以上；AT および AU を含む）で，過去 6 ヵ月以内に硬毛の毛髪再生の徴候がない	X		X
新規の治験参加者，ならびに B7931005 試験または B7981015 試験から移行し，先行試験から B7981032 試験までの期間が 30 日超の治験参加者を対象として，SALT で測定した AA に起因する頭部の硬毛の脱毛面積が 25%以上（AT および AU を含む）		X	
現在の脱毛症状が発症してから 10 年以内である	X	X	
現在の脱毛症状が発症してから 7 年以内である			X
臨床的に重大なうつ状態にある者（PHQ-8），現在もしくは過去の自殺念慮または自殺行動歴を有する者（C-SSRS），または重大な精神疾患を有する者を除外	X	X	X
治験薬の初回投与前 8 週以内または 5 半減期以内（わかっている場合）のいずれか長い方の期間に，AA に影響を及ぼす可能性があるその他の全身治療を受けた者を除外	X	X	X
いずれかの JAK 阻害薬（何らかの適応症に対する）の使用歴を有する者を除外	X		

a. 一部の国では，規制当局の要請により組み入れ時に 75 歳以上の成人は除外した。
Source: B7981015 試験総括報告書 16.1.1 項治験実施計画書 4 項，B7981032 試験中間報告書 16.1.1 項治験実施計画書 5 項，B7931005 試験総括報告書 16.1.1 項治験実施計画書 4 項

AA では広く受け入れられている重症度スケールやガイドラインはないものの，頭部の脱毛面積が 50%以上の患者は全身治療を受ける可能性が高いことから，これらの患者を組み入れることは妥当と考えた[1]。また，意味のある改善を確実に評価するには，ベースライン時に十分な脱毛面積があることが必要であった。

活動性 AA の長期罹患患者は治療抵抗性を示す可能性があるため，B7981015 試験では AA による現在の頭部の脱毛症状が発症してから 10 年以内の患者を適格とした。例として，近年実施された症例集積研究では，活動性 AA を 10 年超罹患する患者は，罹患期間が短い患者と比較してトファシチニブ（適応外投与）に対する有効例が少ないことが示されている[2]。また，同様の知見はプロスペクティブ試験でも示唆されている[3]。

なお，本臨床的有効性の概要では，B7981032 試験の治験参加者のうち，①ベースライン時に AA に起因する頭部の脱毛面積が 50%以上の AGA を併発していない新規治験参加者（以降は MDN 治験参加者）および②B7981015 試験から移行した治験参加者のみの有効性データを示した。①は，新規治験参加者全体（AGA 併発を含む）よりも，MDN 治験参加者に限定した方が，検証試験である B7981015 試験の対象集団とより一致するためである。②は，B7931005 試験のデザイン（投与中止／再投与期間）が異なること，および B7931005 試験終了から B7981032 試験への組み入れまでの期間が長かったことから，B7931005 試験から移行した治験参

加者は有効性の併合解析（全曝露コホート，1.1.6.3.1 項）から除外し，B7981015 試験から移行した治験参加者のみを含めた。

ベースライン時に，最近または現時点の積極的な自殺念慮もしくは自殺行動などの臨床的に重大な精神状態（C-SSRS による）を有する患者，または臨床的に重大なうつ状態（PHQ-8 の総スコアが 15 以上）を有する患者は試験から除外した。B7981015 試験および B7981032 試験では，過去 5 年間に自殺行動歴を有する患者は，適格な精神疾患専門家が治験への組み入れが適切であるかどうかを評価した。

1.1.2. 試験デザイン

1.1.2.1. B7981015 試験

B7981015 試験（検証試験）は，AA に起因する頭部の脱毛面積が 50%以上の成人および 12 歳以上の青少年を対象にリトレシチニブの安全性および有効性を評価した，後期第 2／第 3 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である。本試験では副次目的として，リトレシチニブの曝露-反応も評価した。治験期間は最長で約 57 週間であり，最長 5 週間のスクリーニング期，48 週間の投与期および 4 週間のフォローアップ期で構成された（Figure 1）。

投与期は 2 つの期間で構成された。

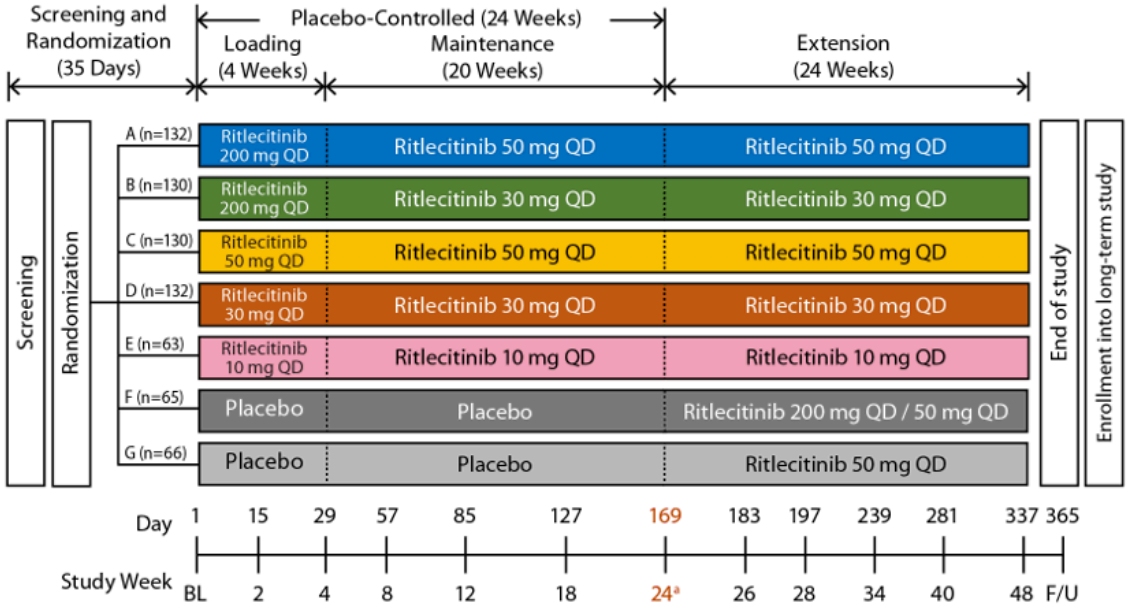
- プラセボ対照期（24 週間）：リトレシチニブ 50 mg（A 群および C 群），30 mg（B 群および D 群），10 mg（E 群）またはプラセボ（F 群および G 群）のいずれかを 1 日 1 回投与した。A 群および B 群では，最初の 4 週間に導入量としてリトレシチニブ 200 mg を 1 日 1 回投与した。

- 継続投与期（24 週間）：リトレシチニブ投与群（A～E 群）は割り付けられた用量を継続し，プラセボ群に割り付けられた治験参加者（F 群および G 群）は，事前に規定した 2 つのリトレシチニブ投与群（リトレシチニブ 200/50 mg または 50 mg）のいずれかに盲検下で移行した（第 48 週まで）。継続投与期にはプラセボ対照群は含まれないが，継続投与期を通じて盲検下で投与を継続した。

200/50 mg は，先行した前期第 2 相の B7931005 試験で唯一検討した用量であり，かつ有効性が認められた用量であるため，B7981015 試験の用法・用量として選択した。50 mg，200/30 mg および 30 mg は，有効性および安全性の評価ならびに用量設定の解析（10 mg を含む）を実施するために，追加用量として含めた。

本試験は 660 例を組み入れる計画であった（B7981015 試験総括報告書 9.1 項）。AT または AU を罹患する治験参加者（AT/AU 治験参加者）が約 40%，および青少年治験参加者が約 15%の構成で全体の目標症例数に到達するよう，疾患の重症度（治験責任医師の評価による AT/AU および非 AT/AU）および年齢（青少年および成人）で層別化した（B7981015 試験総括報告書 9.4.3 項）。各層内で，合計 7 つの投与群（盲検下のリトレシチニブ群およびプラセボ群）が，2：2：2：2：1：1：1 の比になるよう，治験参加者を無作為に割り付けた（Figure 1）。

Figure 1.　B7981015 試験デザイン



[a] Primary endpoint is response based on absolute SALT ≤20 at Week 24.

Adapted from: B7981015 試験総括報告書 Figure 1

1.1.2.2. B7981032 試験

B7981032 試験は成人および 12 歳以上の青少年 AA 患者を対象にリトレシチニブの安全性および有効性を評価した第 3 相，非盲検，多施設共同，長期投与試験であり，現在実施中である。本申請資料には，中間解析結果として 2022 年 2 月 28 日（データカットオフ日）時点の有効性データを含めた。

先行する B7931005 試験または B7981015 試験の適格な治験参加者（先行試験から移行した治験参加者）ならびに B7931005 試験または B7981015 試験に参加していない AA 患者（新規の治験参加者）を組み入れ可能とした。

新規 AA 患者および先行試験から移行した治験参加者のうち先行試験の最終投与から B7981032 試験の初回来院までの期間が 30 日超の治験参加者については，AA の臨床診断を受け，AA に起因する頭部の脱毛面積が 25%以上であり，かつ治験責任医師が全身治療に適していると判断した者を組み入れた。

先行試験から移行した治験参加者には，リトレシチニブ 50 mg を非盲検下で最長 36 ヵ月間投与した[1]。B7981015 試験で検討したリトレシチニブの最高継続用量での安全性を評価するために，B7981032 試験では 50 mg の用量を選択した。

新規の治験参加者には，導入量としてリトレシチニブ 200 mg を非盲検下で 4 週間投与した後，リトレシチニブ 50 mg を非盲検下で最長 35 ヵ月間投与した [1]。B7981015 試験および B7981032 試験を計画した当時，導入量として 200 mg を 4 週間投与後に 50 mg を投与する用法が有効性を示した唯一の用法であったことから（B7931005 試験，1.1.2.3 項），新規の治験参加者に対する用法・用量として設定した。

B7981032 試験の治験期間は最長約 38 ヵ月間であった [1]：

- 最長 5 週間のスクリーニング期（新規の治験参加者，ならびに B7931005 試験または B7981015 試験から移行し，先行試験での最終投与から本治験の初回来院までの期間が 30 日超の治験参加者の場合）
- 36 ヵ月間の治験薬投与期 [1]
- 治験薬最終投与後の 4 週間のフォローアップ期

1.1.2.3. B7931005 試験

B7931005 試験は，AA 患者を対象にリトレシチニブおよび brepocitinib（PF-06700841）を評価した前期第 2 相，無作為化，二重盲検，並行群間，多施設共同試験である。本臨床的有効性の概要では，リトレシチニブ投与およびプラセボ投与の結果を示した。

治験期間は最長で約 113 週間であり，24 週間の二重盲検プラセボ対照投与期，最長 48 週間の単盲検継続投与（SBE）期および 24 週間のクロスオーバー非盲検継続投与（COE）期の 3 期で構成された。本臨床的有効性の概要では，24 週間の二重盲検プラセボ対照投与期および SBE 期の結果を示した（Figure 2）。試験デザインの詳細は B7931005 試験総括報告書 9.1 項に示した。

無作為割り付けにあたり，最初は生検サブスタディへの参加の有無により，次に疾患の重症度（AT/AU および非 AT/AU）により，治験参加者を層別化した（B7931005 試験総括報告書 16.1.1 項治験実施計画書 4.3 項）。

なお，本試験では，毛包への自己免疫攻撃を十分に阻害するには導入投与が必要であるという仮説に基づき，導入量を投与した。

最初の 24 週間投与期

最初の 24 週間投与期は，4 週間の導入投与期および 20 週間の維持投与期で構成された。リトレシチニブの導入量 200 mg またはプラセボを 4 週間 QD 投与後に，維持用量 50 mg またはプラセボを 20 週間 QD 投与した。

[1] 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付けの治験実施計画書改訂により投与期間を最長60ヵ月に延長した。

リトレシチニブ群とプラセボ群が 2：1 の比に，brepocitinib 群とプラセボ群も 2：1 の比になるよう，治験参加者を割り付けた。治験責任医師，治験参加者および治験依頼者が投与群について盲検化された。

最初の 24 週間投与期の解析では，リトレシチニブ群と brepocitinib 群に対応するプラセボ群を併合して，各薬剤群とプラセボ群の最終的な比を 1：1 とした。

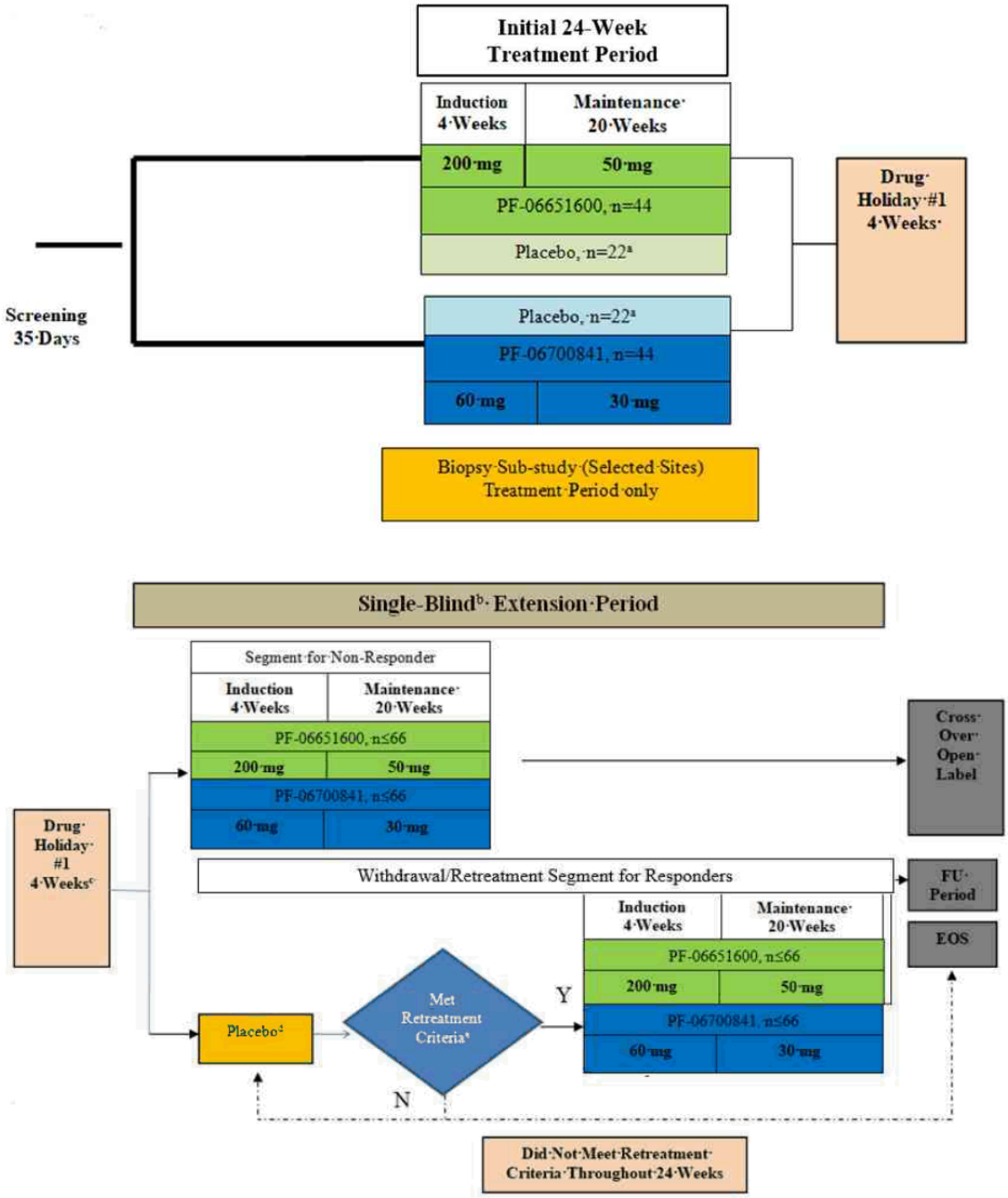
単盲検継続投与（SBE）期

最初の 24 週間投与期で実薬またはプラセボのどちらを投与されたかに関わらず，最初の 24 週間投与期を完了したすべての治験参加者は，事前に規定した除外基準に抵触しない場合，SBE 期へ移行した（B7931005 試験総括報告書 9.1.2 項）。SBE 期では，最初の 24 週間投与期での効果に基づき，投与を中止するか（再投与の可能性あり）または治験薬を最長 24 週間追加投与した。SBE 期では治験チームは投与群について非盲検であったが，治験参加者は盲検性を維持した（B7931005 試験総括報告書 Figure 1）。

投与中止／再投与期間：最初の 24 週間投与期の第 24 週時の SALT スコアでベースラインから 30%以上の改善を達成した治験参加者をレスポンダーと定義した。最初の 24 週間投与期を完了し，休薬期間 4 週間を経た第 28 週時に，レスポンダーは投与中止／再投与期間，ノンレスポンダーは実薬を投与する期間のいずれかへ移行した（Figure 2）。レスポンダーの定義および治験薬の割り付けの詳細は，B7931005 試験総括報告書 16.1.9.1 項統計解析計画書 Appendix 4 に示した。

- レスポンダーは，最長 24 週間または再投与基準（第 24 週時の SALT スコアのベースラインからの変化率と第 24 週以降の SALT スコアのベースラインからの変化率の差が 30%超で AA 悪化を認めた場合と定義）を満たすまでのいずれか早い時点まで，プラセボを投与された。再投与基準を満たした場合，最初の 24 週間投与期と同じ実薬（リトレシチニブまたは brepocitinib）を同じ用量で，同じ期間（4 週間の導入投与期および 20 週間の維持投与期）投与された。投与中止／再投与期間を完了したレスポンダーはフォローアップ期間に移行し，COE 期には移行しなかった。
- ノンレスポンダーは，最初の 24 週間投与期と同じ実薬（リトレシチニブまたは brepocitinib）を同じ用量で，同じ期間（4 週間の導入投与期および 20 週間の維持投与期）投与された。

Figure 2.　B7931005 試験デザイン



Source: B7931005 試験総括報告書 Figure 1
PF-06651600=ritlecitinib; PF-06700841=brepocitinib
a. During the data analysis, the placebo groups were combined in the initial 24-Week treatment period
b. Sponsor open, investigator open, and participant blinded
c. All participants who completed the initial 24-Week Treatment Period were evaluated for potential entry into the SBE Period during the Drug Holiday #1. Refer to B7931005 CSR Section 9.1.2 for details on entry requirements for SBE Period.

1.1.3. 有効性評価

1.1.3.1. 臨床医による評価

1.1.3.1.1. 臨床医による頭部硬毛の評価

Severity of Alopecia Tool（SALT）

SALT は，頭部の硬毛脱毛に基づき AA の重症度を定量的に評価する標準的な尺度である。頭部の硬毛を 4 つの領域（後頭部，頭頂部，左側頭部，右側頭部）に分けて視覚的に示し，各領域が頭部の表面積に占める割合（%）を算出した[4,5]。SALT スコア= 0 は「脱毛がみられない」，SALT スコア= 100 は「全頭脱毛」を示す。

当初，B7981015 試験では，主要評価項目を第 24 週時の SALT スコアが「10 以下」としていた。しかし，治験実施中に治験依頼者は，AA の治療成功と有効性を検証するのに適切でかつ臨床的に意味のある改善は SALT スコア「20 以下」であるとして，第 24 週時の SALT スコアを「10 以下」から「20 以下」に変更した。これは，AA の皮膚科専門医 10 名と頭部の脱毛面積が 50%以上の AA 患者 30 名（経口 JAK 阻害薬により AA の治療に成功した患者を含む）を対象とした，AA の治療成功の定義に関するインタビュー調査（定性調査）の結果，ほぼすべての皮膚科専門医および AA 患者が，頭部の脱毛面積が 50%以上の AA 治療において臨床的に意味のある治療成功の目標として，SALT スコア「20 以下」の達成が適切であると認識していることが示されたためである[6]。また，公開情報より，バリシチニブ，CTP-543 および jaktinib の第 3 相検証試験では SALT スコア 20 以下が主要評価項目として設定されていることからも，当該基準は主要評価項目として適切であると考える。FDA もこの主要評価項目の変更に合意した。

なお，B7981015 試験および B7931005 試験の治験参加者は，疾患の重症度（AT/AU および非 AT/AU）で層別化した（1.1.2.1 項，1.1.2.3 項）。

Clinician Global Impression – Alopecia Areata（CGI-AA）

CGI-AA は，頭部の脱毛の重症度に対する医師の全般的印象を評価する 1 項目の質問票であり，ファイザー社が開発した。評価者は，治験参加者の現在の頭部の脱毛について，「スコア 0：ない（脱毛はない）」，「スコア 1：わずかな脱毛がある」，「スコア 2：中程度の脱毛がある」，「スコア 3：重度の脱毛がある」，および「スコア 4：非常に重度または完全な脱毛がある」の 5 段階の尺度で評価する。スコアが高いほど脱毛がより重度であることを示す。改善達成は，スコアの改善（「スコア 0：ない（脱毛はない）」，「スコア 1：わずかな脱毛がある」）を示した治験参加者の割合で評価した。

1.1.3.1.2. 臨床医による頭部硬毛以外の評価

EBA および ELA は，眉毛および睫毛の脱毛を評価するための医師評価による NRS である。B7931005 試験開始当時，標準的な評価方法が存在しなかったことから，ファイザー社が AA の専門家と共同開発した。EBA および ELA の評価項目は，承認薬剤である LATISSE®（bimatoprost, Allergan, USA, Inc）の臨床試験で使用されていた眉毛および睫毛の評価方法を改変したものである。

なお，B7931005 試験では，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を対象に EBA および ELA スコアの 1 段階以上の改善について解析したが，B7981015 試験および

B7981032 試験と同様に EBA および ELA スコアの 2 段階以上の改善または正常化について事後的に解析した。

眉毛評価（EBA）

EBA は，下記のとおり，0「眉毛なし」から 3「正常の眉毛」までのスコアで評価した。
B7981015 試験および B7981032 試験のベースライン時に眉毛に異常（すなわち，スコア 3 未満）を示した治験参加者において，臨床的に意味のある改善は，EBA スコアが 2 段階以上改善またはスコア 3（すなわち，中等度または正常の眉毛）の達成とした。

スコア	説明
0	眉毛なし • 眉毛がない。
1	非常に少ない眉毛 • 眉毛の一方または両方で密度は正常または減少，広い隙間がある。 • 眉毛の片側または両方で密度がかなり減少，隙間がある場合もない場合も含む。
2	中等度の眉毛 • 両方の眉毛で，密度は正常，眉毛の見た目をそれほどゆがめない程度の狭い隙間がある。または • 眉毛の密度が軽度に減少，狭い隙間がある場合もない場合も含む。または • 眉毛の密度が中等度に減少，狭い隙間はない。3 フィート（約 1 メートル）の距離から眉毛の形がわかる。
3	正常の眉毛 • 左右両方の眉毛で密度は正常で，長さ（つまり，眉間からこめかみ）および太さは普通に広がっている。隙間はない。

注：
- 眉毛の外側の密度は，眉毛内側の密度よりも少なめな場合もある。
- 狭い隙間は，眉毛の見た目をそれほどゆがめるものではない。

睫毛評価（ELA）

ELA は，下表のとおり，0「睫毛なし」から 3「正常の睫毛」までのスコアで評価した。
B7981015 試験および B7981032 試験のベースライン時に睫毛に異常（すなわち，スコア 3 未満）を示した治験参加者において，臨床的に意味のある改善は，ELA スコアが 2 段階以上改善またはスコア 3（すなわち，中等度または正常の睫毛）の達成とした。

スコア	説明
0	睫毛なし • 左右両方の上睫毛および下睫毛に睫毛がない。
1	非常に少ない睫毛 • 上睫毛の片側または両方で，密度が多少/かなり少ない，および/または広い隙間がある。
2	中等度の睫毛 • 上睫毛の両方で隙間なく正常の密度，および密度が減少，または下睫毛の片側または両方に隙間が見られる。または • 上睫毛の両方が正常の密度で，狭い隙間がある。または • 上睫毛の片側または両方で密度が軽度に減少，狭い隙間がある場合もない場合も含む。
3	正常の睫毛 • 左右両方の上睫毛および下睫毛の密度が正常で，内眼角付近から外眼角付近まで隙間がない。

注：
- 下睫毛の密度は通常，上睫毛よりも薄い。
- 狭い隙間は，睫毛の見た目をそれほどゆがめるものではない。
- 中等度の睫毛スコアの場合，下睫毛がなくても構わない。

1.1.3.2. 患者報告アウトカム（PRO）

1.1.3.2.1. 患者報告による毛髪評価

Patient Global Impression of Change（PGI-C）

PGI-Cは，全般的な臨床状態が以前より改善または悪化したかを追跡する患者報告による評価である[7]。治験参加者が1つの質問「治験開始以降，私の円形脱毛症は：」に回答し，治験開始時と比較したAAの改善または悪化について評価した。治験参加者は「大いに改善」から「大いに悪化」までの7つの回答のうちいずれか1つを選択した。PGI-C改善達成は，「中程度に改善」または「大いに改善」を達成した治験参加者の割合と定義した。

Patient Satisfaction with Hair Growth（P-Sat）

P-Sat は，患者からの定性的な情報を基にファイザー社が開発した質問票であり，治験開始以降の発毛に対する満足度に関する患者報告による評価である。本質問票は，毛髪の「量」および「質」に対する満足度ならびに毛髪に対する「全般的な」満足度に関する 3 つの質問から構成される。参加者は「非常に満足」から「非常に不満」までの 7 つの回答のうちいずれか 1 つを選択する。各項目の改善は，「わずかに満足」，「中程度に満足」または「非常に満足」の回答と定義した。

Alopecia Areata Patient Priority Outcomes（AAPPO）

AAPPO は，AA 患者の脱毛（4 項目），ならびに活動および感情面の症状に対する脱毛の影響（7 項目）を評価する 11 項目の自己記入式質問票である。本尺度は，患者からの定性的な情報

およびその他の知見（例：文献，専門家からの意見，その他の既存の尺度）に基づき，ファイザー社が脱毛の程度と心理的影響を評価するために開発し，検証されている[8,9]。

脱毛の項目（頭部，眉毛，睫毛および体毛）では，患者は 0「脱毛なし」から 4「完全な脱毛［私（の部位）には毛が全くない］」までの 5 段階評価で現在の脱毛量を回答する。感情面の症状の 4 項目では「全くなかった」から「常にあった」まで，活動制限の 3 項目では「全くなかった」から「完全に制限された（脱毛が原因で活動を何も行わなかった）」までについて，各々5 段階評価で過去 1 週間の AA の影響を評価する [9]。

その他の PRO

その他の患者報告の評価項目として，HADS，EQ-5D-5L，EQ-5D-Y，WPAI:AA，AARU，および SF-36v2 も評価した（B7981015 試験総括報告書 16.1.1 項治験実施計画書 7.8.4 項，7.8.5 項，7.8.7～7.8.9 項）。

1.1.4. 評価の信頼性および精度

安定した疾患状態にある適格な患者を確実に組み入れるために，スクリーニング期および投与期第 1 日の 2 回にわたり適格性基準を満たした AA 患者を組み入れた。また，評価の信頼性および精度を向上させるために以下の措置を講じた。

評価者の認定

AA の診断は，AA の経験が豊富でかつ治験責任医師または分担医師としての経験を有する適格な皮膚科医（皮膚科専門医またはこれに相当する医師）が実施することとした。脱毛症のその他の臨床評価（SALT，EBA，ELA および CGI-AA）は，経験豊富で適格な医師または医療従事者が実施することができた。なお，日本では臨床評価はすべて皮膚科医が実施した。すべての評価者（治験責任医師または指定された者）は，評価を実施する前に，治験実施計画書および評価尺度に関するトレーニングを受ける必要があった。

評価の一貫性を確保し，ばらつきを抑えるために，（1）一人の治験参加者に対する臨床評価は，治験期間を通して同じ評価者が実施し（例：一人の治験参加者に対するすべての EBA 評価は治験期間を通して同じ評価者が実施した），（2）一人の治験参加者の SALT および CGI-AA 評価は同じ評価者が実施した。指定された評価者が評価できないなどの特別な場合は，治験実施計画書に関するトレーニングを受けた経験豊富で適格な代替の評価者による評価を可能とした。

B7981015 試験および B7981032 試験では，各試験のトレーニングポータルにトレーニング資料を提供した。トレーニングを完了するには，SALT のスコアリングテストで 80%以上，ELA および EBA のスコアリングテストで 100%の成績を収める必要があった。これらのスコアリングに関するトレーニングは，治験責任医師の研究会でも実施された。一人の AA 専門の皮膚科医がすべてのトレーニング資料および問題を準備した。

円形脱毛症の写真撮影

B7981015 試験（および B7981032 試験のベースライン時）では，AA 診断およびその重症度の判定の信頼性および精度を保証するために，治験依頼者が選定した中央写真評価機関に写真を提

供し，治験参加者の適格性を独立して評価した。具体的には，スクリーニング時に撮影した頭部の写真を，中央評価者（AA 専門医）が盲検下でレビューし，各治験参加者の適格性［すなわち，AA の診断，特定可能な脱毛のその他の病因（AGA など）がないこと，頭部の脱毛面積が50%以上］を確認した。

スクリーニング時に撮影した頭部の部位（右側面，前面，左側面，後面，前方傾斜）は治験記録に記録し，その後の評価時点でも同じ部位を撮影した。眉毛および睫毛の写真も必要に応じて撮影した。治験依頼者は，品質管理を目的とした場合のみ，撮影した写真を盲検下で閲覧することができた。治験依頼者が写真を基に SALT スコアを算出し有効性評価を実施することはなかった。

髪の長さ

B7981015 試験および B7981032 試験では，治験参加者は，スクリーニング後に治験期間を通して頭髪，眉毛または睫毛を剃ることはできなかった。希望者は毛髪を短く保つことはできたが，硬毛の毛髪再生の評価ができるように，適切な髪の長さについて治験責任医師と相談することとした。

1.1.5. 各試験の有効性評価項目

AA に対する臨床的有効性の主要評価は，B7981015 試験（検証試験）で事前に規定した解析結果に基づき実施した。B7981015 試験の主要評価項目は，各規制当局の要求により，事前に規定した解析方法がいくつか存在したが，本臨床的有効性の概要では，SALT スコア 20 以下（以後，SALT≤20）の改善達成を基に解析し，結果を示した。B7981015 試験の主要評価項目（該当する場合は，主要な副次評価項目）の全解析結果は，B7981015 試験総括報告書 11.1.1 項に示した。

臨床的有効性の追加データは，B7931005 試験（B7931005 試験総括報告書 11 項）および B7981032 試験（B7981032 試験中間報告書 11 項）からも得られた。

1.1.5.1. 有効性の主要評価項目

B7981015 試験の有効性の主要評価項目は，第 24 週時の SALT スコア（絶対値）が 20 以下（以後，SALT≤20）を達成した治験参加者の割合であった。

B7931005 試験の有効性の主要評価項目は，第 24 週時の SALT スコアのベースラインからの変化量であった。B7981015 試験の有効性の主要評価項目である第 24 週時の SALT≤20 を達成した治験参加者の割合を事後的に解析した。

1.1.5.2. その他の有効性評価項目

第 2 相および第 3 相臨床試験のその他の有効性の評価項目を Table 2 に示した。これらの評価項目は，主要評価項目または AA のその他の臨床状態に関連して，臨床的に意味のある補足的な情報を提供するものとして選定した。

その他の副次および探索的な有効性評価項目ならびに PRO の評価項目の詳細は，各試験の総括報告書に示した。

Table 2.　第 2 相および第 3 相臨床試験における臨床的に意味のある有効性評価項目

評価項目	B7981015	B7981032	B7931005
第 24 週時の SALT スコア≤20 を達成した治験参加者の割合に基づく曝露-反応解析	X		
SALT スコア≤20 を達成した治験参加者の割合（選択された評価時点）	X	X	X[a]
SALT スコア≤10 を達成した治験参加者の割合（選択された評価時点）	X	X	X[a]
SALT スコアのベースラインからの変化量（選択された評価時点）	X	X	X
CGI-AA のベースラインからの変化量（選択された評価時点）	X	X	
EBA スコアがベースラインから 2 段階以上の改善または EBA スコアが 3 を達成した治験参加者の割合（選択された評価時点）	X	X	X[a]
ELA スコアがベースラインから 2 段階以上の改善または ELA スコアが 3 を達成した治験参加者の割合（選択された評価時点）	X	X	X[a]
PGI-C スコアが「中程度に改善」または「大いに改善」を達成した治験参加者の割合（選択された評価時点）	X	X	
P-Sat スコアが「わずかに満足」，「中程度に満足」または「非常に満足」を示した治験参加者の割合（選択された評価時点）	X	X	
AAPPO の各領域のベースラインからの変化量（選択された評価時点）	X	X	

a. B7931005 試験で事前に定義された評価項目ではなく，事後的に解析した。
注: B7981015 試験では，FDA が要求した有効性解析を本臨床的有効性の概要に示した。
Source: B7981015 試験総括報告書 Table 5，B7931005 試験総括報告書 Table 1，B7981032 試験中間報告書 16.1.1 項治験実施計画書 8.1.2 項

1.1.6. 解析方法

1.1.6.1. 解析対象集団

FAS は，治験薬投与の有無に関わらず，無作為割り付けされ，組み入れられたすべての治験参加者と定義した。FAS は，B7981015 試験，B7981032 試験および B7931005 試験の有効性解析の主要解析対象集団であった。本臨床的有効性の概要のために実施した B7981015 試験の追加解析および B7931005 試験の事後的な解析でも，同じ定義の解析対象集団を使用した。

全曝露コホートの解析（1.1.6.3.1 項）は，B7981015 試験または B7981032 試験のいずれかでリトレシチニブ投与を少なくとも 1 回受けたすべての治験参加者を対象とした。

1.1.6.2. 試験ごとの解析方法

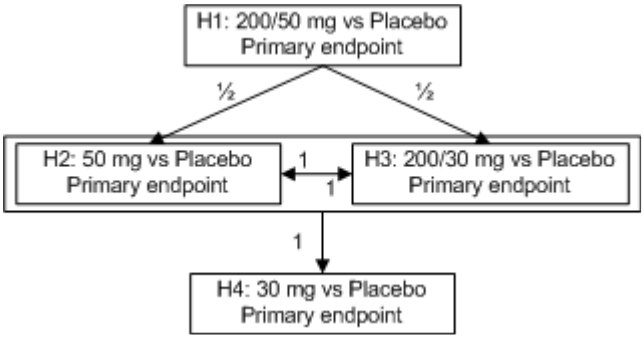
1.1.6.2.1. B7981015 試験

1.1.6.2.1.1. 統計的仮説および判断基準

有効性の主要評価項目（第 24 週時の SALT≤20）

主要評価項目は第 24 週時の SALT≤20 達成割合であり，本申請資料で重要な副次評価項目として解析した評価項目はなかった。各リトレシチニブ群がプラセボ群より優れているとする仮説を有意水準$\alpha = 0.00125$ で検定した。ゲートキーピング法を用いて試験全体の第 1 種の過誤を強く制御した下で，計 4 つの仮説を検証した（H1～H4）（Figure 3）。10 mg 群は曝露-反応の推定を行うために設定されていることから，10 mg 群とプラセボ群の比較は第 1 種の過誤を制御する手順には含めなかった。

Figure 3.　多重検定法の概略図



The numbers on each edge indicate the transition rule for the weights on alpha allocation once a hypothesis was rejected.
Source: B7981015 試験総括報告書 Figure 3

第 24 週時より早い時点の SALT≤20 達成の評価

主要評価項目として第 24 週時の SALT≤20 達成割合が検定手順に基づいて統計的に有意と判断された場合，以下の方法で第 24 週より早い時点での SALT≤20 達成の検定について第 1 種の過誤を制御した。

- ある用量で，主要評価項目の第 24 週時の SALT≤20 達成割合が検定手順に基づいて統計的に有意と判断された場合，リトレシチニブ群とプラセボ群間の SALT≤20 達成割合に統計的な差を認めた最も早い時点を確認するため，第 24 週からそれより早い時点にさかのぼっていくステップダウン法（検定を実施する順序：第 24 週，第 18 週，第 12 週，第 8 週および第 4 週）を用いて各時点で検定を行った。この検定計画は，試験全体の第 1 種の過誤の制御の対象には含めないが，同じ用量群内の SALT≤20 達成割合の各時点の検定については第 1 種の過誤を制御した（B7981015 試験総括報告書 16.1.9.1 項統計解析計画書 5.1.2 項）。

第 24 週時の SALT≤10 達成の評価

各リトレシチニブ群で第 24 週時の SALT≤20 達成割合が検定手順に基づいて統計的に有意と判断された場合，同じ有意水準で第 24 週時の SALT≤10 達成割合について検定を行った（B7981015 試験総括報告書 11.1.1.2.1 項）。この検定計画は，試験全体の第 1 種の過誤の制御の対象には含めないが，同じ用量群内の評価項目の検定については第 1 種の過誤を制御した（B7981015 試験総括報告書 16.1.9.1 項統計解析計画書 5.1.2 項）。

部分集団の評価

第 24 週時の SALT≤20 達成の部分集団解析を実施し，各投与群のフォレストプロットを作成した。フォレストプロットにはリトレシチニブ群およびプラセボ群の達成割合，プラセボで補正した達成割合および 95% CI などの要約尺度を示した。SALT≤10 達成ならびに EBA もしくは ELA 改善などの 2 値変数の評価項目は，同様の方法で要約した。一部の部分集団の 48 週までの SALT≤20 達成について，部分集団ごとにラインプロットで要約した。事前に定義した部分集団

の一覧を含む部分集団解析の詳細は，B7981015 試験総括報告書 16.1.9.1 項統計解析計画書 6.5 項に示した。

1.1.6.2.1.2. 有効性の主要評価項目の解析

主要評価項目は，第 24 週時の SALT≤20 達成割合であった。

主要評価項目の解析として，各実薬投与群とプラセボ群間でのレスポンダーの割合の差を，MN 法[10]を用いて解析した。本解析では，第 24 週時の SALT スコアが COVID-19 に関連する理由で欠測した治験参加者は第 24 週時の解析から除外し，その他の理由で欠測した治験参加者はノンレスポンダーとみなした（B7981015 試験総括報告書 9.7.3.2 項，Analysis 1）。

主要評価項目の補足的解析を B7981015 試験総括報告書 11.1.1.1 項に示した。

COVID-19 に関連する理由で欠測したデータが主要解析の結果に及ぼす影響を評価するための補足的解析として，欠測の理由に関わらずすべての欠測データをノンレスポンダーとみなし，主要評価項目と同様の解析を実施した（B7981015 試験総括報告書 9.7.3.2 項 Analysis 3）。

1.1.6.2.1.3. 曝露-反応解析

毛髪再生に対するリトレシチニブの曝露反応は，第 24 週時の SALT≤20 達成をベイズ流の 3 つのパラメータによる E_{max} モデルを用いて評価した。E_{max} モデルのパラメータは用量反応のメタアナリシスに基づいて，事前分布は t 分布と仮定した。ロジスティック回帰分析により導入投与の影響を評価し，割合に逆変換した。

最初に，導入投与の効果について，導入投与，維持用量および導入投与と維持用量の交互作用によるロジスティック回帰分析で解析した。次に，導入投与の影響の項を含む（またはロジスティック回帰分析の結果より，導入投与の影響の有無の項を含まない）ベイズ流の 3 つのパラメータによる E_{max} モデルを用いて導入投与と反応の関連性を評価した（B7981015 試験総括報告書 16.1.9.1 項統計解析計画書 5.2.2 項）。

曝露-反応解析の欠測データは，Analysis 1 の手法と同様とした（B7981015 試験総括報告書 9.7.3.3 項）。

「曝露」は用量および PK 曝露（C_{avg}，AUC など）の総称として使用した。PK 曝露は用量に依存して直線的に増加したため，本曝露-反応解析で用量を用いることは適切であると考えられた。

1.1.6.2.2. B7981032 試験

先行試験から移行した治験参加者の有効性評価項目の解析では，可能な場合，ベースライン値は B7981015 試験または B7931005 試験の第 1 日の値と定義した。新規治験参加者の場合，ベースライン値は本治験の第 1 日の値と定義した（B7981032 試験中間報告書 16.1.9.1 項統計解析計画書 3.5 項）。

有効性解析では，記述統計量を用いて要約した。正式な仮説検定は実施せず，両側 95% CI を算出した。欠測データを補完しなかった。詳細は B7981032 試験中間報告書 16.1.9.1 項統計解析計画書 6 項に示した。

1.1.6.2.3. B7931005 試験

最初の 24 週間投与期（二重盲検）の主要評価項目である，第 24 週時の SALT スコア（絶対値）のベースラインからの変化量は，OC データに基づく MMRM モデルを用いて解析した。感度分析として，主要評価項目は多重補完法に基づく MMRM モデルおよび OC データに基づくランダム係数モデルを用いて解析した。

最初の 24 週間投与期での有効性の主要評価項目の仮説検定では，Hochberg 法を用いて試験全体の第 1 種の過誤の確率を制御することとした。副次的および探索的な有効性評価項目の解析は補助的または記述的であり，名目上の p 値は報告したが，試験全体の第 1 種の過誤の対象には含めなかった。

有効性解析方法の詳細を以下に示した。

- 最初の 24 週間投与期：B7931005 試験総括報告書 16.1.1 項治験実施計画書 9.2 項，16.1.9.1 項統計解析計画書 6.1 項
- 継続投与期（SBE 期および COE 期を含む）：B7931005 試験総括報告書 16.1.1 項治験実施計画書 9.4 項，16.1.9.1 項統計解析計画書 6.2～6.3 項

第 24 週時の SALT≤20 達成割合および SALT≤10 達成割合について，B7981015 試験（検証試験）の主要評価項目と同様の方法を用いて事後的に解析した。第 24 週時の EBA および ELA で毛髪再生（ベースラインから 2 段階以上の改善または正常スコア）を示した治験参加者の割合も事後的に解析した。MN 法を用いて，95% CI および実薬投与群とプラセボ群間の割合の差を推定した。本解析では，SALT スコアを欠測した治験参加者はノンレスポンダーとみなした。B7931005 試験は COVID-19 パンデミックの前に実施したため，COVID-19 に関連する理由による欠測データへの対応は不要であった（1.2 項）。

1.1.6.3. 併合データの解析方法

AA に対する臨床的有効性の主要なエビデンスは，B7981015 試験（検証試験）のデータに基づく。本臨床的有効性の概要に含まれる試験は，無作為化／盲検化，用法・用量，治験期間および評価項目など試験デザインが異なることから，全試験を併合した有効性解析は実施しなかった。しかしながら，例数を増やして推定精度を高めるために，B7981015 試験および B7981032 試験の同じ用法・用量の投与群については適宜併合し（併合群），有効性解析を実施した。

1.1.6.3.1. 全曝露コホート

リトレシチニブの効果の持続性を評価するため，B7981015 試験から B7981032 試験（長期投与，非盲検）に移行した治験参加者の B7981015 試験のデータと B7981032 試験のデータを併合した（Figure 4）。なお，B7981032 試験のデータは，B7981015 試験と疾患特性が同様である新規治験参加者の部分集団（MDN 治験参加者）のみを本コホートに含めた。

B7981015 試験のリトレシチニブ 10 mg 群（E 群）は，最低有効用量と想定し，曝露-反応を推定する目的で設定したため，臨床的有効性の全曝露コホートの解析から除外した。B7931005 試験から B7981032 試験に移行した治験参加者も，B7931005 試験の完了から B7981032 試験への移行までに期間が長いため，全曝露コホートの解析から除外した。

全曝露コホートを対象とした評価項目の解析は，①各投与群［A 群，B 群，C 群，D 群，F 群，G 群および MDN 群］および②同じ用法・用量の投与群を併合した併合群［A 群，F 群および MDN 群を併合した 200/50 mg 併合群，C 群および G 群を併合した 50 mg 併合群］を対象に実施した（Figure 4）。200/30 mg 群（B 群）および 30 mg 群（D 群）はともに単群であるため，全曝露コホートの解析には含めたが，併合群の解析には含めなかった。

なお，同じ用法・用量を用いた個々の投与群の効果が同様である場合，投与群を併合して例数を増やすことにより，併合群での推定の精度を個々の投与群よりも高めることが可能となる。

全曝露コホートには，B7981015 試験または B7981032 試験のリトレシチニブの初回投与以降の以下のデータを含めた。

- B7981015 試験の 4 群（200/50 mg 群，50 mg 群，200/30 mg 群，30 mg 群）の経時的なデータ。B7981032 試験（非盲検，長期投与）への移行の有無は問わない（Figure 4 の A 群～D 群）。
- B7981015 試験のプラセボ→リトレシチニブ群（以降，pbo→x mg 群）のデータ：B7981015 試験のプラセボ対照期（最初の 6 ヵ月間）にプラセボを投与され，継続投与期（第 6 ヵ月～第 12 ヵ月）にリトレシチニブ（50 mg または 200/50 mg）を投与された治験参加者のデータ（Figure 4 の F 群および G 群）。
- B7981032 試験の MDN 治験参加者のデータ：B7981032 試験の新規治験参加者のうち，ベースライン時の疾患特性が，以下の B7981015 試験選択基準 5 に定義される疾患特性と同様の治験参加者（Figure 4 の MDN 群）。
    - ベースライン時に AA（AT および AU を含む）の臨床診断を受けており，その他の脱毛の病因（AGA など）が認められない。
    - ベースライン時の頭部の脱毛面積が 50%以上（SALT スコアに基づく）で，スクリーニング来院時およびベースライン来院時のそれぞれ過去 6 ヵ月以内に硬毛の毛髪再生の徴候がない。
    - 現在の脱毛症状が発症してから 10 年以内である。

併合群

同じ用量・用法を用いた投与群を，以下のように併合して解析した（Figure 4）。

- リトレシチニブ 50 mg 併合群 = C 群および G 群を併合（Figure 4 の赤枠）
- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群 = A 群，F 群および MDN 群を併合（Figure 4 の青枠）

なお，投与群ごとのデータも各項に示した。

レスポンダー／ノンレスポンダー

第 6 ヵ月または第 12 ヵ月の評価時点で SALT≤20 を達成した治験参加者をレスポンダーと定義し，SALT≤20 を達成しなかった治験参加者をノンレスポンダーと定義した。

レスポンダー解析では，第 6 ヵ月時レスポンダーの第 12 ヵ月時の効果の持続，および第 12 ヵ月時レスポンダーの第 18 ヵ月時および第 24 ヵ月時の長期効果の持続を評価した。

ノンレスポンダー解析では，第 6 ヵ月時ノンレスポンダーの第 12 ヵ月時の効果，および第 12 ヵ月時ノンレスポンダーのその後の評価時点（第 18 ヵ月時および第 24 ヵ月時）での効果を評価した。

有効性の持続

第 24 ヵ月を超える有効性データを有する治験参加者数は限られていたことから，SALT≤20 達成，ならびに EBA および ELA 改善について第 24 ヵ月までのデータを要約した。Kaplan-Meier 法を用いた最初の SALT≤20 達成までの期間の解析には，利用可能なすべてのデータを含めた。

- 遅発効果は，第 6 ヵ月時ノンレスポンダーで第 6 ヵ月時以降に認められた SALT≤20 達成，または第 12 ヵ月時ノンレスポンダーで第 12 ヵ月時以降に認められた SALT≤20 達成と定義した。
- 長期有効性は，第 12 ヵ月時の有効性と定義した。
- 有効性の持続は，第 12 ヵ月時を超えて第 18 ヵ月または第 24 ヵ月時までのリトレシチニブの有効性と定義した。

Figure 4. All-Exposure Cohort Design



Source: M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.1.2.1.1
Blue boxes (Groups A, F and the MDN) denote the ritlecitinib 200/50 mg (loading dose) groups in Studies B7981015 and B7981032 that were combined for the AEC analysis.
Red boxes (Groups C and G) denote the ritlecitinib 50 mg groups in Study B7981015 that were combined for the AEC analysis.
The number of participants (N) included for Groups A, B, C, D, E, F, and G are numbers of randomized participants to each group in Study B7981015. The number of participants (N) for the MDN group is the number of participants treated with ritlecitinib in that group.

1.1.6.3.1.1. 来院スケジュールおよびベースラインの再設定

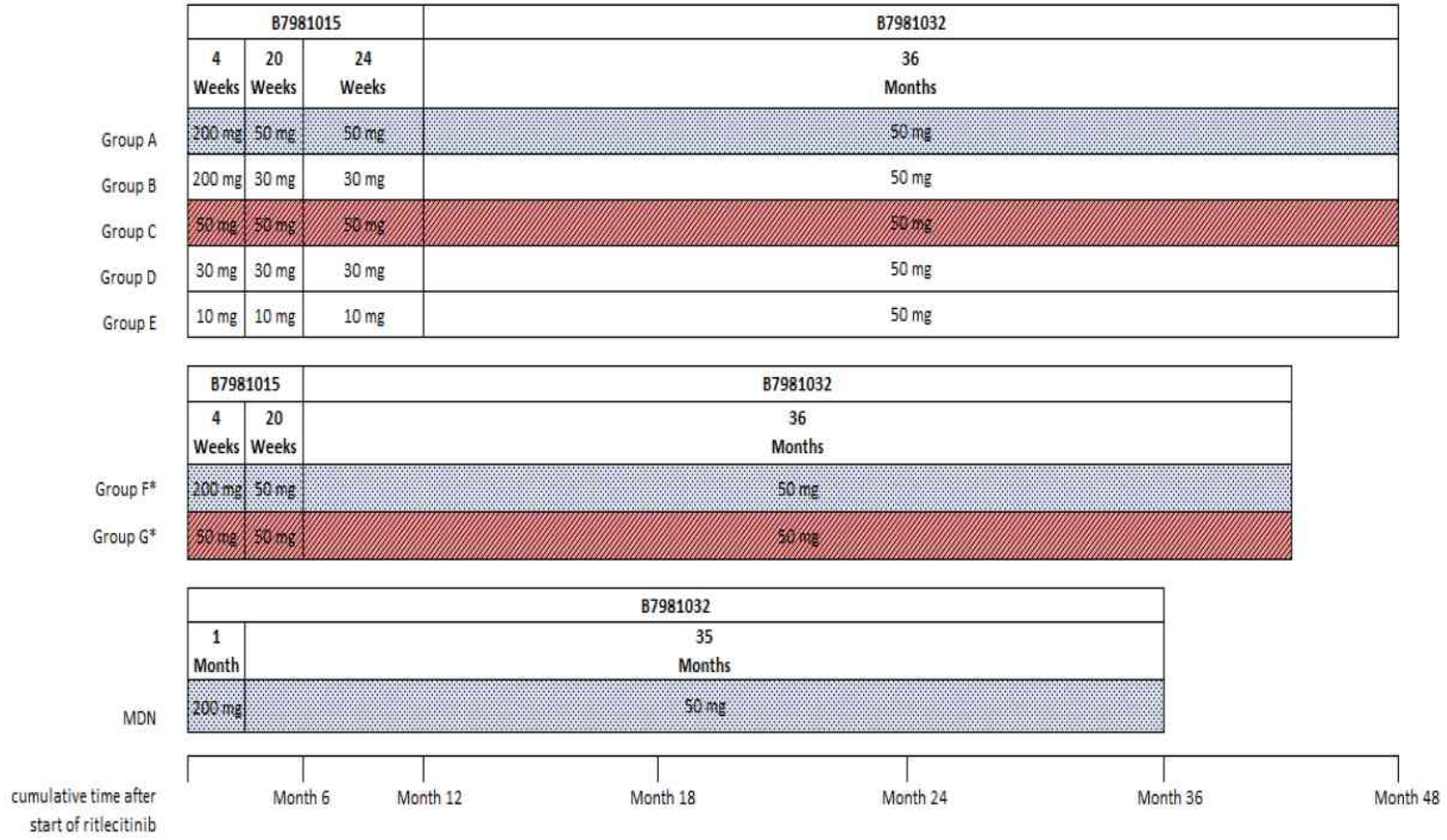
B7981015 試験の A 群，B 群，C 群および D 群（Figure 5）は第 1 日にリトレシチニブ投与を開始したが，F 群および G 群は第 24 週に開始した。また，MDN 群は B7981032 試験の第 1 日にリトレシチニブ投与を開始した。全曝露コホートのデータを要約する際に，来院時点をリトレシチニブの初回投与からの期間として算出し，投与群間の評価時点を調整した。

来院スケジュールが，B7981015 試験では週単位で設定されているのに対し，B7981032 試験では月単位で設定されていた。全曝露コホートは，以下のように取り決めて解析した。

- B7981032 試験の 1 ヵ月は，B7981015 試験の 4 週間に相当するとみなした。
- B7981032 試験の 6 ヵ月は，B7981015 試験の 24 週間に相当するとみなした。
- B7981032 試験の 1 年は，B7981015 試験の 48 週間に相当するとみなした。

Figure 5 にベースラインを再設定した全曝露コホートの投与群を示した。下線にはリトレシチニブの投与開始からの累積月数を示した。

Figure 5. Re-baselining of the All-Exposure Cohort



*Participants in Group F and Group G received placebo during the first 24 weeks of Study B7981015 (Placebo-controlled period)

1.1.6.3.2. 全曝露コホートの解析方法

全般的に，全曝露コホートの解析では，欠測データの補完や，正式な仮説検定は実施せず，B7981032 試験（非盲検，長期投与）と同様の解析方法を用いた。解析結果は，治験参加者の観察データを基に解釈した。提示されたデータの完全性のために，欠測データを有する治験参加者数も要約表に示した。

イベントまでの期間（最初の SALT≤20 達成までの期間）は，リトレシチニブの初回投与日から最初の SALT≤20 達成または打ち切りまでの期間と定義し，Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

- 治験期間中に SALT≤20 を達成しなかった治験参加者は，SALT の最終評価日で打ち切りとした（完了または中止に関わらず）。
- イベントは，治験期間中に最初に認められた SALT≤20 達成と定義した。

部分集団の評価

第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成の部分集団解析を実施し，各投与群のフォレストプロットを作成した。プロットには全曝露コホートの各投与群の達成割合，および 95% CI などの要約統計量を示した。SALT≤10 達成ならびに EBA もしくは ELA 改善などのその他の 2 値変数の評価項目は，同様の方法で要約した。一部の部分集団の第 24 ヵ月時までの SALT≤20 達成について，部分集団ごとにラインプロットで要約した。

1.1.6.4. 日本人集団の解析

日本の施設で登録された治験参加者を日本人と定義した。日本人は B7981015 試験および B7981032 試験に参加した。B7981015 試験，B7981032 試験および全曝露コホートで，SALT≤20 達成割合を含むいくつかの有効性評価項目について日本人の部分集団解析を実施した。日本人集団の解析は試験全体の解析と同様の統計解析方法を用いた。なお，日本人集団の解析で算出した p 値はすべて名目上の値である。

1.2. COVID-19 による試験の実施または計画された解析の変更

B7981015 試験および B7981032 試験は COVID-19 パンデミック期に実施した。B7931005 試験は COVID-19 パンデミックの前に完了した（B7931005 試験総括報告書 1 項）。各総括報告書に詳述した代替手順により，全体として COVID-19 が B7981015 試験および B7981032 試験の実施ならびに結果に重要な影響を与えることはなかった（B7981015 試験総括報告書 9.8.3 項，B7981032 試験中間報告書 9.3.3 項）。

2. 個々の試験結果の要約

本項では B7981015 試験，B7931005 試験および B7981032 試験の個々の試験の主要な結果を示した。検証試験である B7981015 試験の結果から，リトレシチニブ 50 mg および 30 mg は，200 mg の導入投与の有無に関わらず，AA に起因する頭部の脱毛面積が 50%以上の成人および青少年（12 歳以上 18 歳未満）の毛髪再生に対して有効であることが示された。

個々の試験の全評価項目の結果は各試験の総括報告書で詳述し，主な評価項目の結果は M2.7.6 に示した。なお，日本人を組み入れた B7981015 試験および B7981032 試験の日本人集団の結果も試験ごとに本項に要約した。

2.1. B7981015 試験（主要な後期第 2／第 3 相試験）

B7981015 試験は，中等症から重症の成人および青少年（12 歳以上）AA 患者を対象としてリトレシチニブを評価する後期第 2 相／第 3 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量設定試験であった。試験デザインは 1.1.2.1 項に示した。

B7981015 試験には計 718 例が無作為に割り付けられ，715 例に治験薬が投与された。割り付けられた 718 例中 101 例（14.1%）が投与を中止し，614 例（85.5%）が投与を完了した。治験参加者の内訳は，リトレシチニブ 200/50 mg 群，50 mg 群，200/30 mg 群，30 mg 群，10 mg 群およびプラセボ群の間で偏りはなかった（B7981015 試験総括報告書 Table 8）。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患者集団を代表するものであった（B7981015 試験総括報告書 Table 12，Table 13）。

主要評価項目である第 24 週時の SALT≤20 達成割合において，リトレシチニブは 10 mg を除くすべての用量・用法（200/50 mg，50 mg，200/30 mg および 30 mg）で，事前に規定した有意水準（p=0.00125）で，プラセボと比較して統計的に有意な改善を示した（Table 3）。成人および青少年（12 歳以上）の AA 患者にリトレシチニブ 50 mg または 30 mg を投与したとき，導入投与の有無に関わらず，第 24 週時にプラセボと比較して臨床的に意味のある頭部の毛髪再生が認められた。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 200/50 mg 群，50 mg 群，200/30 mg 群および 30 mg 群でそれぞれ 29.11%，21.85%，20.78%，および 12.75%であった。10 mg 群とプラセボ群の第 24 週時の SALT≤20 達成割合は無視できる程度であった（それぞれ 1.69%と 1.54%）。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ありの投与群で高かったが，第 48 週時にはこの差は明らかでなくなった。第 24 週時の SALT≤10 達成割合も同様の結果であった（B7981015 試験総括報告書 Table 15）。

なお，COVID-19 関連の理由による欠測（41 例）を含む，第 24 週時の SALT データが欠測しているすべての治験参加者をノンレスポンダーとして解析した場合でも（1.1.6.2.1.2 項），第 24 週時の SALT≤20 達成割合および SALT≤10 達成割合では，主解析と同様の結果が得られた（B7981015 試験総括報告書 11.1.1.1 項，11.1.1.2 項，Table 14.2.1.2.2，Table 14.2.2.2.1）。SALT のベースラインからの変化量と PGI-C の結果から，臨床医による評価は患者報告による評価と強く相関していることが示された（Figure 6）。

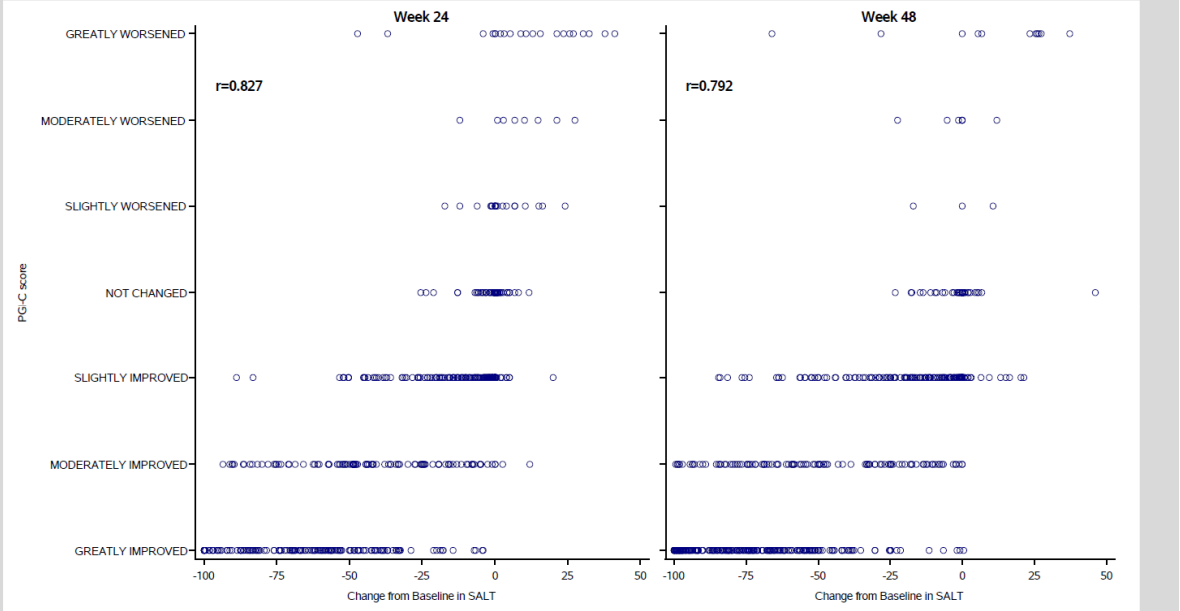
Table 3. Response based on SALT ≤ 20 at Week 24 - Analysis 1 (FAS)(Protocol B7981015)

Analysis Visit		Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=63)	Placebo (N=131)
Week 24	n/N1 (%)	38/124 (30.65)	27/121 (22.31)	29/124 (23.39)	17/119 (14.29)	1/59 (1.69)	2/130 (1.54)
	95% CI [a]	(22.53, 38.76)	(14.90, 29.73)	(15.94, 30.84)	(8.00, 20.57)	(0.00, 4.99)	(0.00, 3.65)
	Missing due to COVID-19 (Excluded) [b]	8	9	6	13	4	1
	Missing due to reasons unrelated to COVID-19 [c]	6	2	5	5	4	5
	Difference From Placebo						
	Difference	29.11	20.78	21.85	12.75	0.16	
	95% CI [d]	(21.17, 37.91)	(13.65, 29.18)	(14.65, 30.23)	(6.69, 20.36)	(-4.05, 7.58)	
	p-value [d]	<0.000001	<0.000001	<0.000001	0.000154	0.936441	

a. Confidence Interval is calculated based on normal approximation.
b. Cases with missing data at Week 24 due to COVID-related reasons are excluded from n and N1.
c. Cases with missing data at Week 24 due to reasons unrelated to COVID-19 are considered as non-response.
d. Confidence Interval and p-value are calculated using Miettinen and Nurminen (MN) method.
N: Number of participants in FAS population. N1: Number of participants with valid data at Week 24 (non-response for missing due to reasons unrelated to COVID-19;
excludes missing due to COVID-19).
n (%): Number of participants with SALT ≤ 20 (percentage based on N1).
Difference and 95% confidence intervals are shown as percentage.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13JUL2021 (13:56) Source Data: adas Table Generation: 28JUL2021 (22:31)
(Database snapshot date : 12JUL2021) Output File: ./nda1_cdisc/B7981015/adas_s101
Table 14.2.1.1.1 Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

注）Table 3 脚注 d に 95% CI および p 値ともに MN 法を用いて解析したとあるが，実際には 95% CI は MN 法，p 値は FM 法を用いて解析した（B7981015 試験総括報告書 Errata）。

Figure 6. Correlation Between CFB-SALT and PGI-C Scores Study (FAS) (B7981015)



Source: Figure Ad.14.2.12 for Pfizer internal use only

2.1.1. 日本人集団

B7981015 試験には計 47 例の日本人が組み入れられた（リトレシチニブ 200/50 mg 群 8 例，50 mg 群 9 例，200/30 mg 群 8 例，30 mg 群 8 例，10 mg 群 5 例およびプラセボ群 9 例）（B7981015 試験 SCE Table 14.1.1.1.j）。このうち，2 例（200/50 mg 群および 10 mg 群の各 1 例）は有害事象により治験を中止し，45 例が治験を完了した（B7981015 試験 SCE Table 14.1.1.2.1.j， Table 14.1.1.2.2.j）。COVID-19 に関連する理由で中止した治験参加者はいなかった（B7981015 試験 SCE Table 14.1.1.2.3.j）。

人口統計学的特性は，47 例中 44 例（93.6%）が成人（18 歳以上）であり，30 例（63.8%）が女性であった（B7981015 試験 SCE Table 14.1.2.1.j）。ベースライン時の疾患特性は，AA 診断からの罹病期間の平均値（SD）は 6.8（7.27）年，現在の AA の罹病期間の平均値（SD）は 3.0（2.36）年であり（B7981015 試験 SCE Table 14.1.3.3.j），47 例中 38 例（80.9%）が AT または AU を罹患していた（B7981015 試験 SCE Table 14.1.3.5.j）。

第 24 週時の SALT≤20 達成割合は，リトレシチニブ 200/50 mg 群，50 mg 群，200/30 mg 群，および 30 mg 群で，それぞれ 25.0%，11.1%，50.0%，および 12.5%であり，プラセボ群と比較して数値的に高かった（B7981015 試験 SCE Table 14.2.1.1.1.j）。10 mg 群とプラセボ群の第 24 週時の SALT≤20 達成割合は 0%であった。第 24 週時の SALT≤10 達成割合も同様の結果であった（B7981015 試験 SCE Table 14.2.2.1.1.j）。なお，日本人集団では COVID-19 に関連する理由で第 24 週時の SALT スコアを欠測した治験参加者はいなかった。

2.2. B7931005 試験

B7931005 試験は，中等症から重症の AA 患者を対象としてリトレシチニブおよび brepocitinib を評価する前期第 2 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験であった。本治験は 24 週間の二重盲検プラセボ対照投与期，最長 48 週間の SBE 期および 24 週間の COE 期の 3 期で構成された。試験デザインの詳細は 1.1.2.3 項に示した。リトレシチニブの最初の 24 週間投与期の主要な結果を以下に示し，brepocitinib の結果，SBE 期および COE 期の結果は M2.7.6 に示した。

最初の 24 週間投与期では，プラセボ群（併合）に合計 47 例，リトレシチニブ群に 48 例が無作為割り付けされ，それぞれ 34 例（72.3%）および 45 例（93.8%）が投与を完了した（B7931005 試験総括報告書 Table 11）。最初の 24 週間投与期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った（B7931005 試験総括報告書 Table 18，Table 19）。

第 24 週時の SALT スコアのベースラインからの変化量（有効性の主要評価項目）におけるプラセボ群との差から，リトレシチニブ 200/50 mg 群では第 24 週時に統計的に有意な毛髪再生効果が認められた。第 24 週時のプラセボ群とリトレシチニブ群 200/50 mg との LSM の差は 31.14%［（95% CI：18.78%，43.50%），Hochberg 法で p 値<0.0001］であった（B7931005 試験総括報告書 Table 27）。プラセボ群の第 24 週時の SALT スコアのベースラインからの変化量の LSM は 1.41%（SE：4.49%）であり，無視できる程度であった。

事後的に解析した第 24 週時の SALT≤20 達成割合は，プラセボ群（0.0%）と比較してリトレシチニブ 200/50 mg 群（29.17%）で高かった（B7931005 試験 SCE Table PST.14.2.2.3.1）。第 24 週時の SALT≤10 達成割合も同様の結果であった（リトレシチニブ 200/50 mg 群：25.0%，プラセボ群：0.0%）（B7931005 試験 SCE Table PST.14.2.2.4.3）。

2.3. B7981032 試験

B7981032 試験は，成人および 12 歳以上の青少年 AA 患者を対象としてリトレシチニブを評価した第 3 相，非盲検，多施設共同，長期投与試験であり，現在実施中である。本試験では，先行する B7931005 試験または B7981015 試験の適格な治験参加者（先行試験から移行した治験参加者），ならびに新規の治験参加者（B7931005 試験または B7981015 試験に参加していない治験参加者）を組み入れることができた（1.1.2.2 項）。本申請資料には，中間解析結果として 2022 年 2 月 28 日（データカットオフ日）時点の有効性データを含めた。

データカットオフ時点で 1052 例が割り付けられ，1050 例が治験薬の投与を受けた（B7981032 試験中間報告書 Table 3）。B7981015 試験および B7931005 試験から移行した治験参加者は 603 例，新規の治験参加者は 449 例（うち 2 例は治験薬未投与）であり，データカットオフ時点までにそれぞれ 150 例（24.9%）および 97 例（21.6%）が治験を中止した（B7981032 試験中間報告書 Table 3，Table 4）。治験中止の主な理由は，効果不十分（60 例，5.7%），治験参加者の同意撤回（56 例，5.3%），および適格性基準を満たさなくなった（46 例，4.4%）であった。適格性基準を満たさずに治験を中止した治験参加者のほとんど（46 例中 42 例）は青少年であり，治験実施計画書の改訂第 4 版で青少年を対象とした治験薬投与継続基準（M2.7.6 B7981032 試験 付録）が新たに追加されたためであった。COVID-19 関連の理由により 10 例が治験を中止した。人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性は新規の治験参加者と移行した治験参加者

間でおおむね同様であったが，試験間の脱毛面積に関する適格性基準の違いから（Table 1），ベースライン時 AA の範囲は新規治験参加者よりも移行した治験参加者で広範であった（B7981032 試験中間報告書 Table 5，Table 14.1.3.1，Table 14.1.3.4.1）。

B7981015 試験および B7931005 試験から移行した治験参加者では，各試験の開始時を本試験のベースラインとした。データカットオフ時点で，本試験の第 24 ヵ月時および第 28 ヵ月時の評価時点に達した治験参加者は少なく（第 24 ヵ月時：1052 例中 77 例，第 28 ヵ月時：1052 例中 4 例），第 36 ヵ月時の評価時点に達した治験参加者はいなかった。

SALT≤10 達成割合は，新規治験参加者（リトレシチニブ 200/50 mg 群）および移行した治験参加者（50 mg 群）ともに経時的に増加し，第 18 ヵ月時の SALT≤10 達成割合は新規治験参加者で 59.2%（196 例中 116 例）および移行した治験参加者で 47.8%（136 例中 65 例）であった（B7981032 試験中間報告書 Table 6）。SALT≤20 達成割合も，新規治験参加者および移行した治験参加者ともに経時的に増加し，第 18 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は新規治験参加者で 69.4%（196 例中 136 例），移行した治験参加者で 58.1%（136 例中 79 例）であった（B7981032 試験中間報告書 Table 7）。

2.3.1. 日本人集団

B7981032 試験には計 76 例（新規の治験参加者 31 例および移行した治験参加者 45 例）の日本人が組み入れられた（B7981032 試験 SCE Table 14.1.1.1.j）。このうちデータカットオフ時点までに 4 例が治験を中止した。治験中止の理由は，治験参加者の同意撤回（新規の治験参加者および移行した治験参加者の各 1 例）および青少年を対象とした治験薬投与継続基準（M2.7.6 B7981032 試験 付録）を満たさなくなった（新規の治験参加者および移行した治験参加者の各 1 例）であった（B7981032 試験 SCE Table 14.1.1.2.2.j）。

人口統計学的特性は，76 例中 70 例（92.1%）が成人（18 歳以上）であり，47 例（61.8%）が女性であった（B7981032 試験 SCE Table 14.1.2.1.j）。ベースライン時の疾患特性は，AA 診断からの罹病期間の平均値（SD）は 9.5（8.90）年，現在の AA の罹病期間の平均値（SD）は 3.8（2.50）年であり（B7981032 試験 SCE Table 14.1.3.1.j），76 例中 51 例（67.1%）が AT または AU を罹患していた（B7981032 試験 SCE Table 14.1.3.4.1.j）。

第 18 ヵ月時の SALT≤10 達成割合は，新規治験参加者（リトレシチニブ 200/50 mg 群）で 38.1%（21 例中 8 例），移行した治験参加者（50 mg 群）で 45.8%（24 例中 11 例）であった（B7981032 試験 SCE Table 14.2.1.1.1.j）。第 18 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，新規治験参加者で 52.4%（21 例中 11 例），移行した治験参加者で 54.2%（24 例中 13 例）であった（B7981032 試験 SCE Table 14.2.1.1.3.j）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本臨床的有効性の概要を構成する B7981015 試験（検証試験），B7981032 試験および B7931005 試験では，検討したリトレシチニブの用法・用量（200/50 mg，50 mg，200/30 mg，30 mg および 10 mg），試験デザイン（プラセボ対照および投与中止／再投与），および事前に規定した評価項目の定義が試験間で異なることから（1.1.2 項），全試験の全治験参加者の有効性データを併合した解析は実施しなかった。

しかしながら，B7981015 試験，B7981032 試験の MDN 群（1.1.6.3.1 項），および B7931005 試験の 24 週間の二重盲検プラセボ対照投与期のデータなど，対象集団や試験デザインがおおむね同様な試験や投与群の間では，適宜結果を比較した。

全曝露コホートでは，B7981015 試験および B7981032 試験の同じ用法・用量の投与群を併合して解析し（200/50 mg 併合群と 50 mg 併合群），リトレシチニブの有効性の持続を評価した（1.1.6.3.1 項，Figure 4）。これらの併合群ではベースラインを再設定し（1.1.6.3.1.1 項），評価時点をリトレシチニブの初回投与開始からの累積月数で示した（Figure 5）。

本項では主に，リトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群の結果を検討した。投与群間の差や同じ用法・用量を用いた投与群間で一貫していない結果を解釈するために，一部の項では，人口統計学的特性および疾患特性，SALT≤20 達成，ならびに眉毛および睫毛の再生などの各投与群の詳細についても示した。

なお，B7981015 試験および B7981032 試験に組み入れられた日本人集団（全曝露コホート）の人口統計学的特性および疾患特性の結果は 3.1.1.1 項に，有効性の結果は 3.2.3 項に示した。日本人集団の長期投与の有効性は 5.6 項に示した。

3.1. 試験対象集団

ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性は，全曝露コホート（B7981015 試験および B7981032 試験）および B7931005 試験間で比較した。全曝露コホートのデータは，①B7981015 試験の各投与群および B7981032 試験の MDN 群，ならびに②200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群について示した。

全曝露コホートには，ベースライン時およびスクリーニング来院時に，頭部の脱毛面積が 50%以上（SALT スコアが 50 以上，AT および AU を含む）で，過去 6 ヵ月以内に硬毛の毛髪再生の徴候がない AA 患者のみを含めた（1.1.6.3.1 項）。各試験の対象集団は 1.1 項に示し，各試験の適格性基準の要約は Table 1 に示した。

3.1.1. 全曝露コホートの人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性

人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性は，年齢および人種を除いて，全曝露コホートの各投与群と B7931005 試験のリトレシチニブ群で同様であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.1.1，B7931005 試験総括報告書 Table REV.14.1.2.1）。

全曝露コホートおよび B7931005 試験のリトレシチニブ群ともに，治験参加者の多くは女性であった。ベースライン時の SALT スコアの中央値は 98 超であり，大部分の治験参加者ではベースライン時に頭部の毛髪がほとんどなかった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.1.1，B7931005 試験総括報告書 Table REV.14.1.2.1）。両集団のベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性の違いを以下に示した。

<u>年齢</u>

- 全曝露コホートを構成する B7981015 試験および B7981032 試験は青少年（12 歳以上 18 歳未満）および成人（18 歳以上）を対象としたのに対し，B7931005 試験は成人（18 歳以上）のみを対象とした。全曝露コホートの青少年の年齢の平均値（SD）は 14.8（1.62）歳であっ

た。成人の年齢の平均値（SD）は，全曝露コホートで 36.7（12.75）歳，B7931005 試験のリトレシチニブ群で 36.9（12.62）歳であり，両集団で同様であった。最高年齢は，65 歳（全曝露コホートおよび B7931005 試験の 200/30 mg 群）～73 歳（全曝露コホートの 30 mg 群）の範囲であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.2.1，B7931005 試験総括報告書 Table REV.14.1.2.1）。

人種

- 全曝露コホートおよび B7931005 試験ともに大部分の治験参加者は白人であったが，アジア人の割合は全曝露コホート（24.3%）で B7931005 試験のリトレシチニブ群（6.3%）より高かった。いずれの試験でも黒人は少なかった（全曝露コホートで 3.5%；M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.1.1，B7931005 試験総括報告書 Table REV.14.1.2.1）。

全曝露コホートの併合群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，M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.1.2 に示した。

人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性は，年齢別（3.3.2.1 項），AA 重症度別（3.3.3.1 項），性別（3.3.4.1 項）および人種別（3.3.5.1 項）の部分集団でも示した。

3.1.1.1. 日本人集団

全曝露コホート（B7981015 試験および B7981032 試験）に日本人は合計 68 例含まれた。全曝露コホート期間中（1.1.6.3.1 項）に，68 例中 5 例（有害事象：1 例，治験参加者の同意撤回：2 例，青少年を対象とした治験薬投与継続基準を満たさなくなった：2 例）が治験を中止した（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.1.2.1.1.j）。年齢の範囲は 13 歳～56 歳であり，6 例は青少年（12 歳以上 18 歳未満）であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC. 14.1.2.2.1.1.j）。治験参加者の過半数（68 例中 42 例）は女性であった。ベースライン時の SALT スコアの中央値は 100 であり，70.6%（68 例中 48 例）が AT/AU を罹患していた。ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性は，AA 重症度が日本人集団でより重度であったことを除き，全体集団と同様であった。

日本人治験参加者 68 例のうち 52 例が併合群（200/50 mg 併合群 37 例，50 mg 併合群 15 例）に含まれ，全曝露コホート期間中に 5 例（200/50 mg 併合群 4 例，50 mg 併合群 1 例）が前述の理由により治験を中止した（M5.3.5.3 SCE Table AEC. 14.1.1.2.1.2.j）。ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性は両併合群間でおおむね同様であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.1.2.j）。

日本人集団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 M5.3.5.3 SCE Table AEC. 14.1.2.2.1.1.j（各投与群）および Table AEC. 14.1.2.2.1.2.j（併合群）に示した。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1. 頭部の毛髪再生に対するリトレシチニブの有効性（全曝露コホートおよび B7931005 試験）

3.2.1.1. 第 6 ヵ月時および第 12 ヵ月時の SALT≤20 達成

B7981015 試験（検証試験）では，リトレシチニブの 6 ヵ月投与により，リトレシチニブ 200/50 mg 群，50 mg 群，200/30 mg 群および 30 mg 群で，プラセボ群と比較して SALT≤20 達成

割合に基づく統計的に有意な頭部の毛髪再生が認められた（2.1 項）。第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，導入投与なしより導入投与ありの投与群で高かったが，第 12 ヵ月時にはこの差は明らかでなくなった（B7981015 試験 SCE Table 14.2.1.5，M2.7.6）。

全曝露コホートおよび B7931005 試験でも，B7981015 試験（検証試験）と同様の結果が得られた。リトレシチニブ 50 mg は，導入投与の有無に関わらず，第 6 ヵ月時および第 12 ヵ月時に頭部の毛髪再生に対して効果を示した（Figure 7，Figure 8）。

なお，全曝露コホートの第 12 ヵ月時以降の SALT≤20 達成割合の結果は 5 項に示した。

第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成：全曝露コホートおよび B7931005 試験

各投与群

第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，全曝露コホートの 200/50 mg 群 3 群（A 群，F 群，MDN 群）および B7931005 試験の 200/50 mg 群で同様であった（Figure 7）。また，全曝露コホートのリトレシチニブ 50 mg 群 2 群（C 群，G 群）でも同様であった。

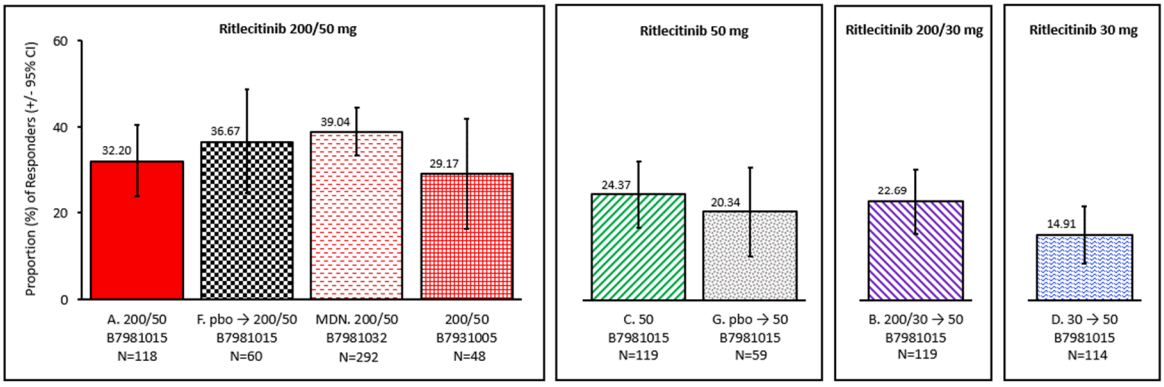
第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，導入投与の有無に関わらず，全曝露コホートのリトレシチニブ 50 mg 群で 30 mg 群よりおおむね高かった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.2.1，B7931005 試験 SCE Table PST.14.2.2.3.3）。

併合群

同じ用法・用量を用いた個々の投与群で一貫した結果が得られたことから，B7981015 試験および B7981032 試験の 200/50 mg 群および 50 mg 群を併合して解析した。

- 全曝露コホートの 200/50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は 37.02%（470 例中 174 例）であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.2.2）。
- 全曝露コホートの 50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は 23.03%（178 例中 41 例）であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.2.2）。

Figure 7. Response based on SALT ≤20 Response at Month 6 of Treatment Across Studies (Individual Treatment Groups, All Exposure Cohort and B7931005)



Sources: M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.3.1, B7931005 試験 SCE Table PST.14.2.2.3.3
All-Exposure Cohort includes all participants who received ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of ritlecitinib. B7931005 includes participants who received ritlecitinib.
Month 6 of treatment with ritlecitinib corresponds to the Week 24 visit for Study B7931005. In Study B7981015 this corresponds to the Week 24 visit for Groups A, B and C, and to the Week 48 visit for Groups F and G. For the MDN group this corresponds to the Month 6 visit.
N=number of participants with non-missing SALT scores at Month 6 for the AEC (except for the 1005 study, where N=number in FAS).

第 12 ヵ月時の SALT≤20 達成：全曝露コホートの各投与群および併合群

各投与群

全曝露コホートの各投与群の SALT≤20 達成割合は，いずれの投与群でも第 6 ヵ月時から第 12 ヵ月時の間に増加した（Figure 8，M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.3.1）。SALT≤20 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 群で 30 mg 群より高く維持された。

併合群

全曝露コホートの 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群の第 12 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，B7981015 試験（検証試験）の結果と同様であった。第 6 ヵ月時にみられた導入投与による早期の効果は第 12 ヵ月時には明らかでなくなった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.3.2，B7981015 試験総括報告書 11.1.2.2 項）。

全曝露コホートの第 12 ヵ月時の SALT≤20 達成割合を併合群（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.3.2）および各投与群（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.3.1）ごとに以下に示した。

200/50 mg 群

- 200/50 mg 併合群：52.19%（433 例中 226 例）

各投与群（Figure 8，左図）

- 200/50 mg 群：44.74%（114 例中 51 例）

- pbo→200/50 mg 群：48.21%（56 例中 27 例）
- MDN 群：56.27%（263 例中 148 例）

<u>50 mg 群</u>

- 50 mg 併合群：45.12%（164 例中 74 例）

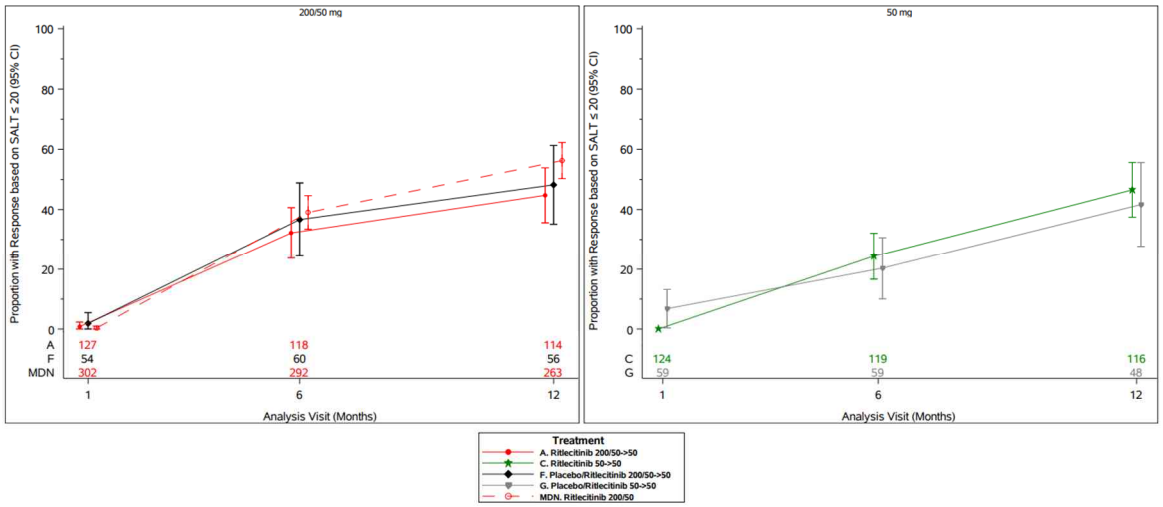
各投与群（Figure 8，右図）

- 50 mg 群：46.55%（116 例中 54 例）
- pbo→50 mg 群：41.67%（48 例中 20 例）

<u>200/30 mg 群および 30 mg 群</u>

- 200/30 mg 群：37.50%（112 例中 42 例）
- 30 mg 群：35.51%（107 例中 38 例）

Figure 8. SALT ≤20 at Month 1, Month 6, and Month 12 of Treatment with Ritlecitinib (Individual Treatment Groups, All Exposure Cohort)



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.
Confidence Interval is calculated based on normal approximation.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adas Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:10) Table Generation: 13APR2022 (22:57)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adas_f301_aec20

Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.1.3.5

3.2.1.2. SALT≤20 達成までの期間（併合群）

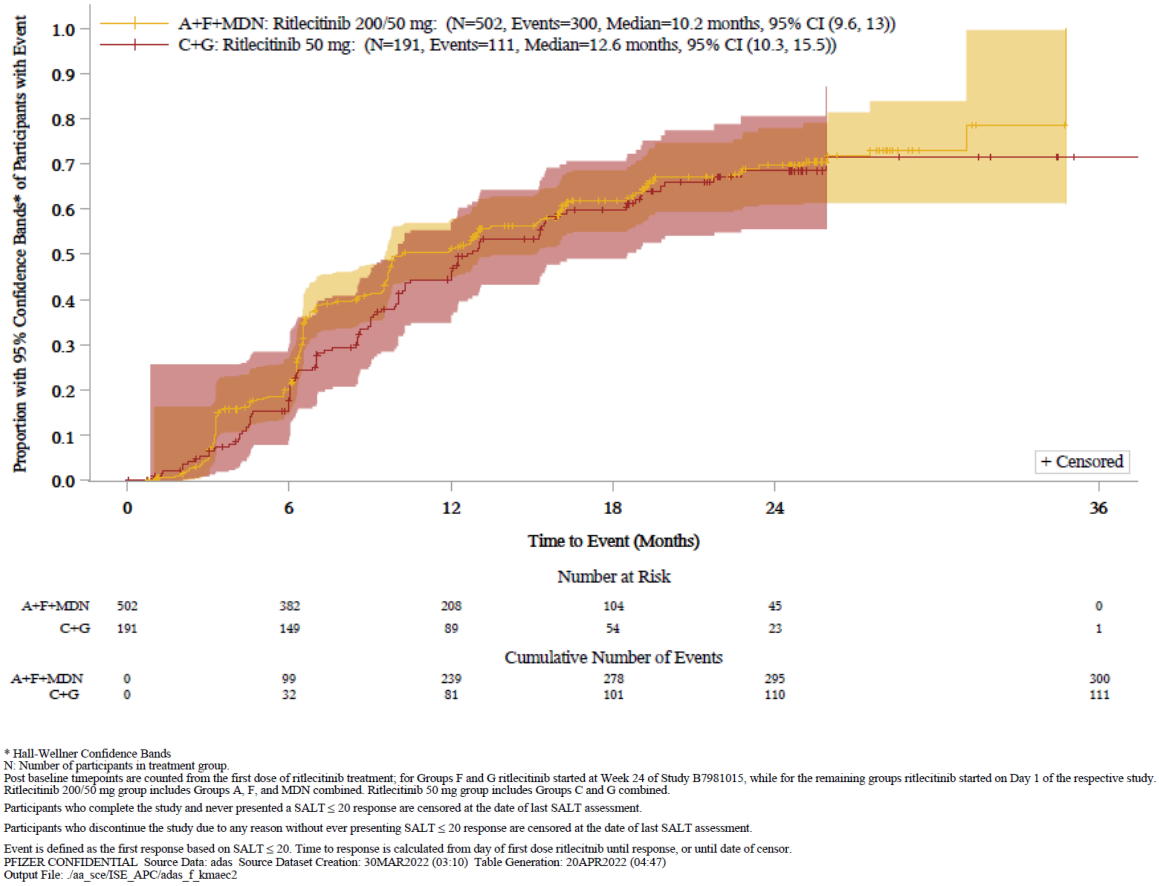
最初の SALT≤20 達成までの期間の解析から，SALT≤20 達成までの期間の中央値は 200/50 mg 併合群で 50 mg 併合群より短かった。しかしながら，SALT≤20 達成の累積割合は，リトレシチニブ投与開始の約 12 ヵ月後から両併合群で同様になり，24 ヵ月まで持続することが示された（Figure 9）。

- 最初の SALT≤20 達成までの期間の中央値（95% CI）は，200/50 mg 併合群で 10.2（9.6, 13）ヵ月，50 mg 併合群で 12.6（10.3，15.5）ヵ月であった。
- 200/50 mg 併合群と 50 mg 併合群の Kaplan-Meier 曲線から，リトレシチニブ 50 mg の継続投与により，両併合群の SALT≤20 達成割合は第 12 ヵ月時以降に同程度になることが示された。
- Kaplan-Meier 曲線の全体の期間を通した SALT≤20 達成の全体の累積割合は，両併合群で同様であり，いずれの併合群でも 50%を超えていた。
    - 第 36 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，リトレシチニブ 50 mg 併合群で 58.1%（191 例中 111 例），リトレシチニブ 200/50 mg 併合群で 59.76%（502 例中 300 例）であった。

最初の SALT≤20 達成までの期間の解析結果は，各評価時点の SALT≤20 達成割合とおおむね同様であった（Figure 40）。

全曝露コホートの各投与群の結果は M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.1.1.1 に示した。

Figure 9. Kaplan-Meier Plot of Time to Event of First SALT ≤20 Response at Any Time during Treatment with Ritlecitinib (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)



* Hall-Wellner Confidence Bands
N: Number of participants in treatment group.
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.

Participants who complete the study and never presented a SALT ≤ 20 response are censored at the date of last SALT assessment.

Participants who discontinue the study due to any reason without ever presenting SALT ≤ 20 response are censored at the date of last SALT assessment.

Event is defined as the first response based on SALT ≤ 20. Time to response is calculated from day of first dose ritlecitnib until response, or until date of censor.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adas Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:10) Table Generation: 20APR2022 (04:47)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adas_f_kmaec2

Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.1.1.2

3.2.1.3. 第 6 ヵ月時レスポンダーにおける効果の持続（併合群）

1 年間の投与による効果の持続を評価するため，第 6 ヵ月時に SALT≤20 を達成したレスポンダーのうち，第 12 ヵ月時の SALT スコアを有する治験参加者を対象に，有効性解析を実施した。

第 6 ヵ月時に SALT≤20 を達成したレスポンダー（併合群）の 90%超で，リトレシチニブ投与をさらに 6 ヵ月継続した第 12 ヵ月時にも効果が持続していたことが示された。

- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群では，第 12 ヵ月時の SALT スコアを有する第 6 ヵ月時レスポンダーの 94.05%（168 例中 158 例）で第 12 ヵ月時も効果が持続していた。第 6 ヵ月時レスポンダーのうち 6 例は，第 12 ヵ月時データを欠測しており本解析から除外された。いずれの欠測例も第 12 ヵ月時の規定来院を迎えた治験参加者であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.2.1.2）。

- リトレシチニブ 50 mg 併合群では，第 12 ヵ月時の SALT スコアを有する第 6 ヵ月時レスポンダーの 92.11%（38 例中 35 例）で第 12 ヵ月時も効果が持続していた。第 6 ヵ月時レスポンダーのうち 3 例は第 12 ヵ月時データを欠測しており本解析から除外された。いずれの欠測例も第 12 ヵ月時の規定来院を迎えた治験参加者であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.2.1.2）。

全曝露コホートの各投与群の結果は M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.2.1.1 に示した。

3.2.1.4. 第 6 ヵ月時ノンレスポンダーにおける第 12 ヵ月時の遅発効果（併合群）

1 年間の投与による効果を評価するため，第 6 ヵ月時に SALT≤20 を達成しなかったノンレスポンダーのうち，第 12 ヵ月時の SALT スコアを有する治験参加者を対象に，有効性解析を実施した。

本解析の結果から，第 6 ヵ月時に SALT≤20 を達成しなかったノンレスポンダー（併合群）の 25%超で，リトレシチニブ投与をさらに 6 ヵ月間継続した第 12 ヵ月時に SALT≤20 を達成したことが示された（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.4.2）。

- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群では，第 12 ヵ月時の SALT スコアを有する第 6 ヵ月時ノンレスポンダーの 26.07%（257 例中 67 例）が第 12 ヵ月時に SALT≤20 を達成した。第 6 ヵ月時ノンレスポンダーのうち 39 例は第 12 ヵ月時データを欠測しており本解析から除外された。いずれの欠測例も第 12 ヵ月時の規定来院を迎えた治験参加者であった。

- リトレシチニブ 50 mg 併合群では，第 12 ヵ月時の SALT スコアを有する第 6 ヵ月時ノンレスポンダーの 31.45%（124 例中 39 例）が第 12 ヵ月時に SALT≤20 を達成した。第 6 ヵ月時ノンレスポンダーのうち 13 例は第 12 ヵ月時データを欠測しており本解析から除外された。いずれの欠測例も第 12 ヵ月時の規定来院を迎えた治験参加者であった。

全曝露コホートの各投与群の結果は M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.4.1 に示した。

3.2.2. 眉毛および睫毛に対する有効性（全曝露コホートおよび B7931005 試験）

ベースライン時に眉毛（EBA）または睫毛（ELA）の脱毛を伴った治験参加者に対するリトレシチニブの効果は，全曝露コホートおよび B7931005 試験でも，B7981015 試験（検証試験）と同様であった（B7981015 試験総括報告書 11.1.2.6 項，11.1.2.7 項，M2.7.6）。

- リトレシチニブ 200/50 mg 群，50 mg 群，200/30 mg 群および 30 mg 群では，第 6 ヵ月時および第 12 ヵ月時に臨床的に意味のある眉毛および睫毛の再生（EBA または ELA スコアの 2 段階以上の改善または正常スコアを達成した治験参加者の割合に基づく）が認められた。

- リトレシチニブ 50 mg 併合群および 200/50 mg 併合群では，第 6 ヵ月時に SALT≤20 を達成しなかったノンレスポンダーの 20%超で，第 6 ヵ月時に臨床的に意味のある眉毛または睫毛の再生が認められた。

全曝露コホートの併合群および各投与群，ならびに B7931005 試験のリトレシチニブ群（事後的な解析）の結果を以下に示した。

3.2.2.1. 第 6 ヵ月時および第 12 ヵ月時の EBA および ELA のベースラインからの改善

リトレシチニブ投与により第 6 ヵ月時に臨床的に意味のある眉毛および睫毛の再生（ベースライン時 EBA または ELA スコアが異常を示した治験参加者における，EBA または ELA スコアの 2 段階以上の改善または正常スコアの達成）が認められ，その改善割合は第 12 ヵ月まで継続的に増加した。

ベースライン時 EBA または ELA スコアが異常を示した治験参加者

200/30 mg 群および 30 mg 群：ベースライン時に EBA および ELA スコアの異常を示した治験参加者の割合は，全曝露コホートのリトレシチニブ 200/30 mg 群でそれぞれ 83.7%（129 例中 108 例）および 73.6%（129 例中 95 例），リトレシチニブ 30 mg 群でそれぞれ 84.8%（132 例中 112 例）および 77.3%（132 例中 102 例）であり，投与群間で同様であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.1.1）。

B7931005 試験のリトレシチニブ群：ベースライン時に EBA および ELA スコアの異常を示した治験参加者の割合はそれぞれ 85.4%（48 例中 41 例）および 77.1%（48 例中 37 例）であった（B7931005 試験 SCE Table PST.14.2.4.4.1）。

200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群：ベースライン時に EBA および ELA スコアの異常を示した治験参加者の割合は，リトレシチニブ 200/50 mg 併合群でそれぞれ 83.7%（502 例中 420 例）および 77.1%（502 例中 387 例），リトレシチニブ 50 mg 併合群ではそれぞれ 80.6%（191 例中 154 例）および 72.8%（191 例中 139 例）であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.1.1）。

第 6 ヵ月時の各投与群

第 6 ヵ月時の EBA および ELA スコアの改善割合は，全曝露コホートの個々のリトレシチニブ 200/50 mg 群および 50 mg 群の間では同様であったが，B7931005 試験のリトレシチニブ 200/50 mg 群の改善割合は全曝露コホートより低かった（Figure 10，Figure 11）。リトレシチニブ 200/30 mg 群および 30 mg 群の EBA および ELA スコアの改善割合は，導入投与の有無に関わらず，リトレシチニブ 50 mg 群より低かった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.3.1.1，Table AEC.14.2.4.4.1.1，B7931005 試験 SCE Table PST.14.2.4.4.1，Table PST.14.2.5.4.1）。

第 6 ヵ月時の併合群

同じ用法・用量を用いた個々の投与群で一貫した結果が得られたことから，B7981015 試験および B7981032 試験の 200/50 mg 群および 50 mg 群を併合して解析した。

- 200/50 mg 併合群の EBA および ELA の改善達成の割合はそれぞれ 34.61%（393 例中 136 例）および 33.43%（362 例中 121 例）であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.3.2.1，Table AEC.14.2.4.4.2.1）。

- 50 mg 併合群の EBA および ELA の改善達成の割合はそれぞれ 31.25%（144 例中 45 例）および 32.31%（130 例中 42 例）であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.3.2.1，Table AEC.14.2.4.4.2.1）。

第 12 ヵ月時の各投与群および併合群

全曝露コホートの各投与群の EBA および ELA 改善割合は第 12 ヵ月時まで継続的に増加した。全般的に，改善割合はリトレシチニブ 200/50 mg 群および 50 mg 群で 30 mg 群より高かった（M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.4.3.1.2，Figure AEC.14.2.4.4.1.2）。

第 12 ヵ月時の EBA または ELA 改善割合を以下に示した（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.3.1.1, Table AEC.14.2.4.4.1.1）。

200/50 mg 群：

- 200/50 mg 群：49.46%（EBA）および 44.71%（ELA）
- pbo→200/50 mg 群：51.02%（EBA）および 55.32%（ELA）
- MDN 群：51.63%（EBA）および 52.04%（ELA）

50 mg 群：

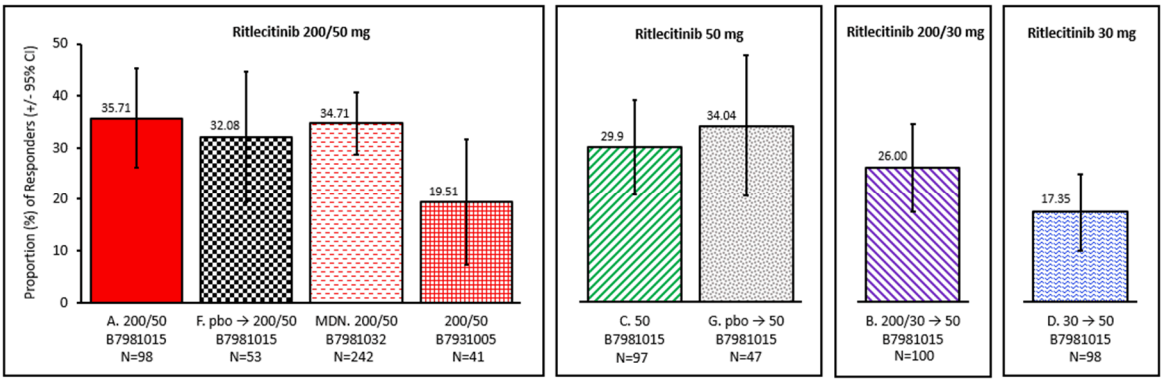
- 50 mg 群：46.81%（EBA）および 43.37%（ELA）
- pbo→50 mg 群：54.05%（EBA）および 50.00%（ELA）

200/30 mg 群および 30 mg 群：

- 200/30 mg 群：36.26%（EBA）および 31.71%（ELA）
- 30 mg 群：38.46%（EBA）および 34.94%（ELA）

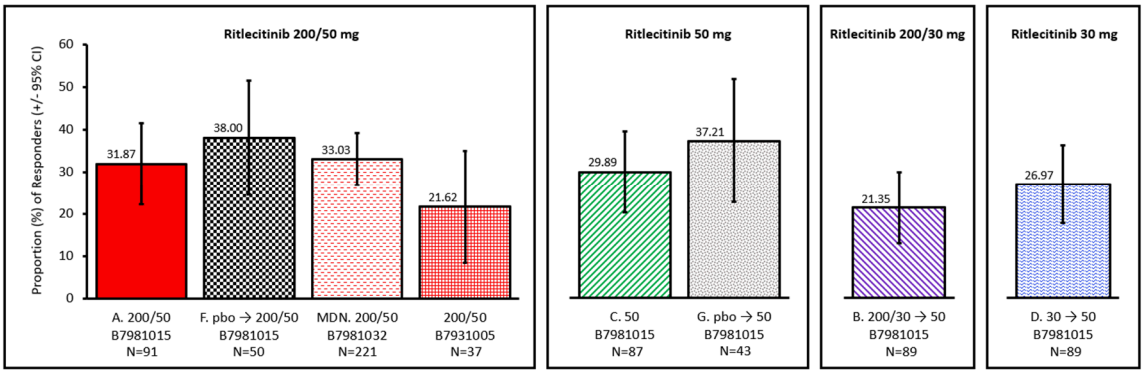
全曝露コホートのリトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群の結果は同様であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.3.2.1，Table AEC.14.2.4.4.2.1）。

Figure 10. EBA Response (≥2-Grade Improvement or a Normal EBA Score) at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib (Among Participants With Abnormal EBA at Baseline) (Individual Treatment Groups, All Exposure Cohort and B7931005)



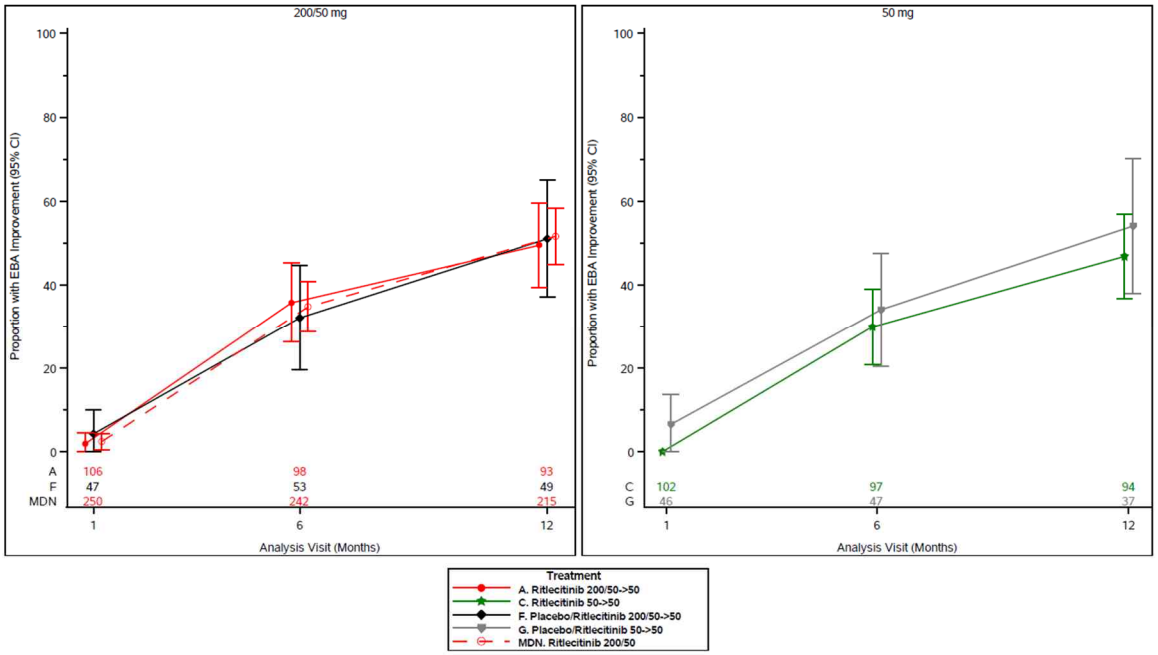
Source: M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.3.1.1, B7931005 試験 SCE Table PST.14.2.5.4.1
All-Exposure Cohort includes all participants who received ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of ritlecitinib. B7931005 includes participants who received ritlecitinib.
Abnormal = EBA score < 3
Month 6 of treatment with ritlecitinib corresponds to the Week 24 visit for Study B7931005. In Study B7981015 this corresponds to the Week 24 visit for Groups A, B and C, and to the Week 48 visit for Groups F and G. For the MDN group this corresponds to the Month 6 visit.
N=number of participants with non-missing SALT scores at Month 6 for the AEC (except for the 1005 study, where N=number in FAS).

Figure 11. ELA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal ELA Score) at Month 6 of Treatment with Ritlecitinib (Among Participants With Abnormal ELA at Baseline) (Individual Treatment Groups, All Exposure Cohort and B7931005)



Source: M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.4.1.1, B7931005 試験 SCE Table PST.14.2.4.4.1
All-Exposure Cohort includes all participants who received ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of ritlecitinib. B7931005 includes participants who received ritlecitinib.
Abnormal = ELA score < 3
Month 6 of treatment with ritlecitinib corresponds to the Week 24 visit for Study B7931005. In Study B7981015 this corresponds to the Week 24 visit for Groups A, B and C, and to the Week 48 visit for Groups F and G. For the MDN group this corresponds to the Month 6 visit.
N=number of participants with non-missing SALT scores at Month 6 for the AEC (except for the 1005 study, where N=number in FAS).

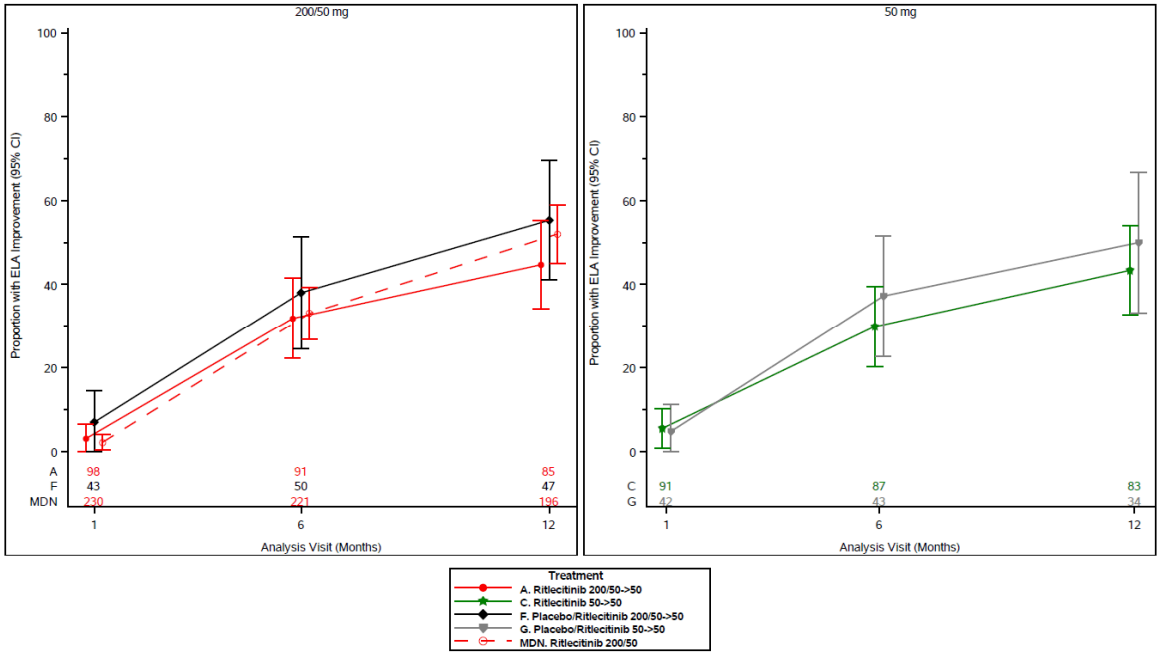
Figure 12. EBA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal EBA Score) at Month 1, Month 6, and Month 12 of Treatment With Ritlecitinib (Among Participants With Abnormal EBA at Baseline) (Individual Treatment Groups, All Exposure Cohort)



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.
Abnormal = EBA score < 3.
Confidence Interval is calculated based on normal approximation.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adey Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:43) Table Generation: 14APR2022 (01:54)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adey_f301_aec20

Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.4.3.2.3

Figure 13. ELA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal ELA Score) at Month 1, Month 6, and Month 12 of Treatment With Ritlecitinib (Among Participants With Abnormal ELA at Baseline) (Individual Treatment Groups, All Exposure Cohort)



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.
Abnormal = ELA score < 3.
Confidence Interval is calculated based on normal approximation.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adel Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:43) Table Generation: 14APR2022 (01:57)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adel_f301_aec20

Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.4.4.2.3

3.2.2.2. 第 6 ヵ月時ノンレスポンダーにおける同時点での眉毛および睫毛の再生（併合群）

第 6 ヵ月時ノンレスポンダー（SALT≤20 未達成）における同時点（第 6 ヵ月時）の眉毛または睫毛の再生を評価するため，第 6 ヵ月時ノンレスポンダーを対象に EBA および ELA スコアを解析した。本解析のノンレスポンダーは，ベースライン時に EBA または ELA スコアが異常を示し，かつ第 6 ヵ月時に SALT≤20 を達成しなかった治験参加者とした。

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 併合群では，第 6 ヵ月時ノンレスポンダーの 20%超で第 6 ヵ月時に眉毛（EBA）または睫毛（ELA）の再生が認められた（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.1.2，Table AEC.14.2.4.2.2）。

- EBA：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 24.72%（271 例中 67 例）およびリトレシチニブ 50 mg 併合群の 24.58%（118 例中 29 例）で，第 6 ヵ月時に臨床的に意味のある眉毛の再生が認められた（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.1.2）。

- ELA：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 25.00%（252 例中 63 例）およびリトレシチニブ 50 mg 併合群の 21.70%（106 例中 23 例）で，第 6 ヵ月時に臨床的に意味のある睫毛の再生が認められた（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.2.2）。

全曝露コホートの個々の投与群の結果は M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.1.1 および Table AEC.14.2.4.2.1 に示した。

3.2.3. 日本人集団

全曝露コホート（B7981015 試験および B7981032 試験）の日本人集団の第 6 ヵ月時および第 12 ヵ月時の有効性の結果を以下に示した。

第 6 ヵ月時および第 12 ヵ月時の SALT≤20 達成

第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，リトレシチニブ 200/50 mg 併合群およびリトレシチニブ 50 mg 併合群でそれぞれ 27.78%（36 例中 10 例）および 20.00%（15 例中 3 例）であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.2.2.j）。

第 12 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，リトレシチニブ 200/50 mg 併合群およびリトレシチニブ 50 mg 併合群でそれぞれ 33.33%（36 例中 12 例）および 73.33%（15 例中 11 例）であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.3.2.j）。

日本人集団の個々の投与群の結果は M5.3.5.3 SCE Table AEC. 14.2.1.2.1.j および Table AEC.14.2.1.3.1.j に示した。

第 6 ヵ月時レスポンダーにおける効果の持続

リトレシチニブ 200/50 mg 併合群では，第 12 ヵ月時の SALT スコアを有する第 6 ヵ月時レスポンダーの全例（10 例中 10 例）で第 12 ヵ月時も効果が持続していた。第 6 ヵ月時レスポンダーで第 12 ヵ月時のデータが欠測していた治験参加者は認められなかった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.2.1.2.j）。

リトレシチニブ 50 mg 併合群では，第 12 ヵ月時の SALT スコアを有する第 6 ヵ月時レスポンダーの全例（3 例中 3 例）で第 12 ヵ月時も効果が持続していた。第 6 ヵ月時レスポンダーで第 12 ヵ月時のデータが欠測していた治験参加者は認められなかった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.2.1.2.j）。

日本人集団の個々の投与群の結果は M5.3.5.3 SCE Table AEC. 14.2.2.1.1.j に示した。

第 6 ヵ月時ノンレスポンダーにおける第 12 ヵ月時の効果

リトレシチニブ 200/50 mg 併合群では，第 12 ヵ月時の SALT スコアを有する第 6 ヵ月時ノンレスポンダーの 7.69%（26 例中 2 例）が第 12 ヵ月時に SALT≤20 を達成した。第 6 ヵ月時ノンレスポンダーで第 12 ヵ月時のデータが欠測していた治験参加者は認められなかった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.4.2.j）。

リトレシチニブ 50 mg 併合群では，第 12 ヵ月時の SALT スコアを有する第 6 ヵ月時ノンレスポンダーの 66.67%（12 例中 8 例）が第 12 ヵ月時に SALT≤20 を達成した。第 6 ヵ月時ノンレスポンダーで第 12 ヵ月時のデータが欠測していた治験参加者は認められなかった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.4.2.j）。

日本人集団の個々の投与群の結果は M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.4.1.j に示した。

EBA および ELA のベースラインからの改善

全曝露コホートの日本人集団でベースライン時に EBA および ELA スコアが異常を示した治験参加者の割合は，リトレシチニブ 200/50 mg 併合群でそれぞれ 94.6%（37 例中 35 例）および 89.2%（37 例中 33 例），リトレシチニブ 50 mg 併合群でそれぞれ 93.3%（15 例中 14 例）および 93.3%（15 例中 14 例）であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.1.2.j）。

第 6 ヵ月時の EBA および ELA 改善割合は，200/50 mg 併合群でそれぞれ 47.06%（34 例中 16 例）および 50.00%（32 例中 16 例），50 mg 併合群でそれぞれ 64.29%（14 例中 9 例）および 64.29%（14 例中 9 例）であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.3.2.1.j, Table AEC.14.2.4.4.2.1.j）。

第 12 ヵ月時の EBA および ELA 改善割合は，200/50 mg 併合群でそれぞれ 64.71%（34 例中 22 例）および 62.50%（32 例中 20 例），50 mg 併合群でそれぞれ 100.00%（14 例中 14 例）および 78.57%（14 例中 11 例）であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.3.2.1.j, Table AEC.14.2.4.4.2.1.j）。

日本人集団の個々の投与群の結果は M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.3.1.1.j（EBA）および Table AEC.14.2.4.4.1.1.j（ELA）に示した。

第 6 ヵ月時ノンレスポンダーにおける同時点での EBA および ELA 改善

第 6 ヵ月時ノンレスポンダーにおける同時点での EBA および ELA 改善割合は，200/50 mg 併合群でそれぞれ 48.00%（25 例中 12 例）および 41.67%（24 例中 10 例），50 mg 併合群でそれぞれ 63.64%（11 例中 7 例）および 54.55%（11 例中 6 例）であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.1.2.j，Table AEC.14.2.4.2.2.j）。

日本人集団の個々の投与群の結果は M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.1.1.j（EBA）および Table AEC.14.2.4.2.1.j（ELA）に示した。

3.3. 部分集団における結果の比較

要約

- 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。
    - SALT≤20 達成割合はすべての部分集団でおおむね同様であり，ほとんどの部分集団で第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合の 95%CI は 0 を含まなかった。

- ベースライン時に眉毛または睫毛の脱毛を伴った AA 治験参加者では，リトレシチニブ投与により臨床的に意味のある眉毛および睫毛の再生（EBA または ELA スコアの 2 段階以上の改善または正常スコアを達成）が，いずれの部分集団でもおおむね同様に認められた。

- 青少年（12～17 歳）および成人ともに，リトレシチニブ 200/50 mg および 50 mg の臨床的に意味のある有効性が示された。

- AT/AU の罹患に関わらず臨床的に意味のある改善が認められたが，改善の程度は AT/AU 治験参加者で非 AT/AU 治験参加者より小さかった。

- 部分集団で示された有効性の数値的な違いは，主として曝露（体重に応じた曝露量）または AT/AU 治験参加者の割合の組み合わせによるものと考えられる（4.1.2.1 項）。

3.3.1. 部分集団別の有効性の結果（全曝露コホート）

全曝露コホートの第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合について，様々な背景因子［年齢（青少年，成人），BMI，体重，性別（男性，女性），人種，地域，頭部の脱毛の程度による AA の重症度（AT/AU 罹患の有無），AA 診断からの罹病期間，現在の AA の罹病期間，および AA 薬物療法歴の有無］別に部分集団解析を実施した。部分集団解析は，リトレシチニブの各投与群に加えて，200/50 mg 併合群（Figure 14）および 50 mg 併合群（Figure 15）に対しても実施した。

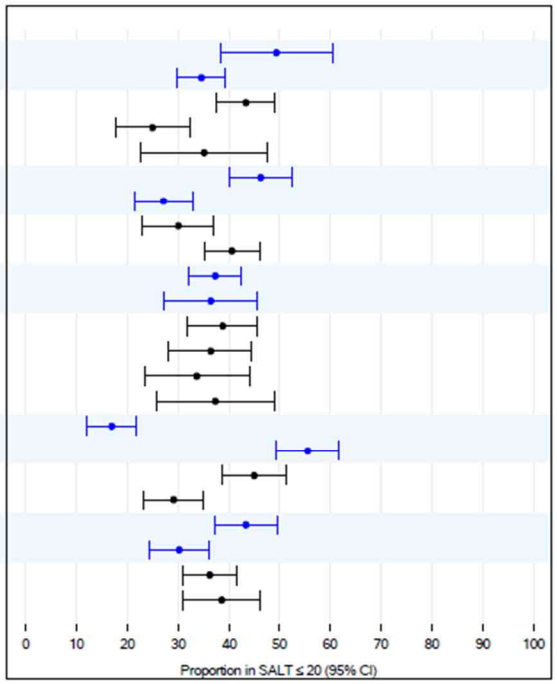
全曝露コホートの第 6 ヵ月時の EBA および ELA 改善割合についても，ベースライン時に EBA または ELA スコアが異常を示した（脱毛を伴った）治験参加者を対象に部分集団解析を実施した。

また，第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成，EBA および ELA 改善に加えて，経時的な SALT≤20 達成および SALT スコアのベースラインからの変化量の平均値の変化を，年齢別（青少年，成人），AA の重症度（AT/AU 罹患の有無）別，性別（男性，女性）および人種別で検討した。これら部分集団の解析結果では，各部分集団におけるリトレシチニブ 200/50 mg および 50 mg 投与により SALT≤20 達成割合および SALT スコア（絶対値）のベースラインからの変化量の平均値の経時的な改善が示された。

Figure 14. SALT ≤20 Response at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib 200/50 mg by Subgroups - Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)

Treatment Group: A+F+MDN: Ritlecitinib 200/50 mg

Subgroup	n/N (%)	95% CI
Age 12-17	39/79 (49.4)	(38.34, 60.39)
Age >=18	135/391 (34.5)	(29.81, 39.24)
BMI < 25	120/277 (43.3)	(37.49, 49.16)
BMI 25 - < 30	34/136 (25.0)	(17.72, 32.28)
BMI >= 30	20/57 (35.1)	(22.70, 47.48)
Weight < median (67.8 kg)	112/242 (46.3)	(40.00, 52.56)
Weight >= median (67.8 kg)	62/228 (27.2)	(21.42, 32.97)
Gender Male	48/160 (30.0)	(22.90, 37.10)
Gender Female	126/310 (40.6)	(35.18, 46.11)
Race WHITE	124/332 (37.3)	(32.15, 42.55)
Race ASIAN	39/107 (36.4)	(27.33, 45.57)
Region North America	74/191 (38.7)	(31.83, 45.65)
Region Europe	48/132 (36.4)	(28.16, 44.57)
Region Asia	27/80 (33.8)	(23.39, 44.11)
Region Rest of World	25/67 (37.3)	(25.73, 48.89)
AT/AU	38/225 (16.9)	(11.99, 21.78)
Non-AT/AU	136/245 (55.5)	(49.29, 61.73)
AA Duration Since Disease Diagnosis < median (6.9 years)	106/236 (44.9)	(38.57, 51.26)
AA Duration Since Disease Diagnosis >= median (6.9 years)	68/234 (29.1)	(23.24, 34.88)
Duration of Current AA Episode < median (2.5 years)	105/242 (43.4)	(37.14, 49.63)
Duration of Current AA Episode >= median (2.5 years)	69/228 (30.3)	(24.30, 36.23)
Prior Pharmacological Treatment of AA Yes	113/312 (36.2)	(30.88, 41.55)
Prior Pharmacological Treatment of AA No	61/158 (38.6)	(31.02, 46.20)



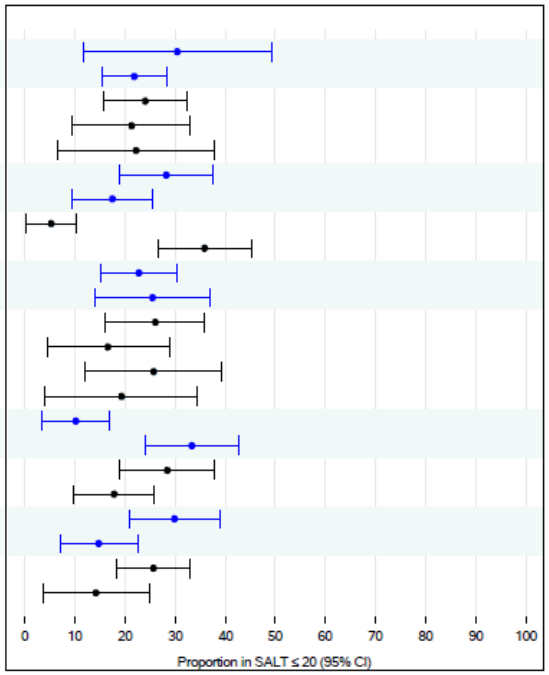
All-Exposure Cohort includes all participants who received Ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of Ritlecitinib.
n: Number of participants with SALT ≤ 20 at Month 6 of treatment with Ritlecitinib in each subgroup.
N: Number of participants with valid data in each subgroup at month 6. Confidence Interval is calculated based on normal approximation.
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.
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).
'American Indian or Alaska Native', 'Black', 'Multiracial', 'Not reported' categories were not represented in this plot due to small sample size.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adas Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:10) Table Generation: 30MAR2022 (03:39)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adas_f201_aec20c_sub

Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.1.11

Figure 15. SALT ≤20 Response at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib 50 mg by Subgroups - Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)

Treatment Group: C+G: Ritlecitinib 50 mg

Subgroup	n/N	(%)	95% CI
Age 12-17	7/23	(30.4)	(11.63, 49.24)
Age >=18	34/155	(21.9)	(15.42, 28.45)
BMI < 25	25/104	(24.0)	(15.83, 32.25)
BMI 25 - < 30	10/47	(21.3)	(9.58, 32.98)
BMI >= 30	6/27	(22.2)	(6.54, 37.90)
Weight < median (67.8 kg)	26/92	(28.3)	(19.06, 37.46)
Weight >= median (67.8 kg)	15/86	(17.4)	(9.42, 25.46)
Gender Male	4/75	(5.3)	(0.25, 10.42)
Gender Female	37/103	(35.9)	(26.66, 45.19)
Race WHITE	26/114	(22.8)	(15.10, 30.51)
Race ASIAN	14/55	(25.5)	(13.94, 36.97)
Region North America	20/77	(26.0)	(16.18, 35.77)
Region Europe	6/36	(16.7)	(4.49, 28.84)
Region Asia	10/39	(25.6)	(11.94, 39.35)
Region Rest of World	5/26	(19.2)	(4.08, 34.38)
AT/AU	8/79	(10.1)	(3.47, 16.78)
Non-AT/AU	33/99	(33.3)	(24.05, 42.62)
AA Duration Since Disease Diagnosis < median (6.9 years)	25/88	(28.4)	(18.99, 37.83)
AA Duration Since Disease Diagnosis >= median (6.9 years)	16/90	(17.8)	(9.88, 25.68)
Duration of Current AA Episode < median (2.5 years)	29/97	(29.9)	(20.79, 39.01)
Duration of Current AA Episode >= median (2.5 years)	12/81	(14.8)	(7.08, 22.55)
Prior Pharmacological Treatment of AA Yes	35/136	(25.7)	(18.39, 33.08)
Prior Pharmacological Treatment of AA No	6/42	(14.3)	(3.70, 24.87)



All-Exposure Cohort includes all participants who received Ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of Ritlecitinib.
n: Number of participants with SALT ≤ 20 at Month 6 of treatment with Ritlecitinib in each subgroup.
N: Number of participants with valid data in each subgroup at month 6. Confidence Interval is calculated based on normal approximation.
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.
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).
'American Indian or Alaska Native', 'Black', 'Multiracial', 'Not reported' categories were not represented in this plot due to small sample size.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adas Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:10) Table Generation: 30MAR2022 (03:39)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adas_f201_aec20c_sub

Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.1.11

3.3.2. 年齢別（青少年と成人）

要約

- 全曝露コホートのリトレシチニブ 200/50 mg 群および 50 mg 群では，青少年および成人ともに臨床的に意味のある有効性が示された。
  - 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，青少年および成人ともに SALT≤20 達成は経時的に維持されることが示された。
- 共変量の影響を評価した非線形混合効果モデルによる経時的曝露-反応解析（4.1.2.1.2 項）では，年齢（成人，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は，体重差による曝露の差および AT/AU 治験参加者の割合が成人で高かったことによる可能性があった（4.1.2 項）。

3.3.2.1. 年齢別のベースライン時疾患特性

B7981015 試験（検証試験）には，計 105 例の青少年が組み入れられた（B7981015 試験総括報告書 Table 12）。全曝露コホートには，B7981015 試験の青少年 96 例および B7981032 試験 MDN 群の青少年 55 例の計 151 例の青少年が含まれた（M5.3.5.3 SCE Table AEC. 14.1.2.2.2.1）。B7981032 試験では，青少年の新規治験参加者 76 例中 55 例（72.4%）が，AA に起因する硬毛の脱毛面積が 50%以上であり，MDN 群として部分集団解析の対象となった（B7981032 試験中間報告書 Table 5）。

ベースライン時の疾患特性

人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性は，青少年および成人でおおむね同様であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.2.1，Table AEC.14.1.2.2.2.2）。

青少年および成人の主な違いは以下のとおりであった。

- 成人は全地域で組み入れたが，青少年はカナダ，英国，および EU の VHP 対象国では組み入れなかった（同意取得時年齢を 19 歳以上とした）（B7981015 試験総括報告書 16.1.1 項治験実施計画書 4.1 項，B7981032 試験中間報告書 16.1.1 項治験実施計画書 5.1.3 項）。
- 青少年の体重は成人より軽かった。体重の平均値（中央値）は，成人の 71.7 kg（69.2 kg）に対して青少年は 61.5 kg（58.6 kg）であり，試験対象集団の体重の中央値 67.8 kg 未満の割合は，成人の 45.5%に対して青少年は 72.8%であった。BMI が 25 kg/m^2 未満の割合は青少年（76.2%）で成人（52.9%）より高く，BMI が 30 kg/m^2 以上の割合は青少年（7.3%）で成人（15.2%）より低かった。
- 女性の割合は，青少年（51.7%）で成人（65.4%）より低かった。
- AT/AU を罹患する治験参加者の割合は，青少年（39.7%）で成人（48.6%）より低かった。

- 診断からの罹病期間の平均値（中央値）は，青少年［6.2（5.4）年］で成人［10.8（7.1）年］より短かった。

ベースライン時の AA の重症度

青少年のベースライン時の AA の重症度は，MDN 群を除き，いずれの投与群でもおおむね同様であった。成人のベースライン時の AA の重症度はいずれの投与群でも同様であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.2.1）。投与群間の主な違いは以下のとおりであった。

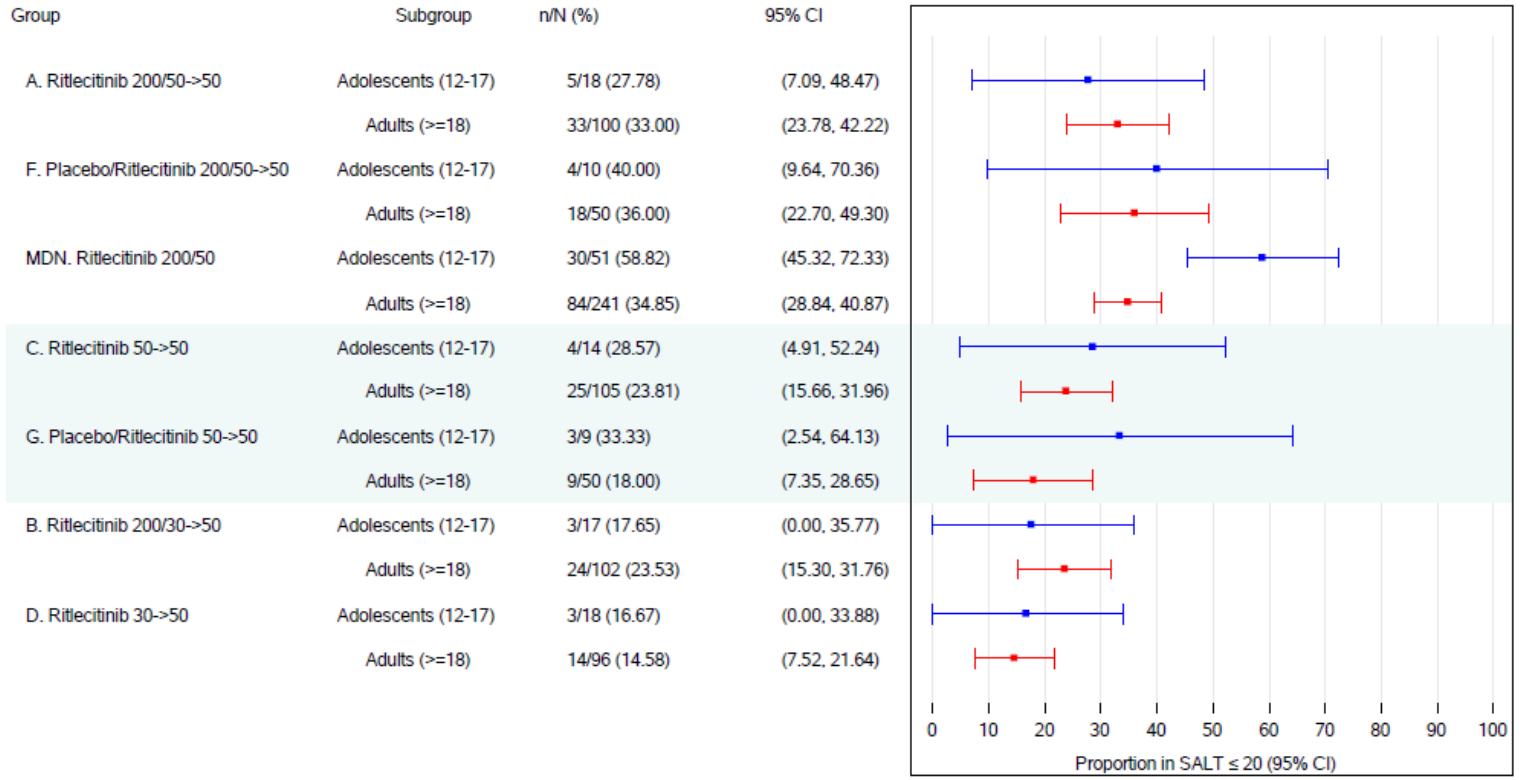
- ベースライン時の SALT スコア（絶対値）の平均値は，MDN 群の青少年で，他のリトレシチニブ 200/50 mg 群および 50 mg 群の青少年よりも低く，MDN 群の青少年はベースライン時に頭部の脱毛面積が小さかったことが示された。また，AT/AU を罹患する青少年の割合は，MDN 群で他の投与群より低かった。
  - MDN 群：ベースライン時の SALT スコア（絶対値）の平均値（中央値）は 84.7（89.7）であり，AT/AU を罹患する青少年の割合は 32.7%であった。
  - リトレシチニブ 200/50 mg 群，pbo→200/50 mg 群，50 mg 群，および pbo→50 mg 群：ベースライン時の SALT スコア（絶対値）の平均値（中央値）の範囲は 90.6～93.2（94.1～99.8）であり，AT/AU を罹患する青少年の割合の範囲は 40.0%～50.0%であった。
- 成人では，ベースライン時の SALT スコア（絶対値）は，MDN 群を含め，リトレシチニブ 200/50 mg 群および 50 mg 群で同様であった［平均値（中央値）の範囲：89.8～94.9（99.2～100.0）］。また，AT/AU を罹患する成人の割合は，MDN 群を含め，リトレシチニブ 200/50 mg 群および 50 mg 群で同様であった（範囲：42.3%～52.6%）。

3.3.2.2. 年齢別の有効性の結果

年齢別の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成

- リトレシチニブ 200/50 mg 群（A 群）および pbo→200/50 mg 群（F 群）では，第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は青少年と成人で同程度であった（Figure 16）。しかしながら，MDN 群では，第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は青少年（58.82%）で成人（34.85%）よりも高かった（95% CI は重ならず）。なお，前述のように，MDN 群の青少年のベースライン時の SALT スコアは，リトレシチニブ 200/50 mg 群および pbo→200/50 mg 群の青少年より低かった。リトレシチニブ 200/50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合の点推定値は，青少年（49.37%）で成人（34.53%）と比較して数値的に高かったが，両部分集団の 95% CI は重なっていた（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.3.3.1.3）。
- リトレシチニブ 50 mg 群（C 群）および pbo→50 mg 群（G 群）では，第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は青少年と成人で同程度であった（Figure 16）。リトレシチニブ 50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合の点推定値は，青少年（30.43%）で成人（21.94%）と比較して数値的に高かったが，両部分集団の 95% CI は大きく重なっていた（M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.1.1.2）。

Figure 16. SALT ≤20 Response at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by Age Groups - Forest Plot (Individual Treatment Groups, All Exposure Cohort)



All-Exposure Cohort includes all participants who received ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of ritlecitinib.
n: Number of participants with SALT ≤ 20 at month 6 of treatment with Ritlecitinib in each subgroup.
N: Number of participants with valid data in each subgroup at Month 6.
Confidence Interval is calculated based on normal approximation.
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.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adas Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:10) Table Generation: 30MAR2022 (03:39)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adas_f201_aec20_age

Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.1.1.1

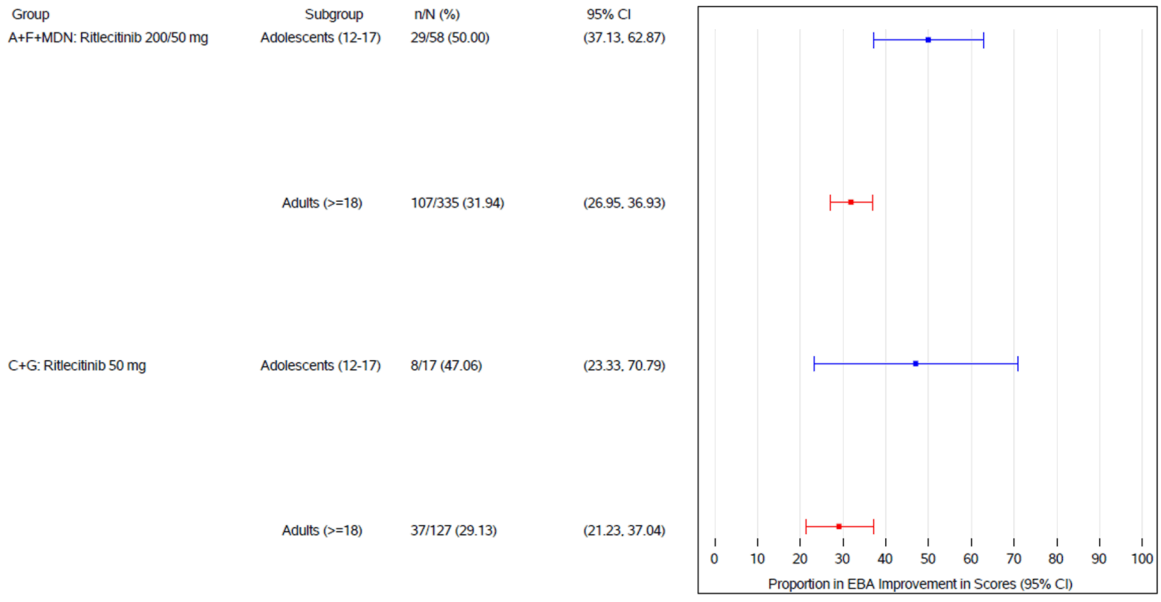
年齢別の第 6 ヵ月時の EBA および ELA 改善（ベースライン時 EBA または ELA スコアが異常を示した治験参加者）

- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群（A＋F+MDN 群）の第 6 ヵ月時の EBA 改善割合は，青少年で成人よりも高い傾向が認められた（Figure 17）。リトレシチニブ 200/50 mg 群および pbo→200/50 mg 群では，青少年と成人の EBA 改善の 95% CI は大きく重なっていたが，MDN 群では 95% CI は重なっていなかった（M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.5.1.1.1）。リトレシチニブ 200/50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の ELA 改善割合は，青少年で成人よりも高かった（Figure 18）。

- リトレシチニブ 50 mg 併合群（C＋G 群）の第 6 ヵ月時の EBA 改善割合は，青少年で成人より数値的に高かったが，両部分集団の 95% CI は重なっていた（Figure 17）。リトレシチニブ 50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の ELA 改善割合は，青少年と成人で同様であった（Figure 18）。

全曝露コホートの各投与群の EBA および ELA の部分集団解析結果は M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.5.1.1.1 および Figure AEC.14.2.5.2.1.1 に示した。

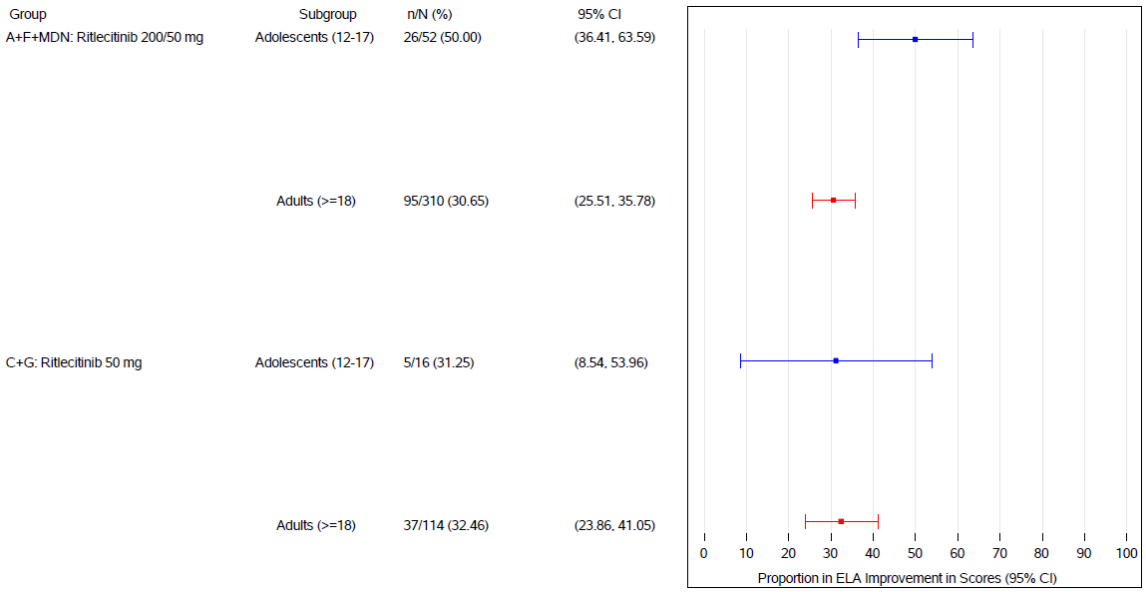
Figure 17. EBA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal EBA Score) at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by Age Groups (Among Participants With Abnormal EBA at Baseline) – Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)



All-Exposure Cohort includes all participants who received Ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of Ritlecitinib.
n: Number of participants with at least a 2-Grade improvement or a normal EBA score at month 6 of treatment with Ritlecitinib in each subgroup.
N: Number of participants with abnormal EBA at baseline in each subgroup at month 6.
Confidence Interval is calculated based on normal approximation. Abnormal = EBA score < 3.
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: adey adbase Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:43) Table Generation: 30MAR2022 (03:48)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adey_f201_aec20c_age

Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.5.1.1.2

Figure 18. ELA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal ELA Score) at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by Age Groups (Among Participants With Abnormal ELA at Baseline) – Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)



All-Exposure Cohort includes all participants who received Ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of Ritlecitinib.
n: Number of participants with at least a 2-Grade improvement or a normal ELA score at month 6 of treatment with Ritlecitinib in each subgroup.
N: Number of participants with abnormal ELA at baseline in each subgroup at month 6.
Confidence Interval is calculated based on normal approximation. Abnormal = ELA score < 3
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.
PPIZER CONFIDENTIAL Source Data: adel adbase Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:43) Table Generation: 30MAR2022 (03:48)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adel_f201_aec20c_age

Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.5.2.1.2

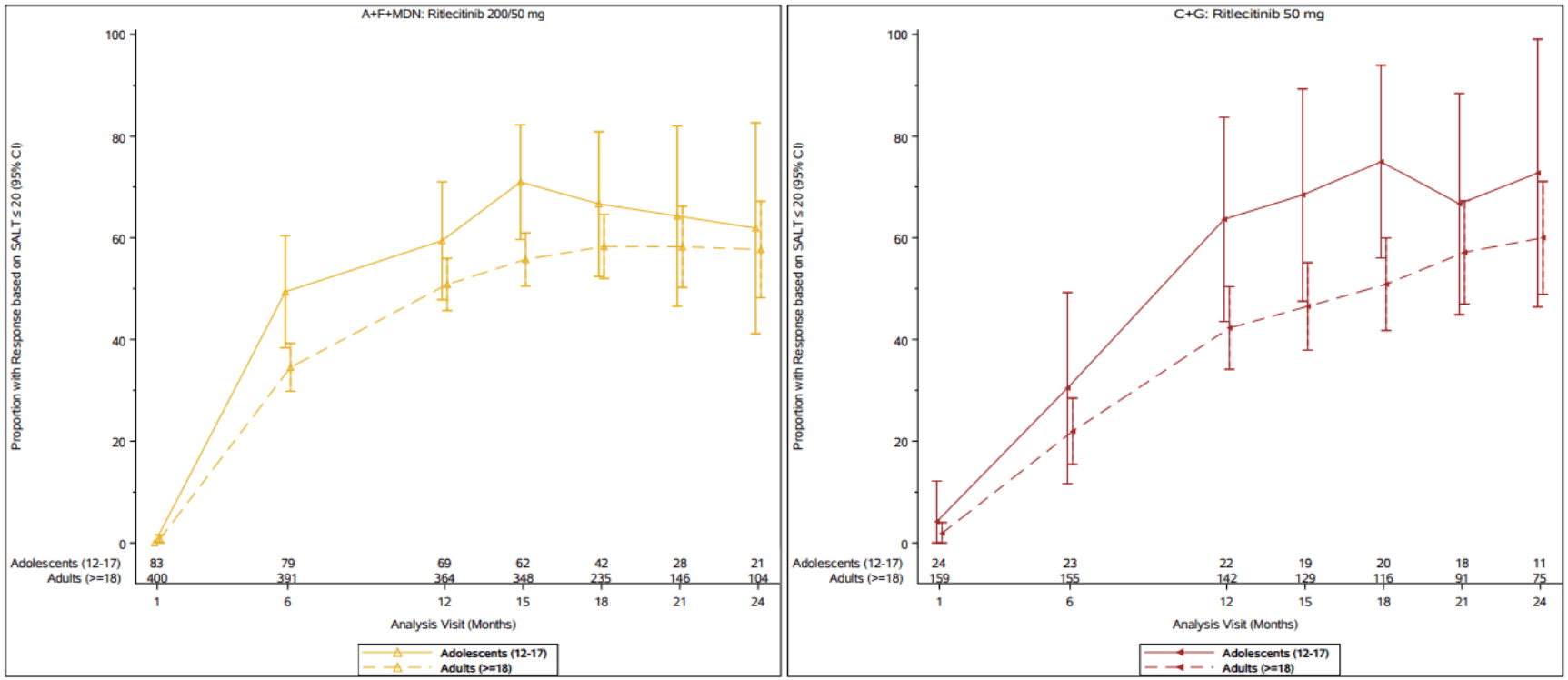
年齢別の経時的な SALT≤20 達成割合

リトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群の SALT≤20 達成割合は，青少年および成人ともに経時的に増加した（Figure 19，M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.3.3.1.3）。

- リトレシチニブ 200/50 mg 群 3 群の SALT≤20 達成割合は，第 24 ヵ月時までそれぞれ異なる経時的な推移を示した（Figure 20，M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.3.3.1.1）。
  - 200/50 mg 群（A 群）の SALT≤20 達成割合は，青少年で成人よりも小さかったが，ほとんどの評価時点で 95% CI は大きく重なっていた。
  - Pbo→200/50 mg 群（F 群）の SALT≤20 達成割合は，すべての評価時点で青少年と成人でおおむね同様であった。
  - MDN 群の SALT≤20 達成割合は，青少年で成人より経時的に高く，第 24 ヵ月時を除きすべての評価時点で 95% CI は重なっていなかった。

- リトレシチニブ 50 mg 併合群の SALT≤20 達成割合は，青少年で成人より経時的に高かったが，第 21 ヵ月時および 24 ヵ月時の両部分集団の 95% CI は大きく重なっていた（Figure 19，M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.3.3.1.3）。

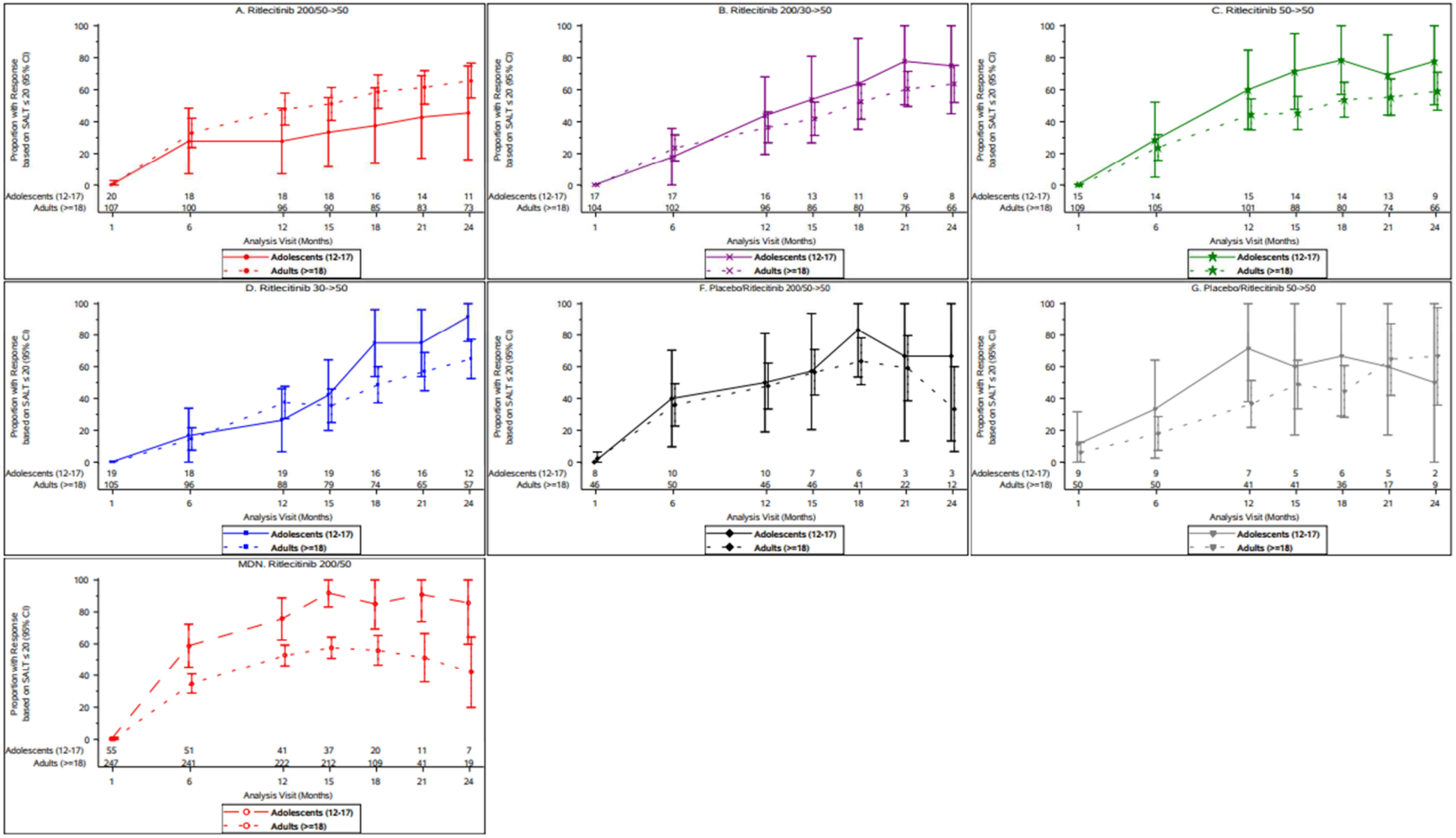
Figure 19. SALT ≤20 Response Over Time by Age Subgroups - Line Plot (Individual Treatment Groups, All Exposure Cohort)

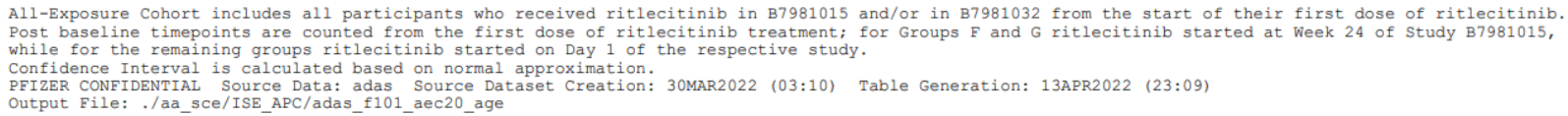


All-Exposure Cohort includes all participants who received ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Post baseline timepoints are counted from the first dose of ritlecitinib treatment; for Groups F and G ritlecitinib started at Week 24 of Study B7981015, 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.
Confidence Interval is calculated based on normal approximation.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adas Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:10) Table Generation: 13APR2022 (23:09)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adas_f101_aec20c_age

Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.3.1.4

Figure 20. SALT ≤20 Response Over Time by Age Groups - Line Plot (Individual Treatment Groups, All Exposure Cohort)





Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.3.1.2

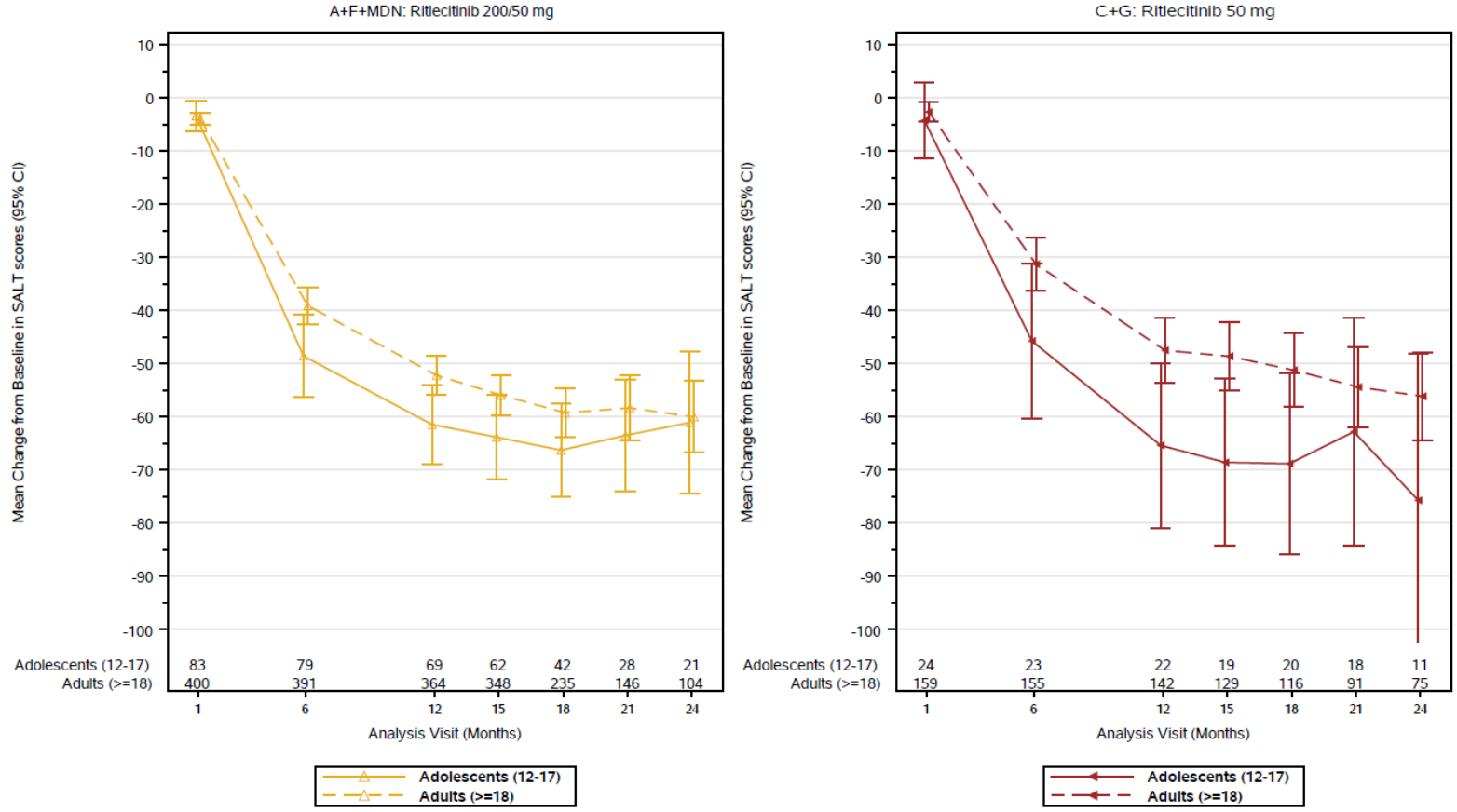
年齢別の経時的な SALT スコアのベースラインからの変化量

- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群の SALT スコアのベースラインからの変化量は，青少年および成人ともに経時的に改善（SALT スコアが低下）を示した（Figure 21，M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.3.4.1.3）。

- リトレシチニブ 200/50 mg 群（A 群）および pbo→200/50 mg 群（F 群）の SALT スコアのベースラインからの変化量の平均値は，成人および青少年で経時的に同程度であった。しかし，MDN 群では，SALT スコアのベースラインからの低下量の平均値は第 24 ヵ月時まで青少年で成人より大きく，いくつかの評価時点では両部分集団の 95% CI は重ならなかった（Figure 22，M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.3.4.1.1）。

- リトレシチニブ 50 mg 併合群の SALT スコアのベースラインからの低下量の平均値は，青少年で成人より経時的におおむね大きかった（Figure 21，M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.3.4.1.3）。

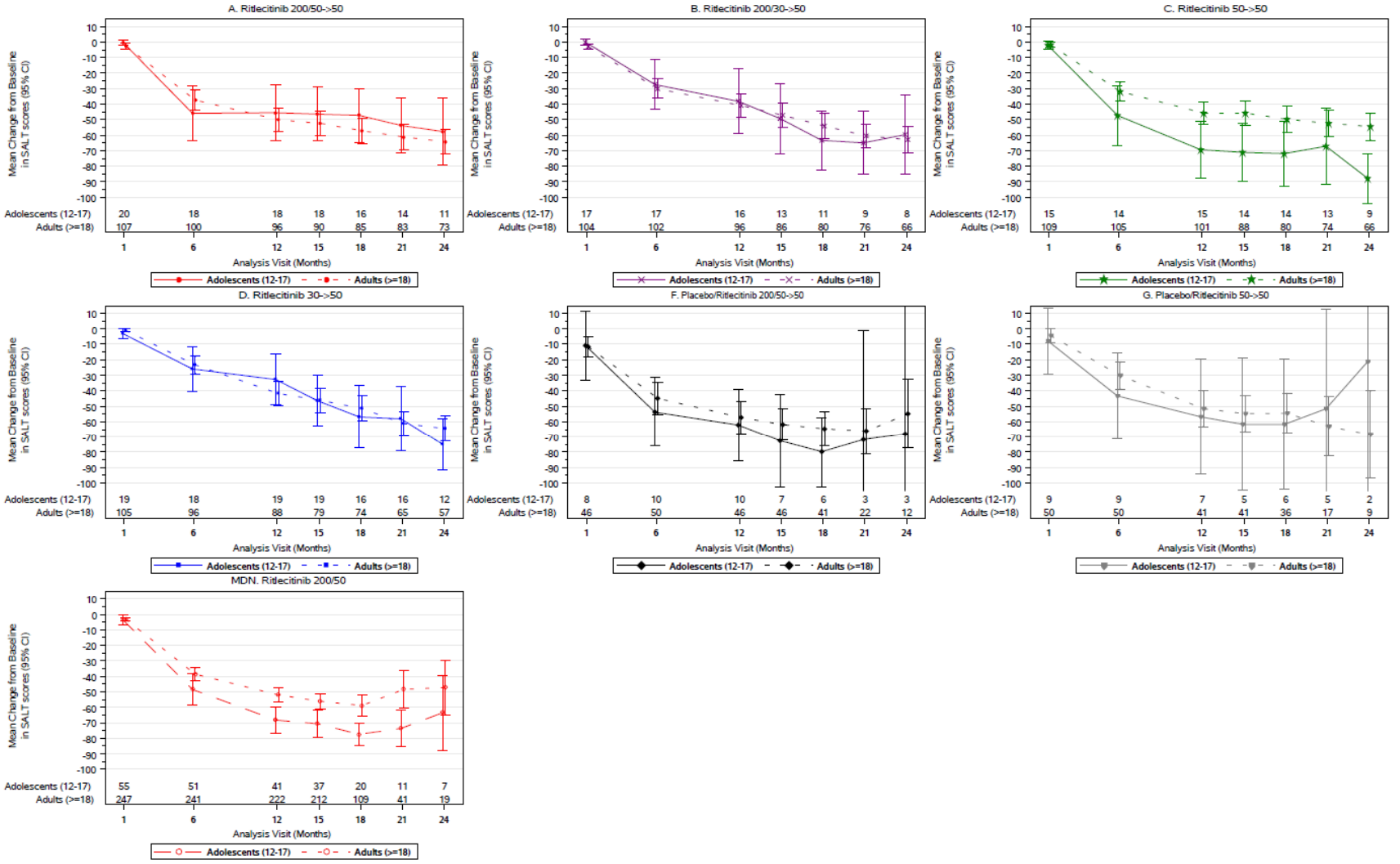
Figure 21. Change From Baseline in SALT Scores Over Time by Age Groups - Line Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)

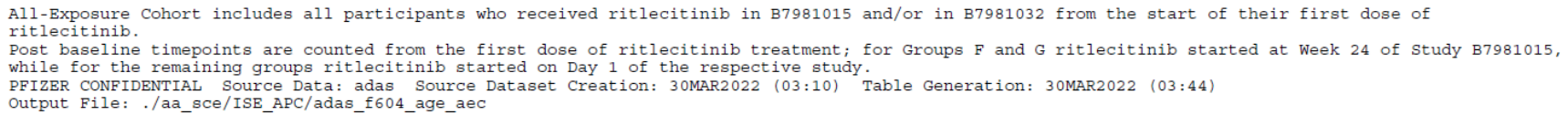


All-Exposure Cohort includes all participants who received ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Post baseline timepoints are counted from the first dose of ritlecitinib treatment; for Groups F and G ritlecitinib started at Week 24 of Study B7981015, 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: 30MAR2022 (03:44)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adas_f604c_age_aec

Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.4.1.4

Figure 22. Change From Baseline in SALT Scores Over Time by Age Groups – Line Plot (Individual Treatment Groups, All Exposure Cohort)





Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.4.1.2

3.3.3. AA の重症度別（AT/AU の有無）

要約

- 全曝露コホートでは，リトレシチニブ 50 mg または 200/50 mg 投与により，AT/AU 治験参加者および非 AT/AU 治験参加者の両部分集団で臨床的に意味のある有効性が認められた。しかしながら，リトレシチニブ 200/50 mg または 50 mg 投与による改善割合は，非 AT/AU 治験参加者で AT/AU 治験参加者よりも高かった。

- 第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合ならびに EBA および ELA 改善割合基づく有効性は，非 AT/AU 治験参加者で AT/AU 治験参加者よりも高かった。

- 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，非 AT/AU 治験参加者で AT/AU 治験参加者よりも経時的に高かった。

- 全曝露コホートの AT/AU 治験参加者と非 AT/AU 治験参加者では，両部分集団の SALT≤20 達成割合の経時的な差は，SALT スコアのベースラインからの変化量の平均値の経時的な差より顕著であった。両部分集団のベースラインからの変化量は経時的におおむね同様であったことから，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）ことによる可能性が考えられた。

- 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，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（4.1.2 項）。したがって，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）。

3.3.3.1. AA 重症度別のベースライン時疾患特性

データの範囲

全曝露コホートには，計 450 例の AT/AU 治験参加者が含まれた（B7981015 試験の 299 例，B7981032 試験の MDN 治験参加者 151 例）（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.3.1）。

人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性

リトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群ともに，人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性は AT/AU 治験参加者および非 AT/AU 治験参加者の間でおおむね同様であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.3.2）。両部分集団で認められた重要な違いを以下に示した。

- AT/AU 治験参加者では，ベースライン時 SALT スコアは 100 であった。一方，非 AT/AU 治験参加者では，ベースライン時 SALT スコアの平均値（SD）は，リトレシチニブ 50 mg 併合群で 83.3（15.44），200/50 mg 併合群で 80.7（16.21）であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.3.2）。

- リトレシチニブ 50 mg 併合群では，女性の割合が AT/AU 治験参加者（44.2%）で非 AT/AU 治験参加者（65.7%）より低かった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.3.2）。

- リトレシチニブ 50 mg 併合群では，AA 診断からの罹病期間の平均値（SD）は，非 AT/AU 治験参加者［11.5 年（12.09）］で，AT/AU 治験参加者［7.8 年（7.71）］よりも長かった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.3.2）。

- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群ともに，AT/AU 治験参加者のほとんどがベースライン時に眉毛（97.5%超）または睫毛（93.0%超）に異常を示した（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.3.2）。AT/AU 治験参加者に比べて，ベースライン時に異常な眉毛を示した非 AT/AU 治験参加者の割合は小さかった（200/50 mg 併合群：70.7%，50 mg 併合群：66.7%）。また，ベースライン時に異常な睫毛を示した非 AT/AU 治験参加者の割合も小さかった（200/50 mg 併合群：60.6%，50 mg 併合群：56.2%）（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.3.2）。

3.3.3.2. AA の重症度別の有効性の結果

AA の重症度別の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合

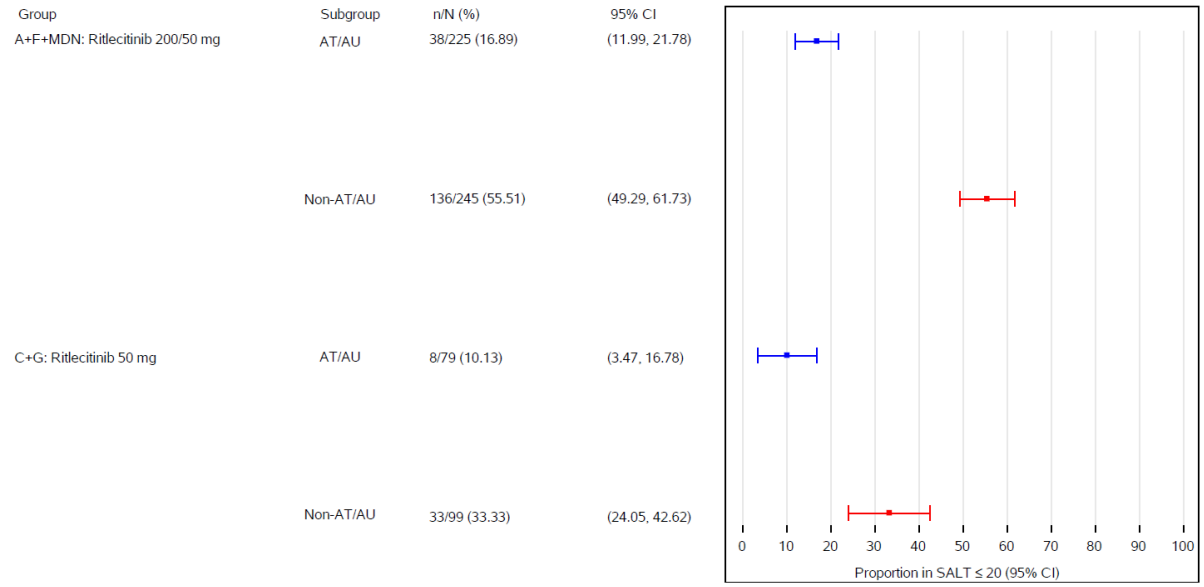
- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，非 AT/AU 治験参加者（55.51%）で AT/AU 治験参加者（16.89%）より高く，両部分集団の 95% CI は重ならなかった（Figure 23）。

- リトレシチニブ 50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合も，非 AT/AU 治験参加者（33.33%）で AT/AU 治験参加者（10.13%）より高く，両部分集団の 95%CI は重ならなかった（Figure 23）。

- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群ともに，AT/AU 治験参加者および非 AT/AU 治験参加者の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合の 95% CI は 0 を含まなかった（Figure 23）。

全曝露コホートの各投与群の AA 重症度別の部分集団解析の結果を M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.1.2.1 に示した。

Figure 23. SALT ≤20 Response at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by AA Severity - Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)



All-Exposure Cohort includes all participants who received ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of ritlecitinib.
n: Number of participants with SALT ≤ 20 at month 6 of treatment with Ritlecitinib in each subgroup.
N: Number of participants with valid data in each subgroup at Month 6.
Confidence Interval is calculated based on normal approximation.
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.
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).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adas Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:10) Table Generation: 30MAR2022 (03:39)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adas_f201_aec20c_atau

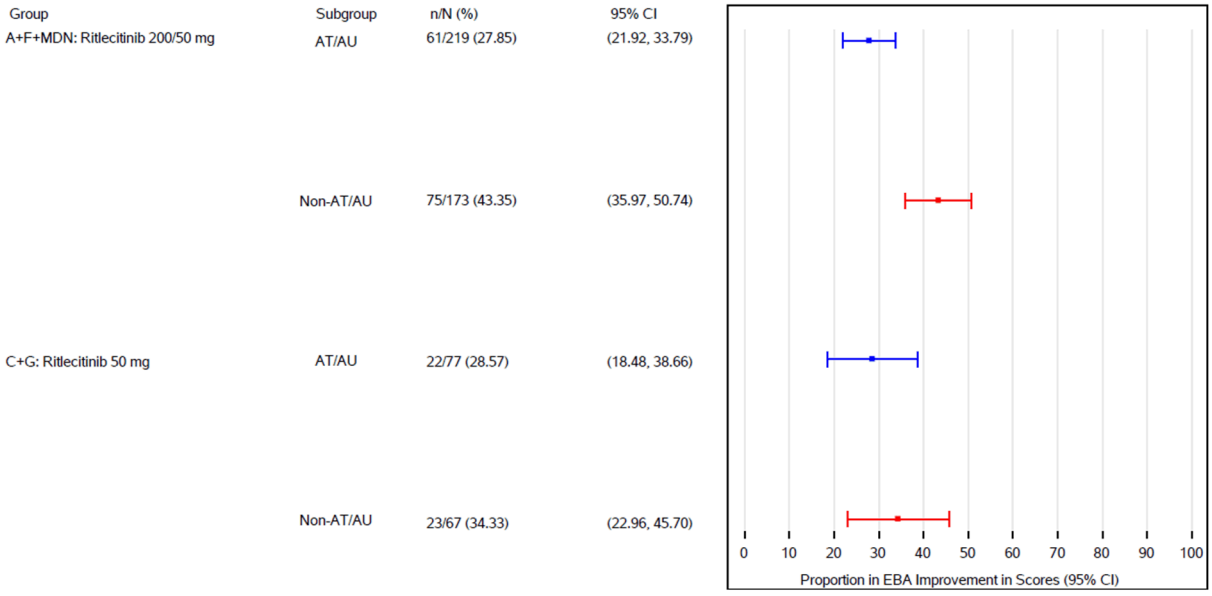
Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.1.2.2

AA の重症度別の第 6 ヵ月時の EBA および ELA 改善（ベースライン時 EBA または ELA スコアが異常を示した治験参加者）

- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群の EBA および ELA 改善割合は，非 AT/AU 治験参加者で AT/AU 治験参加者より数値的に高かった（Figure 24，Figure 25）。
- リトレシチニブ 50 mg 併合群の EBA および ELA 改善割合は，AT/AU 治験参加者および非 AT/AU 治験参加者でおおむね同様であった（Figure 24，Figure 25）。

全曝露コホートの各投与群の EBA および ELA の部分集団解析の結果を M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.5.1.2.1 および Figure AEC.14.2.5.2.2.1 に示した。

Figure 24. EBA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal EBA Score) at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by AA Severity (Among Participants With Abnormal EBA at Baseline) – Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)

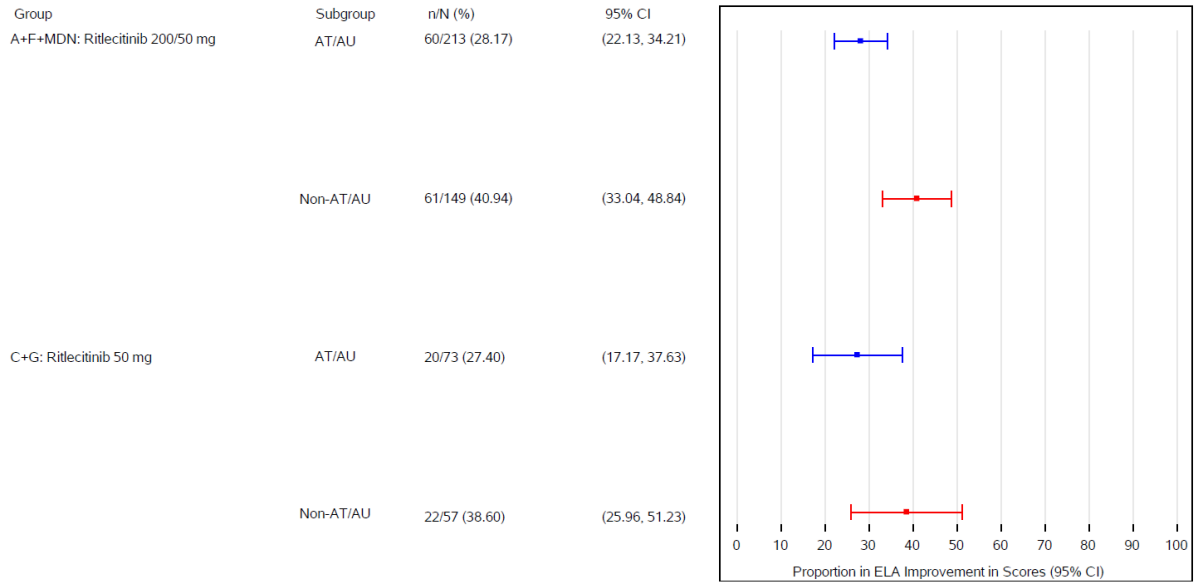


All-Exposure Cohort includes all participants who received Ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of Ritlecitinib.
n: Number of participants with at least a 2-Grade improvement or a normal EBA score at month 6 of treatment with Ritlecitinib in each subgroup.
N: Number of participants with abnormal EBA at baseline in each subgroup at month 6.
Confidence Interval is calculated based on normal approximation. Abnormal = EBA score < 3
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.
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).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adey adbase Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:43) Table Generation: 30MAR2022 (03:48)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adey_f201_aec20c_atau

Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.5.1.2.2

Figure 25. ELA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal ELA Score) at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by AA Severity (Among Participants With

Abnormal ELA at Baseline) – Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)



All-Exposure Cohort includes all participants who received Ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of Ritlecitinib.
n: Number of participants with at least a 2-Grade improvement or a normal ELA score at month 6 of treatment with Ritlecitinib in each subgroup.
N: Number of participants with abnormal ELA at baseline in each subgroup at month 6.
Confidence Interval is calculated based on normal approximation. Abnormal = ELA score < 3
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.
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).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adel adbase Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:43) Table Generation: 30MAR2022 (03:48)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adel_f201_aec20c_atau

Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.5.2.2.2

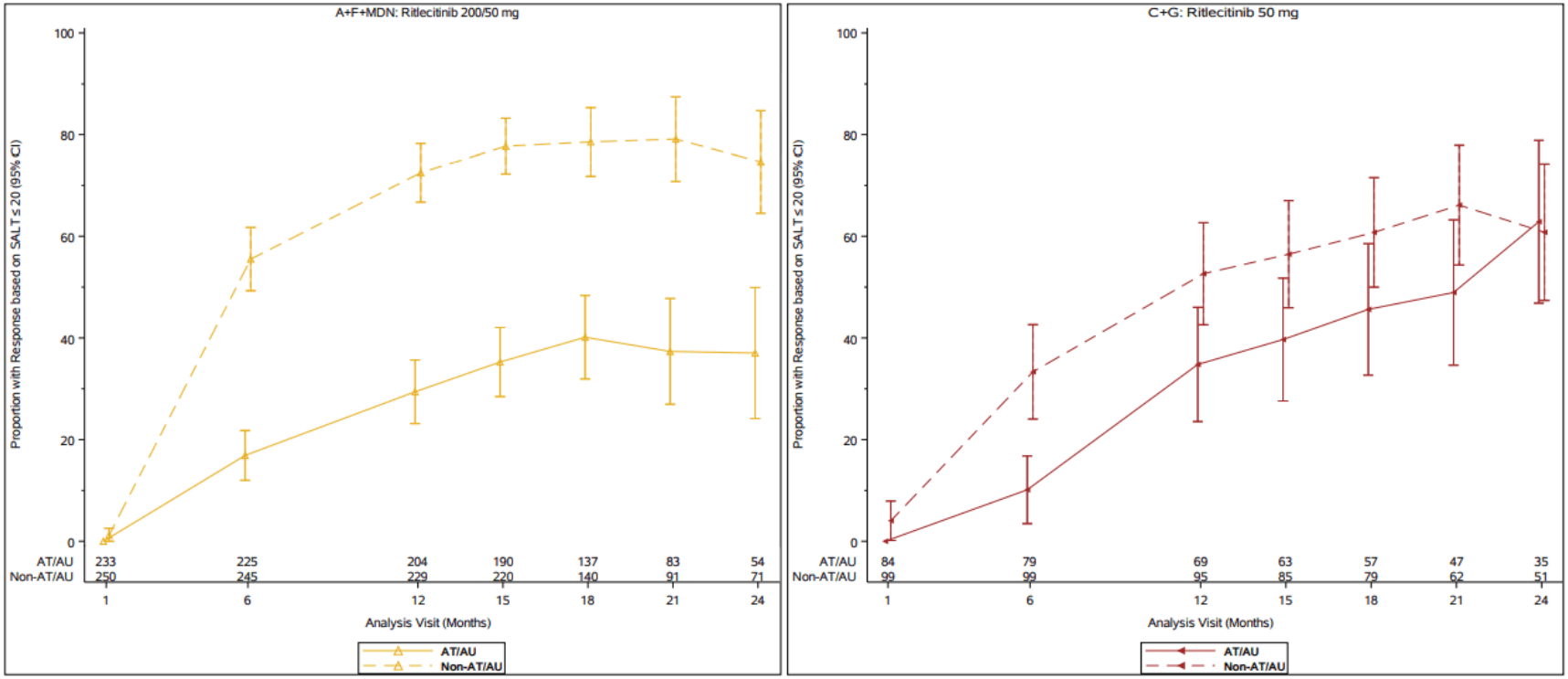
AA の重症度別の経時的な SALT≤20 達成割合

リトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群では，AT/AU 治験参加者および非 AT/AU 治験参加者ともに SALT≤20 達成割合は経時的におおむね増加した。

- 200/50 mg 併合群では，SALT≤20 達成割合は第 24 ヵ月時まで非 AT/AU 治験参加者で AT/AU 治験参加者よりも高く，いずれの評価時点でも両部分集団の 95% CI は重ならなかった（Figure 26，M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.3.3.2.3）。
- 50 mg 併合群では，SALT≤20 達成割合は第 21 ヵ月時まで非 AT/AU 治験参加者で AT/AU 治験参加者よりも高かったが，第 24 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は両部分集団で同様であった（Figure 26）。

各投与群の結果を M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.3.2.2，Table AEC.14.2.3.3.2.1 に示した。

Figure 26 SALT ≤20 Response Over Time by AA Severity - Line Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)



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.
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).
Confidence Interval is calculated based on normal approximation.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adas Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:10) Table Generation: 13APR2022 (23:09)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adas_f101_aec20c_atau

Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.3.2.4

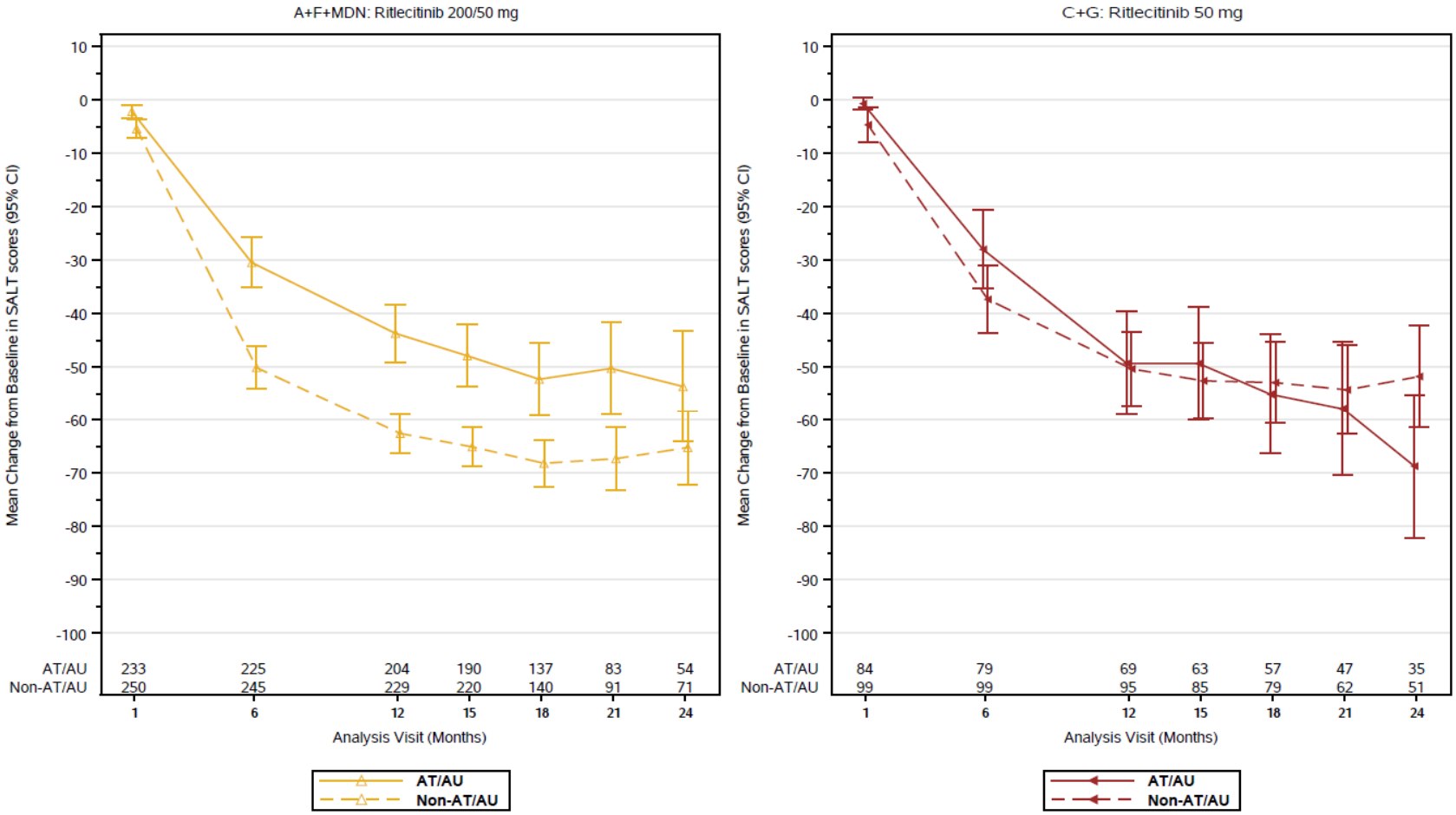
AA の重症度別の経時的な SALT スコアのベースラインからの変化量

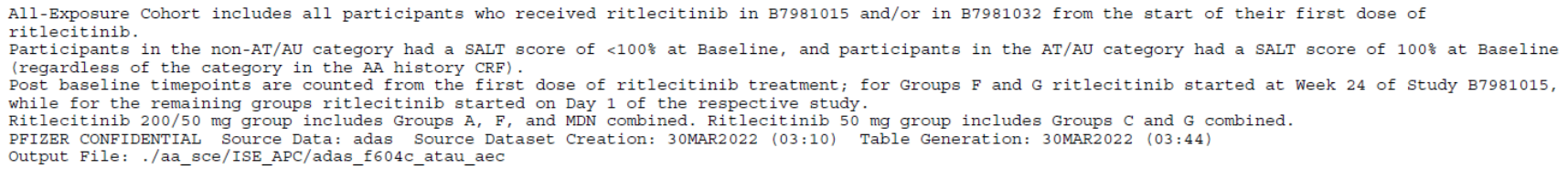
- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群では，SALT スコアのベースラインからの低下量の平均値は，第 24 ヵ月時まで非 AT/AU 治験参加者で AT/AU 治験参加者より大きく，第 24 ヵ月時点を除きいずれの評価時点でも両部分集団の 95% CI は重ならなかった（Figure 27，M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.3.4.2.3）。

- リトレシチニブ 50 mg 併合群では，SALT スコアのベースラインからの変化量の平均値は，第 6 ヵ月時を除くいずれの評価時点でも AT/AU 治験参加者および非 AT/AU 治験参加者の間で同様であった。第 6 ヵ月時の SALT スコアのベースラインからの変化量の平均値は，非 AT/AU 治験参加者で AT/AU 治験参加者より大きかったが，両部分集団の 95% CI は大きく重なっていた。これは，両部分集団の間で経時的な差が認められた SALT≤20 達成割合（非 AT/AU 治験参加者＞AT/AU 治験参加者）と異なる結果であった。SALT≤20 達成割合における両部分集団間の差は，両部分集団のベースライン時 AA の重症度の違い（ベースライン時 SALT スコアの絶対値が AT/AU 治験参加者で非 AT/AU 治験参加者より高かったこと）によるものと考えられた。すなわち，SALT スコアのベースラインからの変化量は両部分集団間で同様であったが，ベースライン時 SALT スコアの違いから，AT/AU 治験参加者では SALT≤20 を達成する治験参加者が少なかったことが示唆された（Figure 27，M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.3.4.2.3）。

各投与群の結果を M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.4.2.2，Table AEC.14.2.3.4.2.1 に示した。

Figure 27. Change From Baseline in SALT Scores Over Time by AA Severity - Line Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)





Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.4.2.4

3.3.4. 性別

要約

- 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 併合群では，全般的に女性の改善割合が男性より数値的に高かった。
- リトレシチニブ 50 mg 併合群の男性は，他の投与群の男性と比較して，第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合および SALT スコアのベースラインからの変化量が低かった。しかし，SALT スコアのベースラインからの変化量は，リトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群の男性で第 12 ヵ月まで同様であった。
- 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，性別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男女の有効性の違いは，曝露量の差（男女の体重差）および試験対象集団の AT/AU 治験参加者の割合が男性で女性より高いことによるものと考えられた（4.1.2 項）。

3.3.4.1. 性別のベースライン時疾患特性

人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性は，全体的に男女間でおおむね同様であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.4.1，Table AEC.14.1.2.2.4.2）。主な違いは以下のとおりであった。

- 体重は女性より男性で重かった［体重の平均値（SD）：男性は 77.4（18.43）kg，女性は 65.8（15.26）kg］。
- AT/AU を罹患する治験参加者の割合は，女性（44.4%）より男性（51.9%）で高かった。
- 青少年の割合は，女性（12.9%）より男性（20.8%）で高かった。

3.3.4.2. 性別の有効性の結果

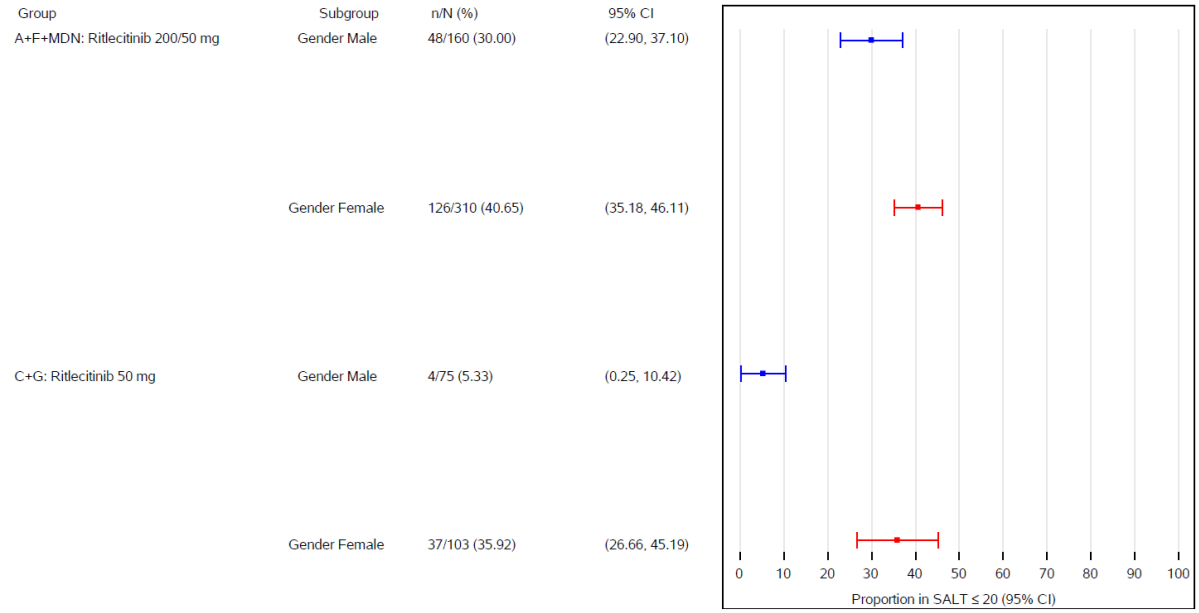
性別の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成

- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，男性（30.00%）より女性（40.65%）で高かった（Figure 28）。
- リトレシチニブ 50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合も，男性（5.33%）より女性（35.92%）で高く，両部分集団の 95% CI は重なっていなかった（Figure 28）。
- リトレシチニブ 50 mg 併合群の男性の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，200/50 mg 併合群の男性より低く（Figure 28），全曝露コホートのリトレシチニブ 200/30 mg 投与群および 30 mg 投与群の男性と比べても低かった（M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.1.6.1）。
    - これは，AT/AU を罹患する男性の割合が，リトレシチニブ 50 mg 併合群（57.1%）で，200/50 mg 併合群（52.6%），200/30 mg 投与群（47.7%）および 30 mg 投与群（44.2%）と比較して高かったためであると考えられた（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.4.1，Table 14.1.2.2.4.2）。経時的曝露-反応モデルを用いた解析においても，曝露量や AT/AU

治験参加者の割合が特定の集団の有効性に影響を及ぼす可能性が示されている（4.1.2 項）。

全曝露コホートの各投与群の性別の部分集団解析の結果は M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.1.6.1 に示した。

Figure 28. SALT ≤20 Response at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by Gender at Baseline - Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)



All-Exposure Cohort includes all participants who received ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of ritlecitinib.
n: Number of participants with SALT ≤ 20 at month 6 of treatment with Ritlecitinib in each subgroup.
N: Number of participants with valid data in each subgroup at Month 6.
Confidence Interval is calculated based on normal approximation.
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 (03:39)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adas_f201_aec20c_sex

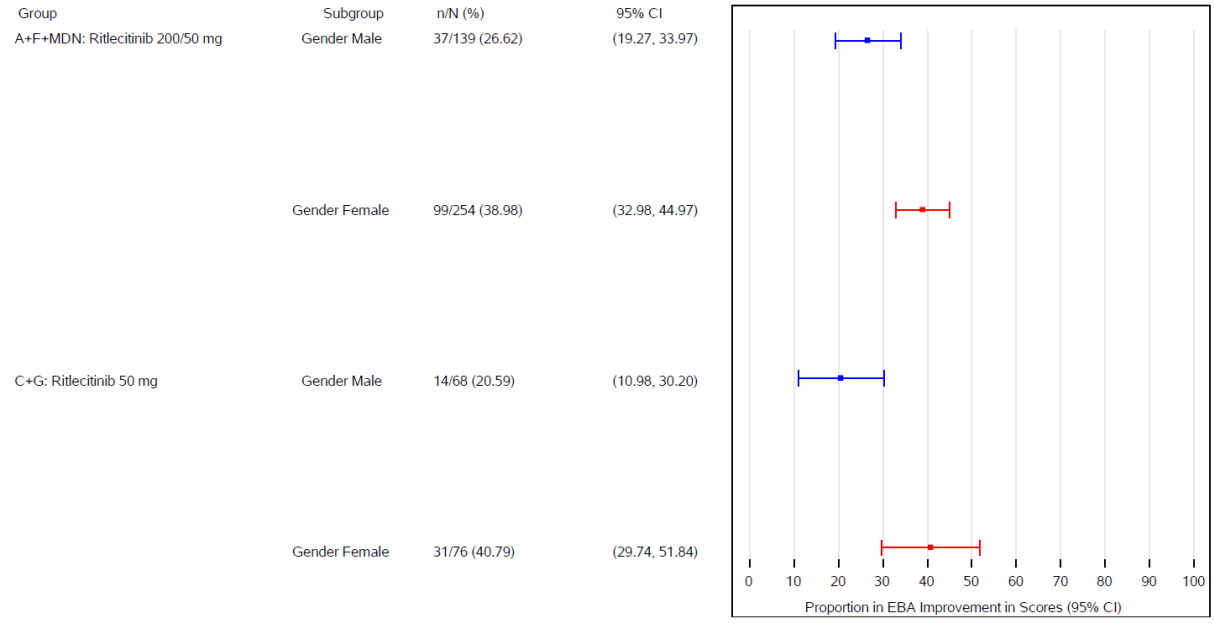
Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.1.6.2

性別の第 6 ヵ月時の EBA および ELA 改善（ベースライン時 EBA または ELA スコアが異常を示した治験参加者）

- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の EBA および ELA 改善割合は，男性より女性で高かった（Figure 29，Figure 30）。
- リトレシチニブ 50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の EBA および ELA 改善割合も，男性より女性で高かった（Figure 29，Figure 30）。

全曝露コホートの各投与群の性別の部分集団解析の結果は，M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.5.1.6.1，Figure AEC.14.2.5.2.6.1 に示した。

Figure 29. EBA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal EBA Score) at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by Gender (Among Participants With Abnormal EBA at Baseline) – Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)

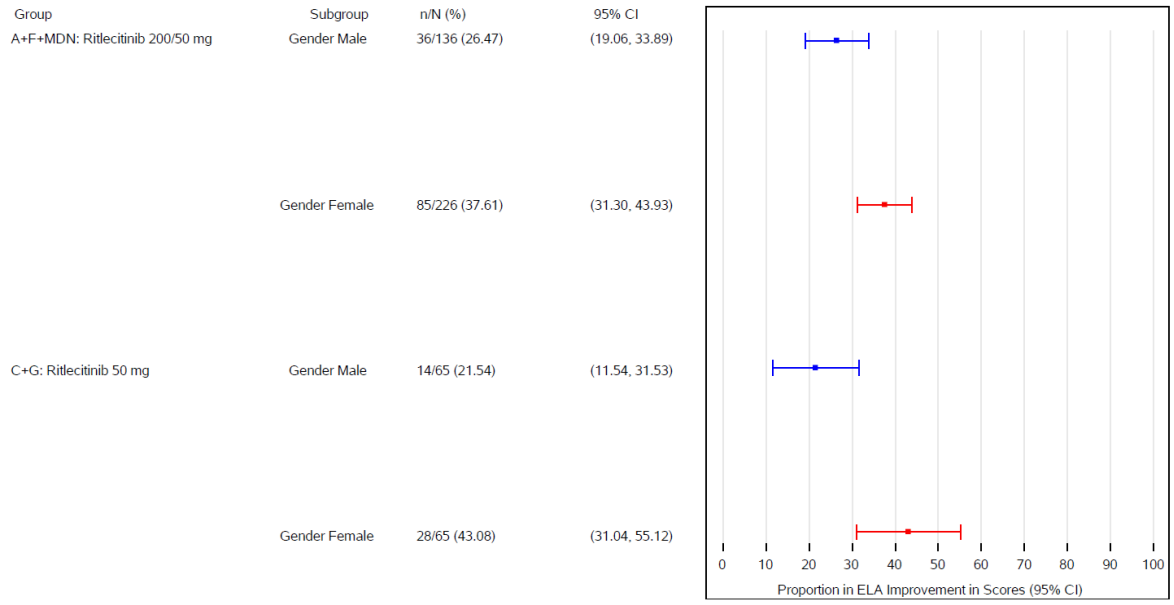


All-Exposure Cohort includes all participants who received Ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of Ritlecitinib.
n: Number of participants with at least a 2-Grade improvement or a normal EBA score at month 6 of treatment with Ritlecitinib in each subgroup.
N: Number of participants with abnormal EBA at baseline in each subgroup at month 6.
Confidence Interval is calculated based on normal approximation. Abnormal = EBA score < 3
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: adey adbase Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:43) Table Generation: 30MAR2022 (03:48)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adey_f201_aec20c_sex

Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.5.1.6.2

Figure 30. ELA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal ELA Score) at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by Gender (Among Participants With

Abnormal ELA at Baseline) – Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)



All-Exposure Cohort includes all participants who received Ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of Ritlecitinib.
n: Number of participants with at least a 2-Grade improvement or a normal ELA score at month 6 of treatment with Ritlecitinib in each subgroup.
N: Number of participants with abnormal ELA at baseline in each subgroup at month 6.
Confidence Interval is calculated based on normal approximation. Abnormal = ELA score < 3
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: adel adbase Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:43) Table Generation: 30MAR2022 (03:50)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adel_f201_aec20c_sex

Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.5.2.6.2

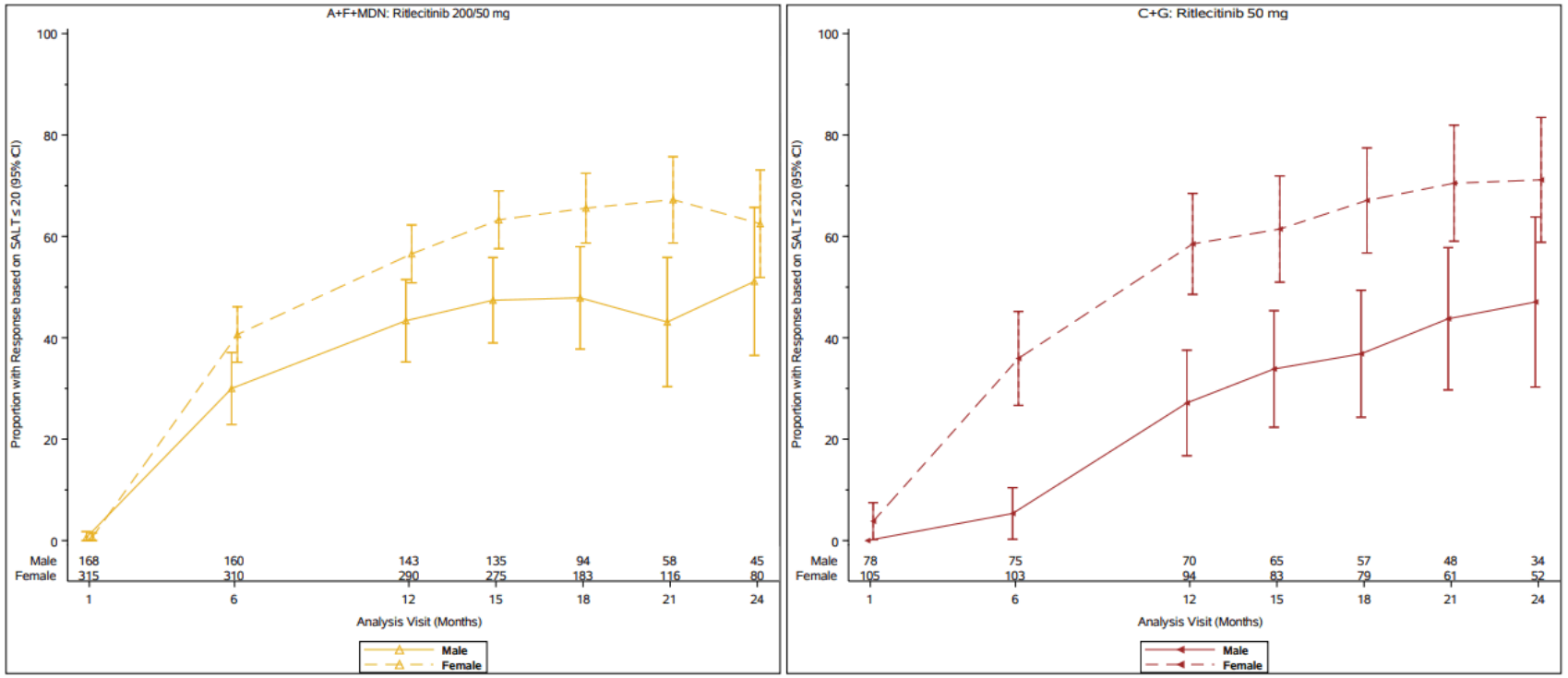
性別の経時的な SALT≤20 達成

リトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群の SALT≤20 達成割合は，男女ともに経時的に増加した（Figure 31，M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.3.3.3.3）。

- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群の SALT≤20 達成割合は男性より女性で高く，多くの評価時点で 95% CI は重なっていなかった。
- リトレシチニブ 50 mg 併合群の SALT≤20 達成割合も男性より女性で高く，第 24 ヵ月時点を除きすべての評価時点で 95% CI は重なっていなかった。

全曝露コホートの各投与群の性別の部分集団解析の結果は，M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.3.3.2，Table AEC.14.2.3.3.3.1 に示した。

Figure 31. SALT ≤20 Response Over Time by Gender - Line Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)



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.
Confidence Interval is calculated based on normal approximation.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adas Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:10) Table Generation: 13APR2022 (23:09)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adas_f101_aec20c_sex

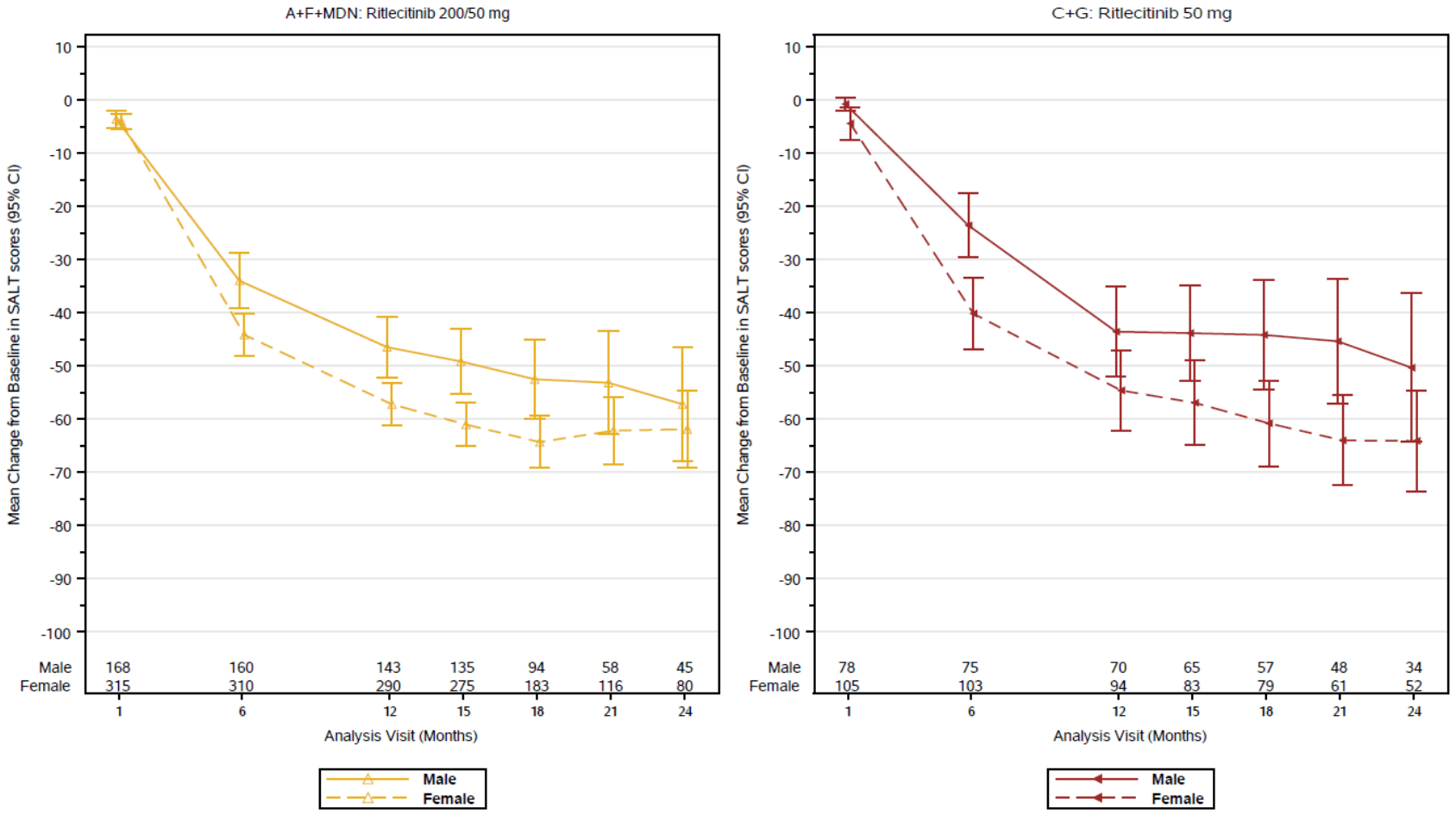
Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.3.3.4

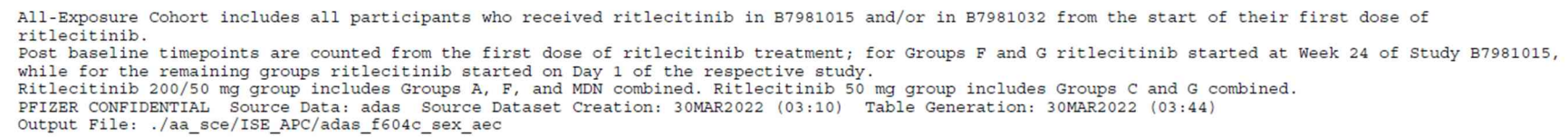
性別の経時的な SALT スコアのベースラインからの変化量

- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群の SALT スコアのベースラインからの変化量の平均値は，女性で男性より経時的に増加し，第 6，12 および 15 ヵ月時の男女の 95% CI は重なっていなかった（Figure 32，M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.3.4.3.3）。
- リトレシチニブ 50 mg 併合群の SALT スコアのベースラインからの変化量の平均値は，女性で男性より経時的に増加し，第 6 ヵ月時の男女の 95% CI は重なっていなかった（Figure 32，M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.3.4.3.3）。

全曝露コホートの各投与群の性別の部分集団解析の結果は，M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.4.3.2，Table AEC.14.2.3.4.3.1 に示した。

Figure 32. Change From Baseline in SALT Scores Over Time by Gender - Line Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)





Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.4.3.4

3.3.5. 人種別

要約

- 全曝露コホートでは，リトレシチニブ 200/50 mg および 50 mg 投与により，アジア人および白人の治験参加者の SALT≤20 達成割合はおおむね同様であった。黒人およびその他の人種の部分集団では，リトレシチニブの有効性を評価するために十分な例数がいなかった。

- 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，人種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ため，人種間での有効性での違いは予測されていない（4.1.2 項）。

3.3.5.1. 人種別のベースライン時の疾患特性

人種別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全体的におおむね同様であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.1.2.2.5.1 および Table AEC.14.1.2.2.5.2）。白人およびアジア人の主な違いは以下のとおりであった。

- 体重の平均値は，白人で 72.1 kg，アジア人で 63.2 kg であった。体重の中央値（67.8 kg）未満の割合は，白人で 45.2%，アジア人で 65.5%であった。

- BMI が 25 kg/m^2 未満の割合は，白人が 52.6%，アジア人が 72.0%であった。BMI が 30 kg/m^2 以上の割合は，白人（15.5%）でアジア人（7.3%）より高かった。

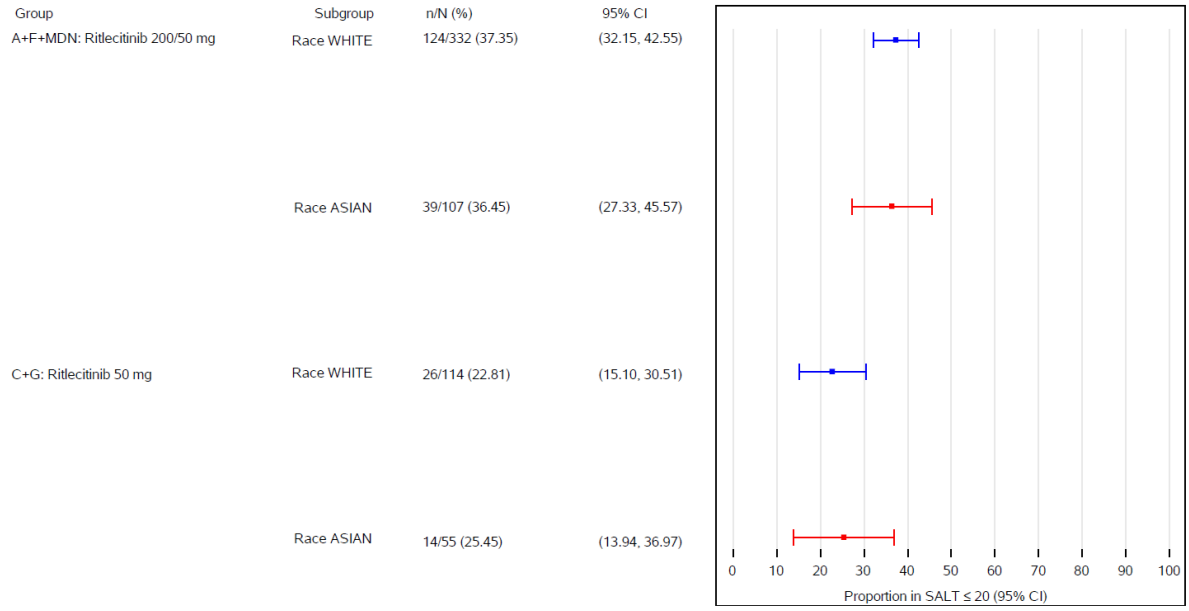
3.3.5.2. 人種別の有効性の結果

人種別の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成

- 第 6 ヵ月時の 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，アジア人および白人でおおむね同様であった（Figure 33）。

全曝露コホートの各投与群の人種別の部分集団解析の結果は M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.1.5.1 に示した。

Figure 33. SALT ≤20 Response at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by Race - Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)



All-Exposure Cohort includes all participants who received ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of ritlecitinib.
n: Number of participants with SALT ≤ 20 at month 6 of treatment with Ritlecitinib in each subgroup.
N: Number of participants with valid data in each subgroup at Month 6.
Confidence Interval is calculated based on normal approximation.
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.
'American Indian or Alaska Native', 'Black', 'Multiracial', 'Not reported' categories were not represented in this plot due to small sample size.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adas Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:10) Table Generation: 30MAR2022 (03:39)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adas_f201_aec20c_race

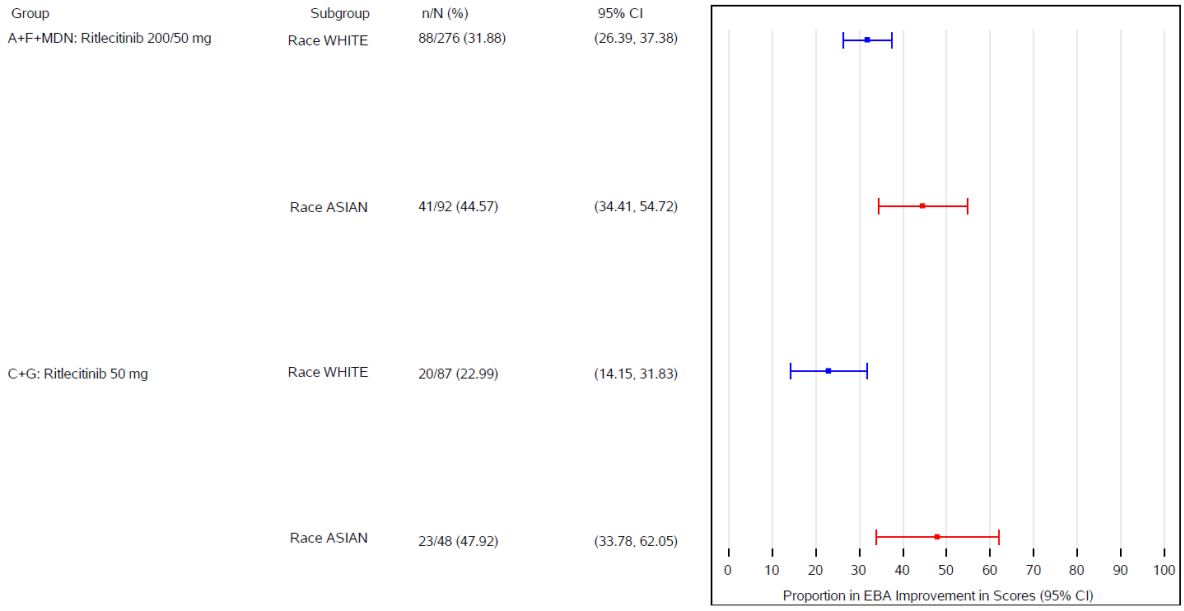
Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.1.5.2

人種別の第 6 ヵ月時の EBA および ELA 改善（ベースライン時 EBA または ELA スコアが異常を示した治験参加者）

- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の EBA および ELA 改善割合は，白人よりアジア人で高かった（Figure 34，Figure 35）。
- 同様に，リトレシチニブ 50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の EBA および ELA 改善割合は，白人よりアジア人で高く，両部分集団の 95% CI は重なっていなかった（Figure 34，Figure 35）。

全曝露コホートの各投与群の EBA および ELA 改善の人種別の部分集団解析の結果は M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.5.1.5.1 および Figure AEC.14.2.5.2.5.1 に示した。

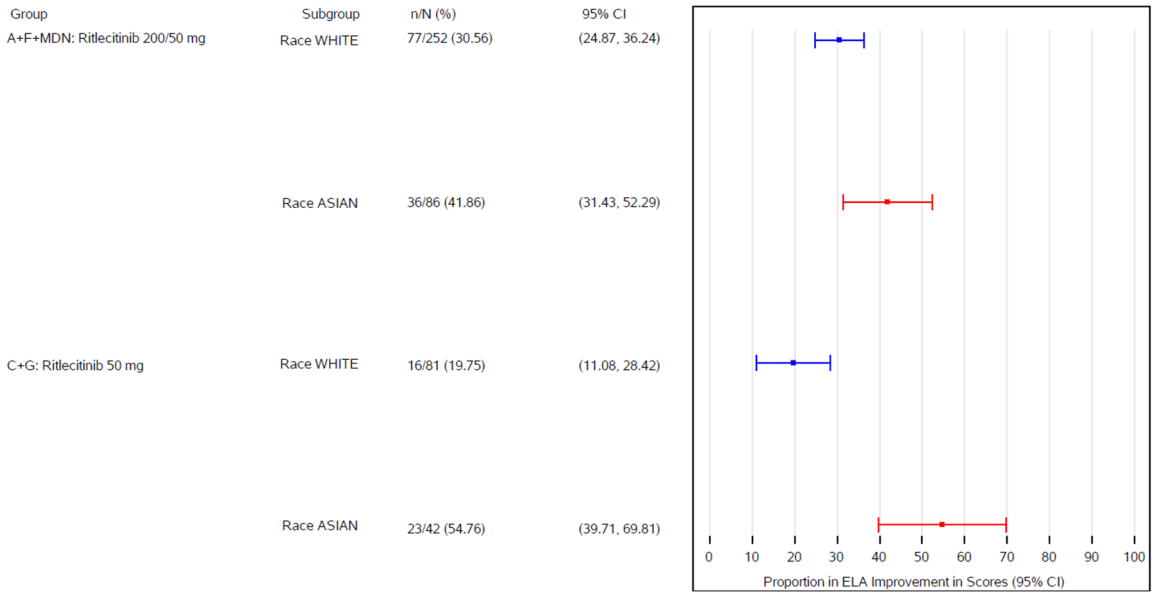
Figure 34. EBA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal EBA Score) at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by Race (Among Participants With Abnormal EBA at Baseline) – Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)



All-Exposure Cohort includes all participants who received Ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of Ritlecitinib.
n: Number of participants with at least a 2-Grade improvement or a normal EBA score at month 6 of treatment with Ritlecitinib in each subgroup.
N: Number of participants with abnormal EBA at baseline in each subgroup at month 6.
Confidence Interval is calculated based on normal approximation. Abnormal = EBA score < 3
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.
'American Indian or Alaska Native', 'Black', 'Multiracial', 'Not reported' categories were not represented in this plot due to small sample size.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adey adbase Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:43) Table Generation: 30MAR2022 (03:48)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adey_f201_aec20c_race

Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.5.1.5.2

Figure 35. ELA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal ELA Score) at Month 6 of Treatment With Ritlecitinib by Race (Among Participants With Abnormal ELA at Baseline) – Forest Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)



All-Exposure Cohort includes all participants who received Ritlecitinib in B7981015 and/or in B7981032 from the start of their first dose of Ritlecitinib.
n: Number of participants with at least a 2-Grade improvement or a normal ELA score at month 6 of treatment with Ritlecitinib in each subgroup.
N: Number of participants with abnormal ELA at baseline in each subgroup at month 6.
Confidence Interval is calculated based on normal approximation. Abnormal = ELA score < 3
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.
'American Indian or Alaska Native', 'Black', 'Multiracial', 'Not reported' categories were not represented in this plot due to small sample size.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adel adbase Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:43) Table Generation: 30MAR2022 (03:48)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adel_f201_aec20c_race

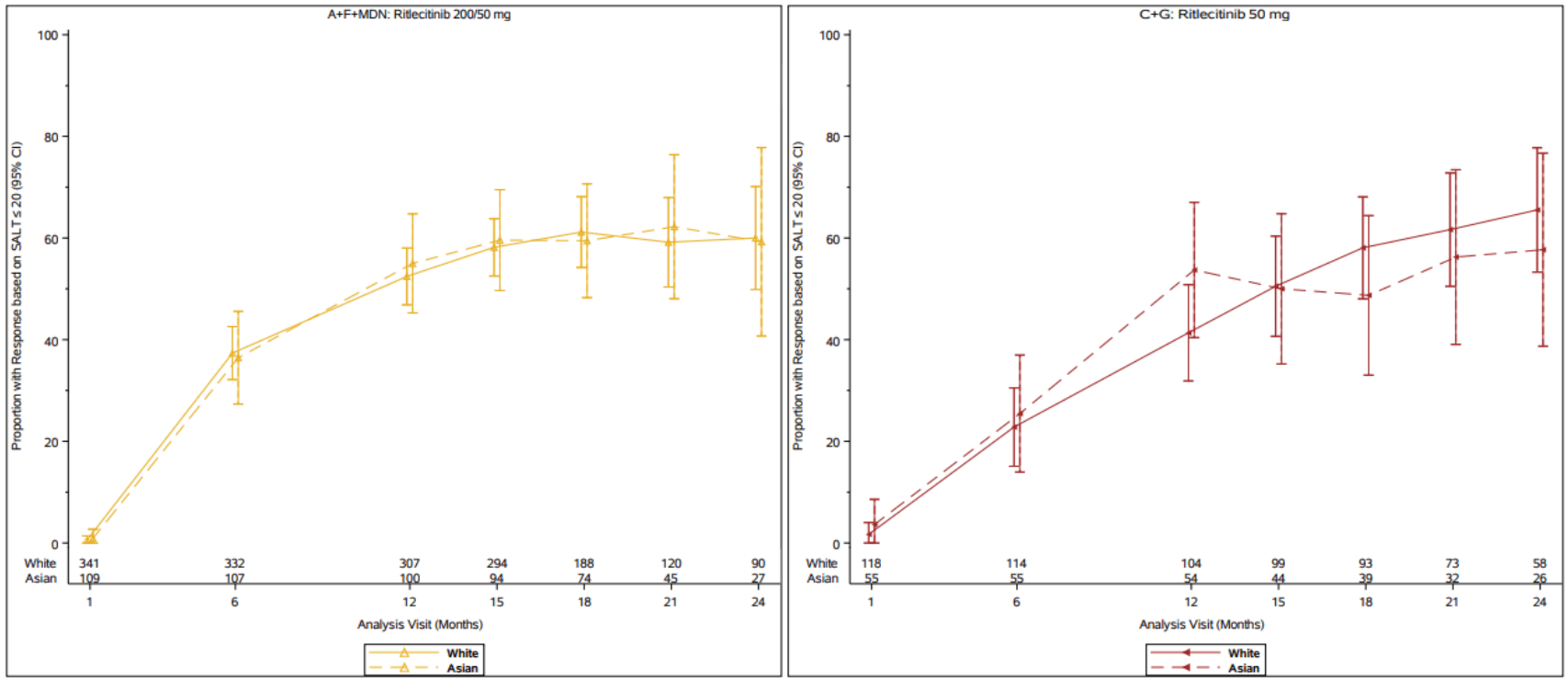
Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.5.2.5.2

人種別の経時的な SALT≤20 達成

リトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群の SALT≤20 達成割合は，アジア人と白人ともに経時的に増加し，両部分集団でおおむね同様であった（Figure 36，M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.3.3.4.3）。

全曝露コホートの各投与群の結果は M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.3.4.2 および Table AEC.14.2.3.3.4.1 に示した。

Figure 36. SALT ≤20 Response Over Time by Race - Line Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)



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.
Confidence Interval is calculated based on normal approximation.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adas Source Dataset Creation: 30MAR2022 (03:10) Table Generation: 13APR2022 (23:09)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adas_f101_aec20c_race

Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.3.4.4

人種別の経時的な SALT スコアのベースラインからの変化量

- SALT スコアのベースラインからの変化量の平均値は，リトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群ともに，アジア人と白人でおおむね同様であった（Figure 37，M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.3.4.4.3）。

全曝露コホートの各投与群の結果は M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.3.4.4.2 および Table AEC.14.2.3.4.4.1 に示した。

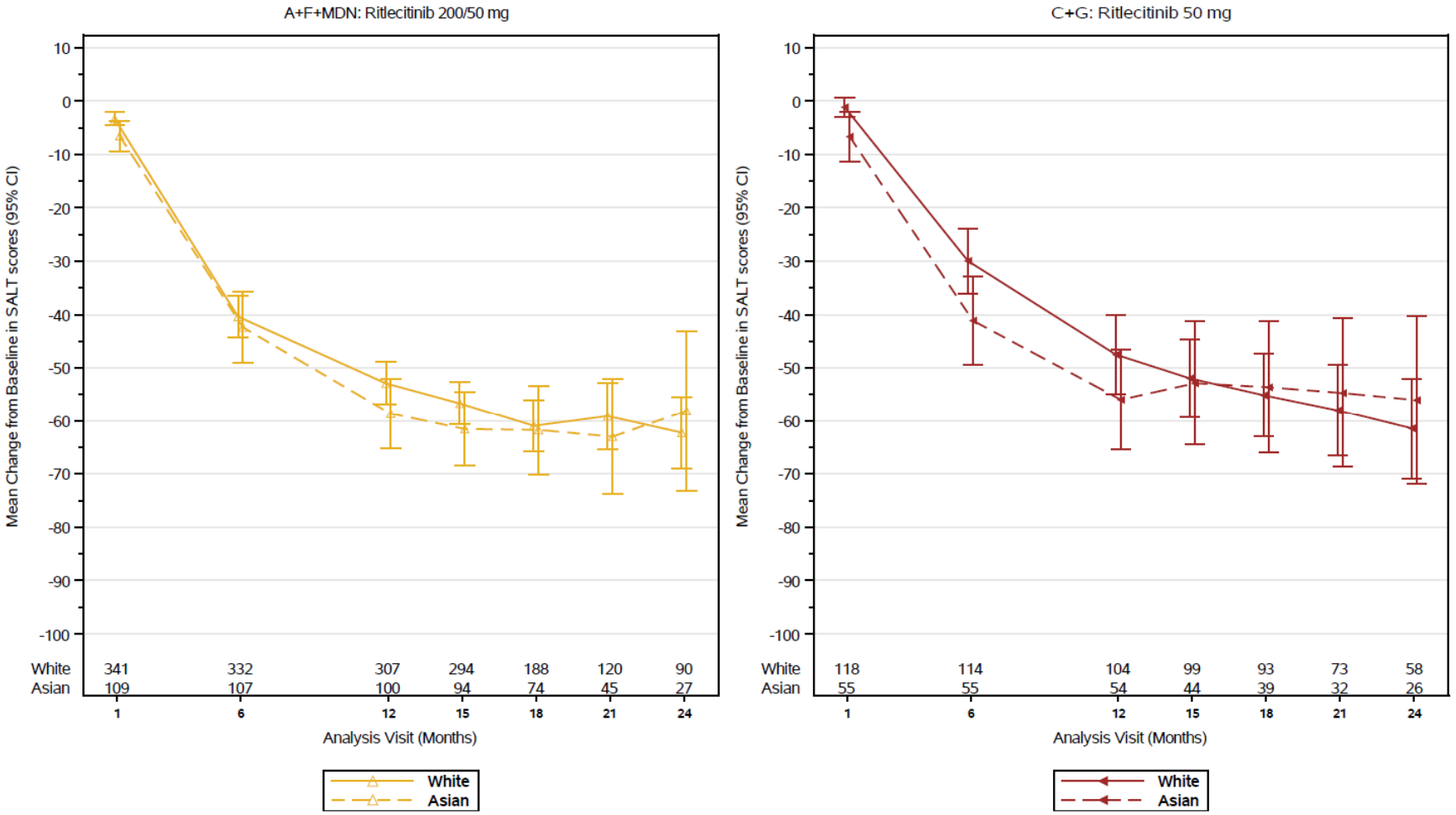
黒人治験参加者の経時的な SALT スコア

B7981015 試験の部分集団解析では，黒人治験参加者の第 24 週時の SALT≤20 達成割合は，いずれの投与群でも 0%であった（B7981015 試験総括報告書 Figure 14.2.1.3.1）。しかしながら，各投与群の黒人治験参加者の症例数が少ない（n=3～7）ことを考慮すると，1 つの評価時点の 2 値評価項目に基づく結果は，大きくばらつく可能性があった。

したがって，B7981015 試験，B7981032 試験および B7931005 試験の個々の黒人治験参加者（黒線）およびその他のすべての人種の治験参加者（グレー線）の SALT スコア（絶対値）のプロファイルを，群別にプロットして評価したところ（Figure 38），黒人治験参加者の SALT スコアもリトレシチニブ投与後に改善を示し，そのプロファイルはその他の人種と異ならないことが示された。これは，黒人治験参加者の SALT スコアのプロファイルが，SALT スコアが低下していない治験参加者に偏らずに，むしろ SALT スコアが低下した治験参加者のプロファイルの中央部に分布していることからも明らかであった。

これは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，人種は重要な共変量として特定されなかった結果と一致している（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158）。

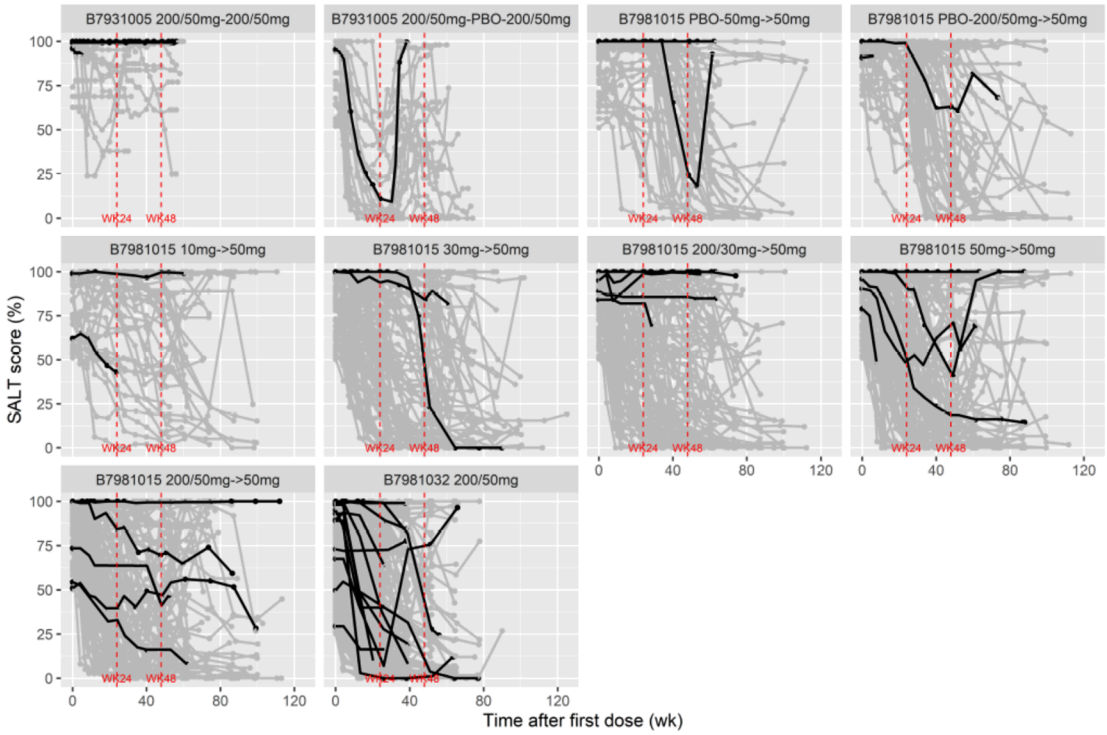
Figure 37. Change From Baseline in SALT Scores Over Time by Race - Line Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)



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: 30MAR2022 (03:44)
Output File: ./aa_sce/ISE_APC/adas_f604c_race_aec

Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC 14.2.3.4.4.4

Figure 38. Individual Absolute SALT Score Profiles by Race Across Different Dose Groups (B7981015, B7981032, and B7931005)



Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158-Addendum Figure 7
Black and gray lines represent individual profiles of Black and other races, respectively.

3.3.6. 体重別

- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，体重が中央値（67.8 kg）未満の治験参加者で体重が中央値以上の治験参加者より高く，両部分集団の 95% CI は重なっていなかった（Figure 14）。

- リトレシチニブ 50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，体重が中央値（67.8 kg）未満の治験参加者で体重が中央値以上の治験参加者より高かった（Figure 15）。

経時的曝露-反応解析の結果と同様に，体重が軽い治験参加者では曝露量が大きくなるため，第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は高くなると考えられた（4.1.2 項）。

3.3.7. BMI 別

- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，BMI が 25 kg/m^2 未満の治験参加者で BMI が 25 以上 30 kg/m^2 未満の治験参加者より高く，両部分集団の 95% CI は重なっていなかった（Figure 14）。また，第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は BMI が 25 kg/m^2 未満の治験参加者で BMI が 30 kg/m^2 以上の治験参加者より高かったが，両部分集団の 95% CI は重なっていた。

- リトレシチニブ 50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，すべての BMI の部分集団で同程度であった（Figure 15）。

経時的曝露-反応解析の結果と同様に，体重が少ない治験参加者では曝露量が大きくなるため，第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は高くなると考えられた（4.1.2 項）。

3.3.8. AA 診断からの罹病期間／現在の AA の罹病期間別

リトレシチニブ 200/50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，AA 診断からの罹病期間または現在の AA の罹病期間がそれぞれの中央値（6.9 年および 2.5 年）未満の治験参加者で，罹病期間が中央値以上の治験参加者と比べて高く，部分集団の 95% CI は重なっていなかった（Figure 14）。

リトレシチニブ 50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，AA 診断からの罹病期間または現在の AA の罹病期間がそれぞれの中央値（6.9 年および 2.5 年）未満の治験参加者で，罹病期間が中央値以上の治験参加者と比べて高かった（Figure 15）。

3.3.9. 地域別

リトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，地域別でみてもおおむね同様であった（Figure 14，Figure 15）。

3.3.10. AA に対する薬物療法歴の有無別

リトレシチニブ 200/50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，AA に対する薬物療法歴の有無別で同様であった（Figure 14）。50 mg 併合群の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，AA に対する薬物療法歴を有する治験参加者で薬物療法歴を有さない治験参加者よりも高かった（Figure 15）。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

B7981015 試験（検証試験）で有効性が認められた 4 つの用法・用量のうち，リトレシチニブ 50 mg 投与は，導入量（200 mg の 4 週間投与）の有無に関わらず，第 6 ヵ月時および第 12 ヵ月時の結果で 30 mg 投与より一貫して SALT≤20 達成割合が大きかった（M2.7.6）。

年齢（3.3.2 項），AA 重症度（3.3.3 項），性別（3.3.4 項），または人種（3.3.5 項）による用量反応関係から，同様の推奨用量が示唆された（4.1.2.1 項）。

B7981015 試験の曝露-反応解析では，第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成でリトレシチニブ 50 mg または 30 mg 投与での導入量（200 mg の 4 週間投与）の統計的に有意な効果が認められた（4.1.1 項）が，導入投与の効果は第 12 ヵ月時まで持続しなかった。経時的曝露-反応解析（4.1.2 項）の結果，ならびに第 12 ヵ月時の結果（M2.7.6）から，長期的な有効性に対する導入投与の利点はないことが示唆された。

リトレシチニブ 200/50 mg または 50 mg 投与により第 12 ヵ月時の SALT≤20 を達成した治験参加者の約 90%は，第 24 ヵ月時にも SALT≤20 を達成した（5.4 項）。

リトレシチニブ投与により AA 治験参加者の第 6 ヵ月時，第 12 ヵ月時および第 24 ヵ月までに，臨床的に意味のある眉毛および睫毛の再生［2 段階以上の改善または正常な眉毛（EBA）もしくは睫毛（ELA）を達成］が認められた（5.3 項）。EBA または ELA 改善達成割合は，リトレシチニブ 30 mg 群より 200 mg/50 mg 群および 50 mg 群で高かった（3.2.2.1 項）。

リトレシチニブ投与により患者報告による評価（PGI-C，P-Sat および AAPPO）の改善が認められ，臨床医による評価［頭部で SALT≤20，眉毛（EBA）および睫毛（ELA）］の改善と同様であった（M2.7.6）。

4.1. 有効性の用量依存性

B7981015 試験の曝露-反応解析の結果から，第 24 週時の SALT≤20 達成に基づく用量-反応関係が認められた（4.1.1 項）。

曝露-反応解析（4.1.1 項）および経時的曝露-反応解析（4.1.2 項）に基づき，リトレシチニブ 50 mg および 30 mg 投与は用量反応曲線の線形部分である。曝露-反応解析では EC_{50} は 50 mg 投与の C_{avg} に近似すると推定した。したがって，リトレシチニブ 50 mg は SALT≤20 達成割合において 30 mg 投与より高く，より多くの患者でベネフィットが得られると予測される。第 6 ヵ月時および第 12 ヵ月時のモデルで予測されたプラセボ調整の改善達成割合は，リトレシチニブ 30 mg 投与と比較して 50 mg 投与で高かった（それぞれ 8%および 12%）。

E_{max} モデルを用いた B7981015 試験の曝露-反応解析では，ロジスティック回帰分析の結果より第 6 ヵ月時に導入量 200 mg の統計的に有意な効果が認められた（p=0.043874）（4.1.1 項）。

経時的曝露-反応解析から，導入投与を実施した投与群では早期に SALT≤20 を達成した。しかしながら，導入投与を実施しない投与群と比較して 12 ヵ月以上の長期での SALT≤20 達成割合は同様であった（4.1.2 項）。全曝露コホートでは導入投与の有無に関わらず，リトレシチニブ 50 mg 群は 30 mg 群より第 6 ヵ月時および第 12 ヵ月時の SALT≤20 達成割合が高かった（3.2.1.1 項）。

- 第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，リトレシチニブ 200/30 mg 群［22.69%（119 例中 27 例）］および 30 mg 群［14.91%（114 例中 17 例）］より 200/50 mg 併合群［37.02%（470 例中 174 例）］および 50 mg 併合群［23.03%（178 例中 41 例）］で高かった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.3.1，Table AEC.14.2.1.3.2）。

- 第 12 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は，リトレシチニブ 200/30 mg 群［37.50%（112 例中 42 例）］および 30 mg 群［35.51%（107 例中 38 例）］より 200/50 mg 併合群［52.19%（433 例中 226 例）］および 50 mg 併合群［45.12%（164 例中 74 例）］で高かった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.3.1，Table AEC.14.2.1.3.2）。

ベースラインからの変化量は，SALT≤20 達成のような 2 値変数ではなく，連続値の評価項目である。B7981015 試験では，リトレシチニブ 50 mg 群は 30 mg 群と比較して，SALT スコアがベースラインから一貫して大きく改善した（M2.7.6）。

- 導入投与の有無に関わらず，リトレシチニブ 50 mg 群は 30 mg 群［200/30 mg 群（29.2）および 30 mg 群（23.6）］より第 24 週時の SALT スコアのベースラインからの低下量（改善）

の平均値が大きかった［200/50 mg 群（36.5）および 50 mg 群（33.3）］（B7981015 試験総括報告書 Table 14.2.2.5.1.1）。

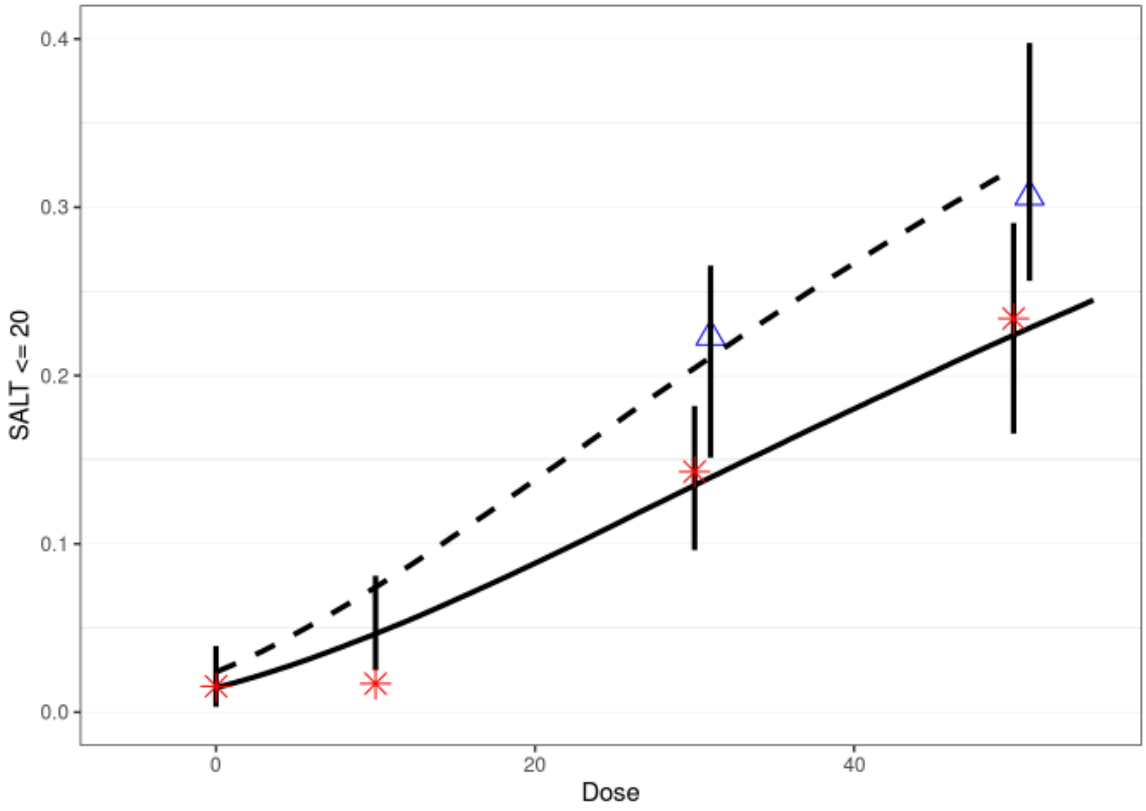
- 導入投与の有無に関わらず，リトレシチニブ 50 mg 群は 30 mg 群［200/30 mg 群（39.5）および 30 mg 群（38.5）］より第 48 週時の SALT スコアのベースラインからの低下量（改善）の平均値が大きかった［200/50 mg 群（47.2）および 50 mg 群（48.6）］（B7981015 試験総括報告書 Table 14.2.2.5.2.1）。

4.1.1. 第 6 ヵ月時の SALT≤20 に基づく曝露-反応関係

B7981015 試験の第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成割合に基づいて，リトレシチニブの頭部の毛髪再生に関する曝露-反応関係を評価した（B7981015 試験総括報告書 9.7.3.3 項，11.1.2.1.1 項）。2 つのステップで解析し，最初に E_{max} モデルを用いて導入投与を用いた効果についてロジスティック回帰分析で評価した。導入投与を用いた効果は統計的に有意（p=0.043874）であった（B7981015 試験総括報告書 Table 14.2.1.6）。次に 3 つのパラメータによる E_{max} モデルを用いたリトレシチニブの曝露-反応解析からは，第 6 ヵ月時の SALT≤20 達成について用量-反応関係が認められた（Figure 39，B7981015 試験総括報告書 Table 14.2.1.7）。

第 6 ヵ月時の曝露-反応モデルの推定より，50 mg 以下の投与量は用量反応曲線の線形部分である（Figure 39）。したがって，50 mg 投与は 30 mg 投与より高い有効性が得られると予測される。

Figure 39 Exposure-Response Analysis for the Probability of Response Based on SALT ≤20 at Week 24 (FAS) (B7981015)



Red star: observed proportion of responders for the groups that did not receive a loading dose: 0 mg (placebo), 10 mg, 30/30 mg and 50/50 mg.

Blue triangle: observed proportion of responders for the groups with loading dose (i.e. 200/30 mg and 200/50 mg).

The dashed line is for treatment groups with loading dose and the solid line is for treatment groups without loading dose.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13JUL2021 (13:56) Source Data: adas Table Generation: 29Jul2021 (15:52) (Database snapshot date : 12JUL2021) Output File: ./nda1_cdisc/B7981015/ER_model1_SALT20_F

Source: B7981015 試験総括報告書 Figure 4

4.1.2. 経時的曝露-反応解析

SALT スコアの経時的曝露-反応解析には共変量解析が含まれ，ステップワイズ法を用いて共変量を選択し，最終経時的曝露-反応モデルを開発した。モデル開発についての詳細は，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 5 項に記載した。

曝露-反応解析および単変量の部分集団解析から得られた上述の観察データをさらに理解するため最終経時的曝露-反応モデルを用いた（M2.7.2.3.4.1.1）。経時的曝露-反応解析の方法については MIDD パイロットプログラムの一部として FDA と議論している。

経時的曝露-反応解析では有効性に影響する濃度指標として C_{avg} を利用した（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 3.2.1 項）。

経時的曝露-反応解析で定量化された濃度反応プロファイルより，維持用量は用量反応曲線の線形部分にあり，リトレシチニブ 50 mg に関連する濃度が EC_{50} に近似していることが確認された。したがって，前述した曝露-反応解析の結果と同様に，リトレシチニブ 50 mg は有効性の観点から 30 mg 投与よりベネフィットが大きいことが予測される。第 6 ヵ月時および第 12 ヵ月時のモデルで予測された，プラセボで調整した改善達成割合は，リトレシチニブ 30 mg 投与と比較して 50 mg 投与で高かった（それぞれ 8%および 12%）。

有効性に対する導入投与の影響は，半減期が長い薬剤がより早く定常状態の濃度に到達するための導入投与の効果に類似していると考えられる[11]。薬物動態学的観点から半減期が長い薬剤で導入投与を実施することと同様に，SALT スコアの変化はリトレシチニブの薬力学的半減期が長いこと（平均トランジット時間の推定値は 13.5～33.8 週）と関連していた（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 6.5 項）。よって，導入投与は維持用量で予測される薬理学的反応の達成率を加速するが，投与期間が短い（導入量の 4 週間投与）ため維持用量で予測される達成率を超えることはない。臨床試験の第 6 ヵ月時および第 12 ヵ月時で観察された結果は経時的曝露-反応モデルによる予測と一致しており，濃度により間接的な薬理学的反応が起こるという薬理学的原理と一致している[12,13]。

要約

SALT スコアを用いた経時的曝露-反応解析の主な結論は以下のとおりであった。

- 最終経時的曝露-反応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，曝露-反応解析で示された導入投与が第 6 ヵ月時の SALT≤20 の早期達成に寄与するという知見が確認された。しかしながら第 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り，導入投与を用いたベネフィットは長期間継続しなかった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 6.8 項）。

- EC_{50} の推定値は 53.6 ng/mL（C_{avg} 値）であり，最高維持用量である 50 mg（定常状態の C_{avg} は 52.0 ng/mL）が ED_{50} と同程度であることが示された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 7 項）。

    - 50 mg 投与による曝露は EC_{50} に近似しており，50 mg 投与は曝露-反応曲線の線形部分でのより高い用量となるため，30 mg 投与と比較して有効性の観点で得られるベネフィットが大きい。

- 経時的曝露-反応モデルでの重要な共変量は，AA の重症度（ベースライン時の AT/AU）のみであった。AT/AU を罹患していない場合との最大の違いは，スケールを変換したベースライン時パラメータ（SALT スコアのベースライン）にあり，AT/AU を罹患している集団では AT/AU を罹患していない集団と比較して SALT20 達成割合が低くなる可能性があることが示された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 7 項）。

- 最終経時的曝露-反応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，SALT≤20 達成前の 6 週間以上の休薬は SALT≤20 達成を遅延させる可能性があることが示された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 6.9 項）。

さらに，SALT≤20 達成後の 6 週間以上の休薬により，患者の 12%以上で SALT スコアの悪化につながることが予測された（5.7 項）。解析の詳細は，M2.7.2 臨床薬理試験 3.4.1.1 項および M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 and PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158-Addendum に示した。

4.1.2.1. 部分集団の有効性評価（経時的曝露-反応モデルによる共変量解析）

経時的曝露-反応モデルによる共変量解析の重要な結論は，性別，人種，地域および年齢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ことである（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 8 項）。

しかしながら，前述したいくつかの部分集団（例えば，性別）の単変量解析より，部分集団間の改善割合の点推定値に明らかな違いが認められた（3.3 項）。このことは，部分集団間のリトレシチニブ濃度の違いおよび AT/AU を罹患する治験参加者の割合で部分的に説明可能である。

経時的曝露-反応解析に用いた濃度は，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157 に記載した POPPK モデルに基づき生成した。体重は，アロメトリックスケーリングに従って経時的曝露-反応モデルの重要な共変量の 1 つとして含まれているため，経時的曝露-反応解析の結果は体重の違いを考慮している（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 Addendum 4.3 項）。

経時的曝露-反応解析は次のことが重要であると示した。

- 50 mg 以下の投与量は，濃度-反応曲線の線形部分にあたる。したがって，濃度差に対する有効性反応がより高感度となった。
- ベースライン時の AT/AU の罹患状態は，経時的曝露-反応モデルのパラメータでは重要な共変量であった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 Addendum 4.2 項）。

性別，年齢，人種または地域の単変量部分集団解析で，改善割合にみられた数値的な違いは，以下の要因の影響の組み合わせにより説明可能であった。

- AT/AU を罹患しない治験参加者に対する AT/AU を罹患する治験参加者の割合（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 Addendum 4.3 項）
- 10～50 mg の用量は濃度-反応曲線の線形部分に位置しており，有効性反応は濃度差に対して高感度である。
    - 体重の差によりリトレシチニブ濃度が異なる可能性があるため，体重が異なる部分集団（例えば，性別，年齢，人種または地域）は，体重の差に付随して有効性反応に数値的な違いが認められる場合がある（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 Addendum 4.3 項）。

4.1.2.1.1. AT/AU の割合および体重の影響

部分集団の達成割合は，対象集団の AT/AU を罹患する治験参加者の割合が影響した。しかしながら，体重および体重に関連する濃度も影響するため，観察された達成割合は 2 つの要因

（AT/AU を罹患する治験参加者の割合および到達した濃度）の影響が組み合わさったことによる可能性があった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 Addendum 4.3 項）。

経時的曝露-反応モデルを用いたシミュレーション

4.1.2.1 項で検討した考えを示すため，経時的曝露-反応モデルを用いたシミュレーションにより達成割合に対する AT/AU を罹患する治験参加者の割合および体重の影響をさらに評価した（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158-Addendum 4.3 項）。

部分集団間の体重 10 kg の差は，達成割合では 2%～2.5%の差となった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158-Addendum Table 7）。

AT/AU の場合，AT/AU を罹患する治験参加者と AT/AU を罹患しない治験参加者では達成割合は最大 25%の差となった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158-Addendum Table 7）。

4.1.2.1.2. 選択された部分集団の改善に対する共変量の影響

経時的曝露-反応モデルを用いたシミュレーションでは，性別，年齢，地域および人種は，リトレシチニブの第 12 ヵ月時の SALT≤20 達成割合に対する長期的な影響はなかった。

以下に経時的曝露-反応モデルを用いたシミュレーションにより，特定の共変量が達成割合に与える影響をさらに調査した結果を示した。本シミュレーションの目的は，B7931005 試験，B7981015 試験および B7981032 試験（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 Addendum 4.2 項）の併合データの人口統計学的特徴に基づき，注目すべき部分集団間の長期的な有効性を予測および比較し，3.3 項に示した部分集団解析の結果と合わせて考察することである。

シミュレーション方法の詳細を M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158-Addendum 3.3 項に示した。

性別の影響

性別はリトレシチニブの SALT≤20 達成割合の長期的な有効性に対して重要な影響はなかった。

男性および女性の第 12 ヵ月時の長期的な SALT≤20 達成割合より，リトレシチニブはどちらの部分集団でも有意かつ臨床的に意味のある有効性を示し，男性および女性での達成割合の数値的な違いは，リトレシチニブ濃度の差（体重差による）および AT/AU を罹患する治験参加者の割合の差に起因しうるものであった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 Addendum 4.2.1 項）。

併合データの性別でのリトレシチニブ濃度，AT/AU の割合，および試験対象集団の予測された達成割合を Table 4 に示した。

- 以下の理由により，平均的に男性の有効性の達成割合は女性より低いことがシミュレーションで予測された。
    - 男性は体重が重いため，女性よりリトレシチニブ濃度が低い（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 Addendum 4.2.1 項）。

- 試験対象集団では，おそらく偶然だと思われるが，男性の AT/AU 罹患割合が高かった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 Addendum 4.2.1 項）。

男性の SALT≦20 達成割合で，3.3.4 項に示した経時的な観察値と予測値（Table 4）との差について，一部の原因は明らかではないものの，大部分については男性の部分集団の AT/AU を罹患する割合および曝露量で説明できる。

Table 4. Summary of Predicted Responder Rates for SALT ≤20 at Month 12 for Gender Subgroups

Subgroup	n	Geometric mean $C_{avg,ss}$[a] (ng/ml)	AT/AU Proportion[a] (%)	RR For SALT ≤20 at Month 12[b] (% [95% PI])
Males	463	41	46	46.7 (42.3, 50.8)
Females	805	58	40	54.4 (51.3, 57.5)

Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158-Addendum Table 3.
$C_{avg,ss}$ = average drug concentration at steady state.
PI = prediction interval
RR = responder rate.
a. PK exposure and AT/AU proportion assumed for the simulation are identical to the observed demographic characteristics of the pooled dataset across all treatment groups.
b. Results were presented as median and 95% PI.

年齢の影響

年齢はリトレシチニブの SALT≦20 達成割合の長期的な有効性に対して重要な影響はなかった。

Table 5 に示した部分集団では，青少年は体重が軽いためリトレシチニブ濃度がわずかに高くなる可能性があった（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 Addendum 4.2.2 項）。青少年で予測された SALT≦20 達成割合は成人よりわずかに高く，成人および青少年で観察されたデータと同様であった（3.3.2 項）。

全体として，青少年で予測された SALT≦20 達成割合はわずかに高いものの，成人および青少年で予測区間が重複していることより達成割合は成人および青少年で同様であると考えられた（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 Addendum 4.2.2 項）。

Table 5. Summary of Predicted Responder Rate for SALT ≤20 at Month 12 for Adolescents and Adults

Subgroup	n	Geometric mean $C_{avg,ss}$[a] (ng/ml)	AT/AU Proportion[a] (%)	RR For SALT<20 at Month 12[b] (%, (95% PI))
Adolescent	170	54	36	54.7 (48.2, 61.2)
Adult	1098	51	43	50.9 (48.4, 53.9)

Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158-Addendum Table 4
$C_{avg,ss}$ = average drug concentration at steady state.
PI = prediction interval
RR = responder rate.
a. PK exposure and AT/AU proportion assumed for the simulation are identical to the observed demographic characteristics of the pooled dataset across all treatment groups.
b. Results were presented as median and 95% PI.

地域の影響

地域はリトレシチニブの SALT≤20 達成割合の長期的な有効性に対して重要な影響はなかった。

アジア，欧州，北アメリカおよびその他の地域では，SALT≤20 達成割合に意味のある違いはないと予測された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 Addendum 4.2.4 項）。

多様な地域間でリトレシチニブ濃度および AT/AU を罹患する割合に偏りはなく，予測された SALT≤20 達成割合は同様であった（Table 6）。

したがって，アジア，欧州，北アメリカおよびその他の地域の SALT≤20 達成割合は同様であると結論づけられる。

Table 6. Summary of Predicted Responder Rate for SALT ≤20 at Month 12 by Region

Subgroup	n	Geometric mean $C_{avg,ss}$[a] (ng/ml)	AT/AU Proportion[a] (%)	RR For SALT<20 at Month 12[b] (%, (95% PI))
Asia	210	53	50	50.5 (43.8, 56.2)
Europe	271	52	44	50.9 (45.8, 56.5)
North America	595	50	39	52.4 (48.7, 56.3)
Rest of World	192	51	40	51.0 (44.3, 57.3)

Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158-Addendum Table 6
$C_{avg,ss}$ = average drug concentration at steady state.
PI = prediction interval
RR = responder rate.
a. PK exposure and AT/AU proportion assumed for the simulation are identical to the observed demographic characteristics of the pooled dataset across all treatment groups.
b. Results were presented as median and 95% PI.

人種の影響

人種はリトレシチニブの SALT≤20 達成割合の長期的な有効性に対して重要な影響はなかった。

黒人，アジア人，その他および白人の人種区分では，SALT≤20 達成割合に意味のある違いはないと予測された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 Addendum 4.2.3 項）。

黒人，アジア人および白人の部分集団間で予測された SALT≤20 達成割合はおおむね同様であり，曝露量および AT/AU を罹患する割合も 3 つの部分集団間で同様であった（Table 7）。

Table 7. Summary of Predicted Responder Rate for SALT ≤20 at Month 12 by Race

Subgroup	n	Geometric mean $C_{avg,ss}$ (ng/ml)	AT/AU Proportion[a] (%)	RR For SALT≤20 at Month 12 (%, (95% PI))
Asian	286	52	43	52.1 (46.9, 57.7)
Black	46	55	43	52.2 (39.1, 65.2)
Other	47	60	32	59.6 (46.8, 72.3)
White	889	50	42	50.8 (47.9, 54.0)

Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158-Addendum Table 5
$C_{avg,ss}$ = average drug concentration at steady state.
PI = prediction interval
RR = responder rate.
a. PK exposure and AT/AU proportion assumed for the simulation are identical to the observed demographic characteristics of the pooled dataset across all treatment groups.
b. Results were presented as median and 95% PI.

4.2. 推奨される用法・用量

12 歳以上の青少年および成人の AA 患者（AT および AU を含む）に対するリトレシチニブの推奨用法・用量は，50 mg の QD 投与である。リトレシチニブは，食事の有無に関わらず投与可能である（M2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法 3.1 項）。

日本人集団では全体集団の結果と同様に，リトレシチニブの 50 mg はプラセボと比較して高い有効性を示し，長期的な有効性も認められた。部分集団別（人種）の有効性は白人とアジア人は同様であったこと（3.3.5 項），ならびに経時的曝露-反応モデルによる共変量解析の結果，民族および地域は重要な共変量として特定されなかったこともこの結果を裏付けている。リトレシチニブ 50 mg の安全性プロファイルは良好であり，日本人集団は全体集団とおおむね同様であった。ま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。日本人集団に対して全体集団と同様の推奨用法・用量を選択することは妥当と考える。

用法・用量および推奨投与量の妥当性については，M2.5 臨床に関する概括評価 6.5 項に記載した。

5. 効果の持続，耐薬性

本項では，全曝露コホートの B7981032 試験の第 12 ヵ月～最長第 24 ヵ月までの長期データを示した（Figure 4）。全曝露コホートの 594 例が第 18 ヵ月時の SALT スコア を，354 例が第 24 ヵ月時の SALT スコア を有していた（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.3.1）。

全曝露コホートの日本人集団の長期投与の有効性は 5.6 項に示した。

5.1. 長期投与の有効性

- リトレシチニブ 50 mg 投与では，導入投与の有無に関わらず，SALT≤20 に基づく頭部の毛髪再生に対する効果が少なくとも第 24 ヵ月まで持続した。
- リトレシチニブ 50 mg 投与では，導入投与の有無に関わらず，眉毛および睫毛の再生に対する効果が少なくとも第 24 ヵ月まで持続した。

- リトレシチニブ 50 mg 投与では，導入投与の有無に関わらず，第 12 ヵ月時に SALT≤20 を達成したレスポンダーの約 90%で，第 24 ヵ月時も SALT≤20 達成が維持された。
- リトレシチニブ 50 mg 投与では，導入投与の有無に関わらず，第 12 ヵ月時に SALT≤20 を達成しなかったノンレスポンダーの 30%超が，第 24 ヵ月時に SALT≤20 を達成した。
- B7981015 試験でリトレシチニブ 200/30 mg または 30 mg を投与され，B7981032 試験に移行後に 50 mg 投与を開始した治験参加者では，SALT≤20 達成割合は第 24 ヵ月時まで継続的に増加した。

5.2. SALT≤20 達成に基づく長期有効性および長期有効性の持続

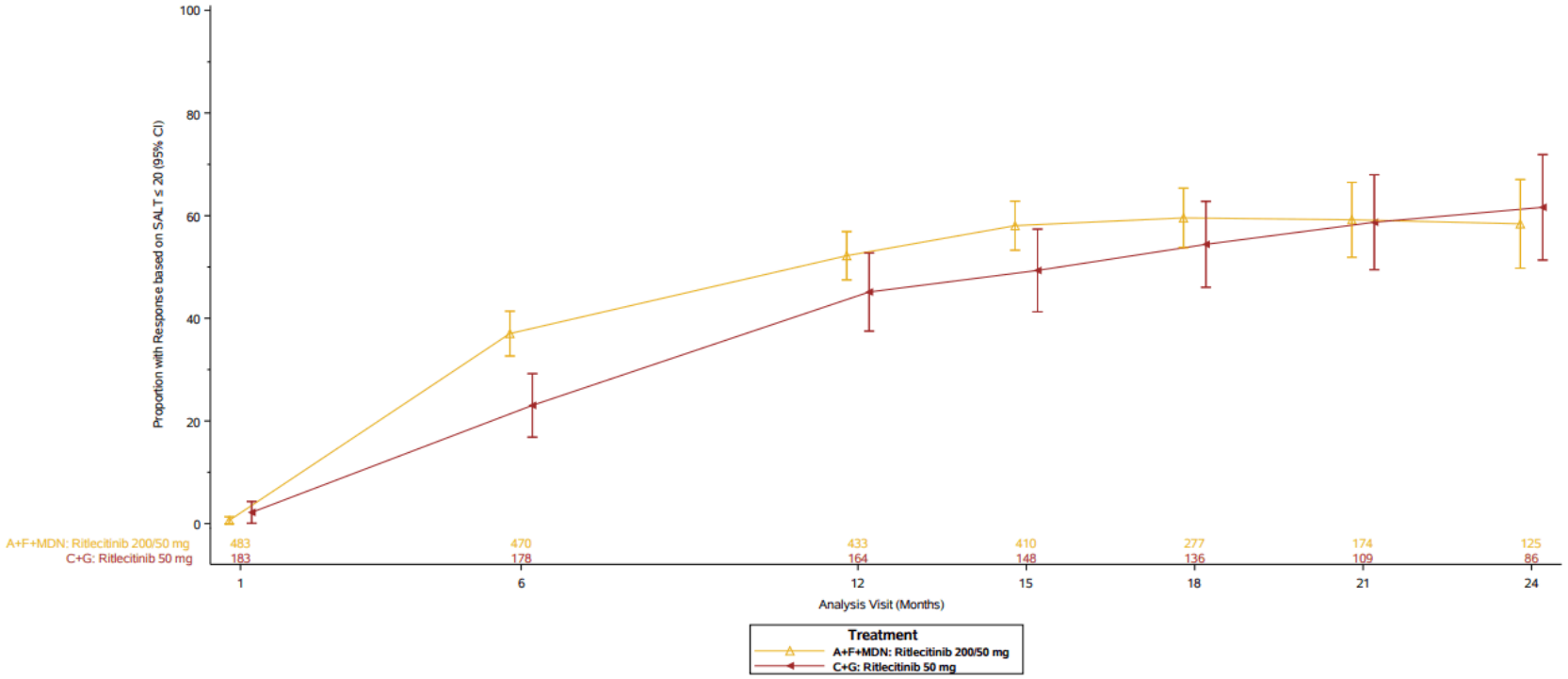
リトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群ともに，SALT≤20 達成割合は第 12 ヵ月～第 24 ヵ月まで継続的に増加した（Figure 40）。

第 12 ヵ月時以降の SALT≤20 達成割合は 200/50 mg 併合群と 50 mg 併合群で同様であり，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（Figure 40，M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.3.2）。

- 200/50 mg 併合群の SALT≤20 達成割合は，第 12 ヵ月時で 52.19%（433 例中 226 例），第 24 ヵ月時で 58.40%（125 例中 73 例）であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.3.2）。
- 50 mg 併合群の SALT≤20 達成割合は，第 12 ヵ月時で 45.12%（164 例中 74 例），第 24 ヵ月時で 61.63%（86 例中 53 例）であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.3.2）。

B7981015 試験で 200/30 mg 群および 30 mg 群の治験参加者は，B7981032 試験に移行後に 50 mg 投与を開始した。これらの投与群では，SALT≤20 達成割合は第 24 ヵ月まで継続的に増加した（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.3.1）。

Figure 40. SALT ≤ 20 Response at Selected Timepoints - Line Plot (Combined Groups, All Exposure Cohort)



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.
Confidence Interval is calculated based on normal approximation.
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

Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.1.3.4

5.3. EBA および ELA における長期有効性および長期有効性の持続

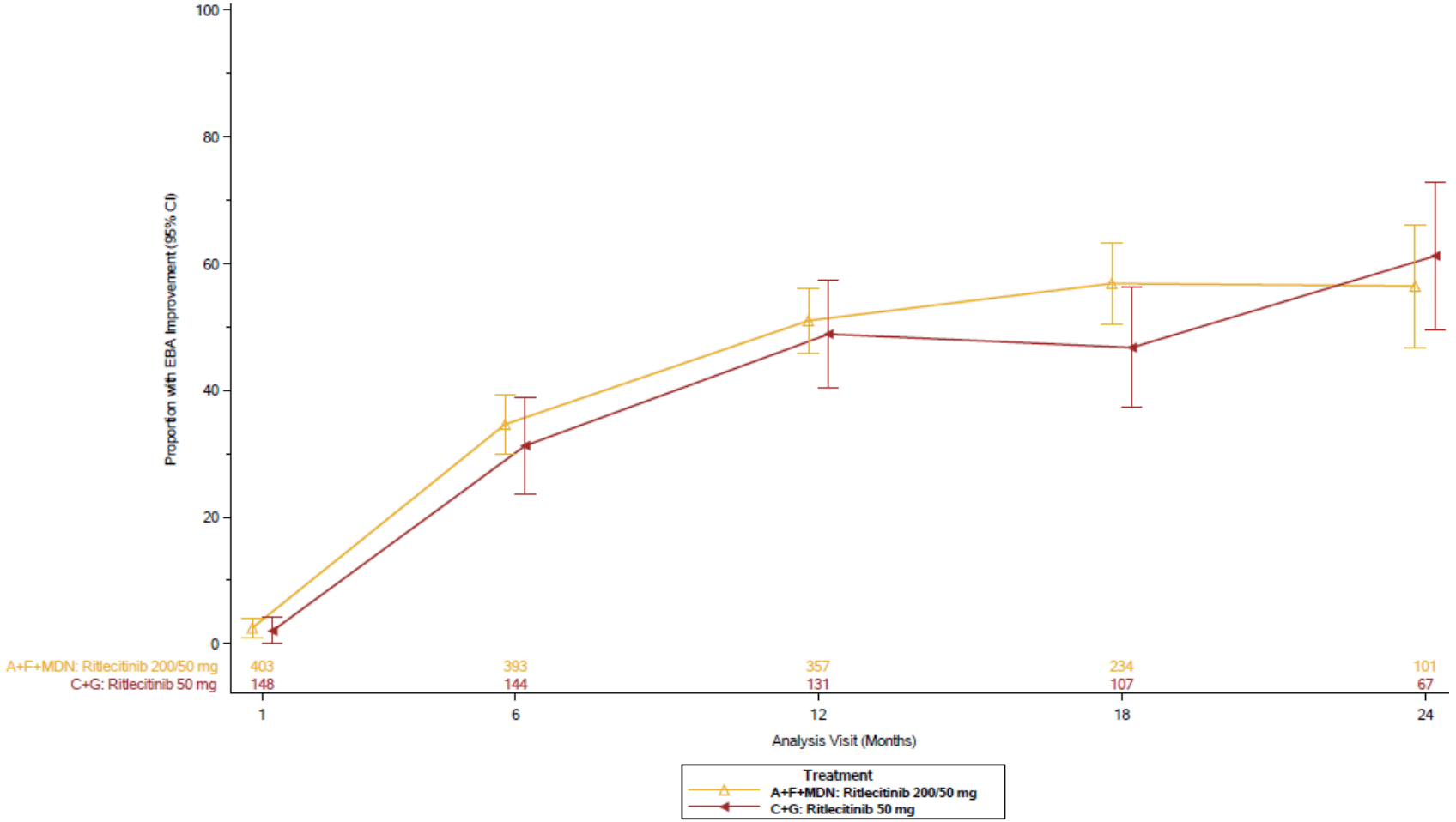
ベースライン時 EBA または ELA スコアが異常を示した治験参加者における EBA および ELA 改善割合は，リトレシチニブ 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群ともに，第 12 ヵ月～第 24 ヵ月まで継続的に増加した（Figure 41，Figure 42）。

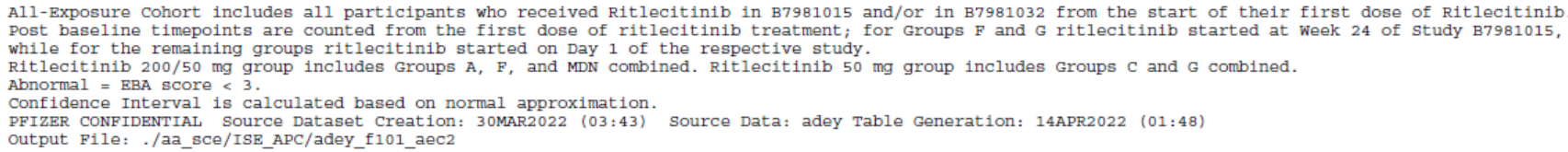
第 6 ヵ月時を含むすべての評価時点で，EBA または ELA 改善割合は 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群でおおむね同様であり，導入投与の有無により効果の持続に差は認められなかった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.3.2.1，Table AEC.14.2.4.4.2.1）。

- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群の EBA 改善割合は第 12 ヵ月時で 50.98%，第 24 ヵ月時で 56.44%であり，ELA 改善割合は第 12 ヵ月時で 50.61%，第 24 ヵ月時に 60.00%であった。
- リトレシチニブ 50 mg 併合群の EBA 改善割合は第 12 ヵ月時で 48.85%，第 24 ヵ月時で 61.19%であり，ELA 改善割合は第 12 ヵ月時で 45.30%，第 24 ヵ月時で 51.67%であった。

B7981015 試験の 200/30 mg 群および 30 mg 群の治験参加者は，B7981032 試験に移行後に 50 mg 投与を開始した。これらの投与群では，EBA または ELA 改善割合は第 24 ヵ月まで継続的に増加した（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.3.1.1，Table AEC.14.2.4.4.1.1）。

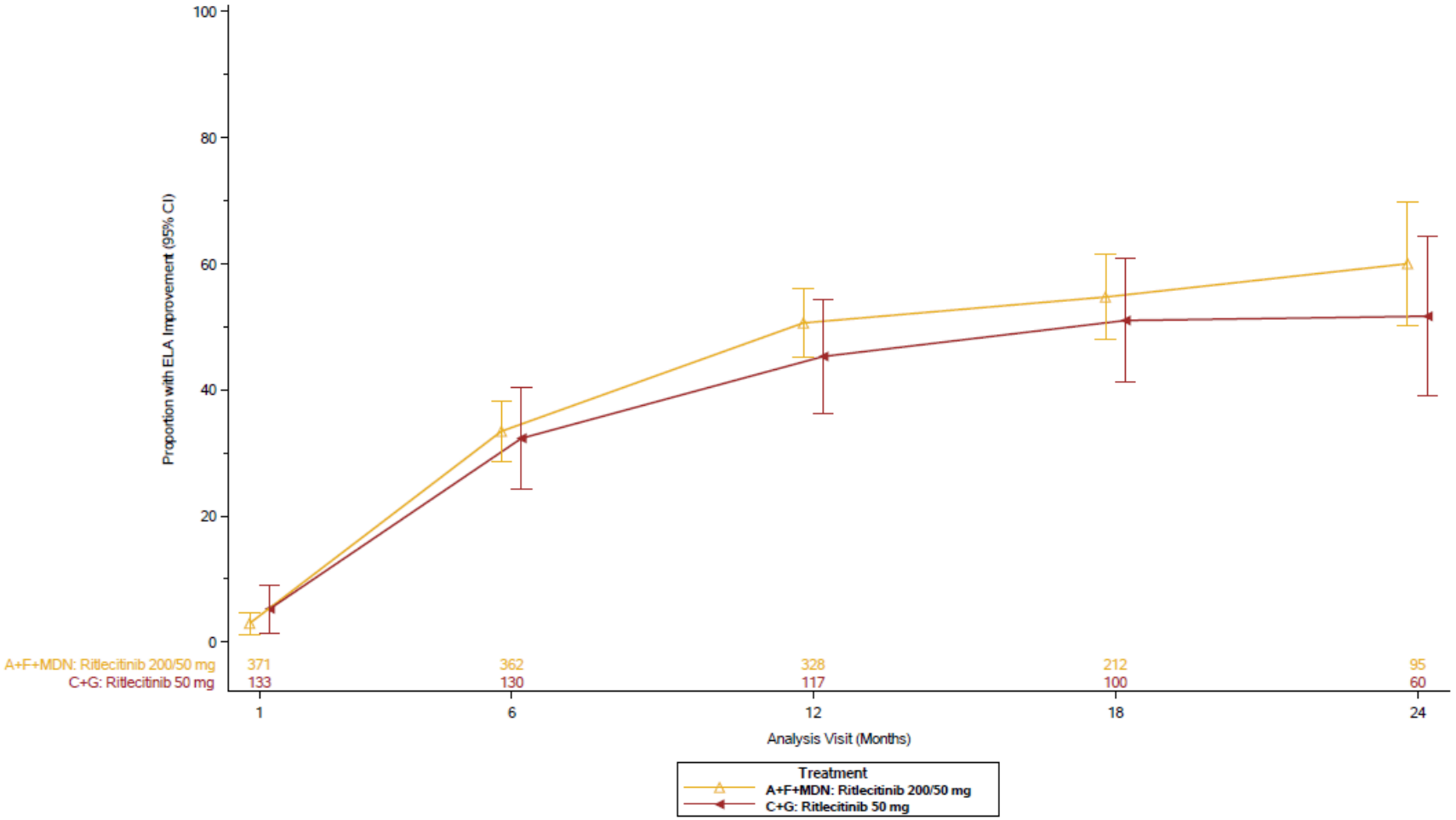
Figure 41. EBA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal EBA Score) at Selected Timepoints (Among Participants With Abnormal EBA at Baseline) – Line Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)

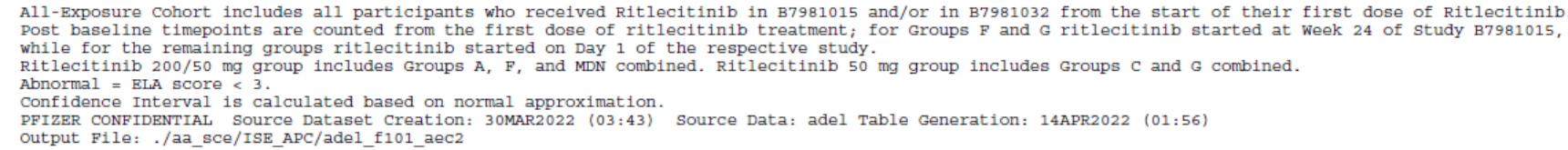




Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.4.3.2.2

Figure 42. ELA Response (≥2-Grade Improvement From Baseline or a Normal ELA Score) at Selected Timepoints (Among Participants With Abnormal ELA at Baseline) – Line Plot (Combined Treatment Groups, All Exposure Cohort)





Source: M5.3.5.3 SCE Figure AEC.14.2.4.4.2.2

5.4. 第 12 ヵ月時レスポンダーにおける長期有効性の持続

全曝露コホートで投与継続中の治験参加者における投与 1 年超の効果の持続を評価するため，第 12 ヵ月時に SALT≤20 を達成した治験参加者（レスポンダー）のうち，第 24 ヵ月時の SALT スコアを有する治験参加者を対象に，有効性解析を実施した。

第 12 ヵ月時レスポンダーの約 90%では，リトレシチニブ投与をさらに 12 ヵ月継続した第 24 ヵ月時も効果が持続していたことが示された（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.2.2.1, Table AEC.14.2.2.2.2）。

- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群では，第 24 ヵ月時 SALT スコアを有する第 12 ヵ月時レスポンダーの 91.07%（56 例中 51 例）で第 24 ヵ月時も効果が持続していた。第 12 ヵ月時レスポンダー226 例のうち 170 例は，第 24 ヵ月時データを欠測しており本解析から除外された。これら 170 例中 158 例は第 24 ヵ月時の規定来院を迎えていない治験参加者であった。
- リトレシチニブ 50 mg 併合群では，第 24 ヵ月時 SALT スコアを有する第 12 ヵ月時レスポンダーの 84.44%（45 例中 38 例）で第 24 ヵ月時も効果が持続していた。第 12 ヵ月時レスポンダー74 例のうち 29 例は，第 24 ヵ月時データを欠測しており本解析から除外された。これら 29 例中 20 例は第 24 ヵ月時の規定来院を迎えていない治験参加者であった。

5.5. 第 12 ヵ月時ノンレスポンダーにおける遅発効果

全曝露コホートで投与継続中の治験参加者における投与 1 年超の効果を評価するため，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）のうち，第 24 ヵ月時の SALT スコアを有する治験参加者を対象に有効性解析を実施した。

第 12 ヵ月時ノンレスポンダーの 30%超が，リトレシチニブ投与をさらに 12 ヵ月継続した第 24 ヵ月時に SALT≤20 を達成した（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.5.1，Table AEC.14.2.1.5.2）。

- リトレシチニブ 200/50 mg 併合群では，第 24 ヵ月時 SALT スコアを有する第 12 ヵ月時ノンレスポンダーの 30.88%（68 例中 21 例）が第 24 ヵ月時に SALT≤20 を達成した。第 12 ヵ月時ノンレスポンダー207 例中 139 例は，第 24 ヵ月時データを欠測しており本解析から除外された。これら 139 例中 99 例は第 24 ヵ月時の規定来院を迎えていない治験参加者であった。
- リトレシチニブ 50 mg 併合群では，第 24 ヵ月時 SALT スコアを有する第 12 ヵ月時ノンレスポンダーの 36.59%（41 例中 15 例）が第 24 ヵ月時に SALT≤20 を達成した。第 12 ヵ月時ノンレスポンダー90 例中 49 例は，第 24 ヵ月時データを欠測しており本解析から除外された。これら 49 例中 17 例は第 24 ヵ月時の規定来院を迎えていない治験参加者であった。

5.6. 日本人集団

全曝露コホート（B7981015 試験および B7981032 試験）の日本人集団の第 24 ヵ月時の有効性の結果を以下に示した。

第 24 ヵ月時の SALT≤20 達成の持続

全曝露コホートの日本人集団で，第 12 ヵ月時の SALT≤20 達成割合は 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群ともに，第 24 ヵ月時も維持された。

200/50 mg 併合群の SALT≤20 達成割合は，第 12 ヵ月時で 33.33%（36 例中 12 例），第 24 ヵ月時で 46.67 %（15 例中 7 例）であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.3.2.j）。

50 mg 併合群の SALT≤20 達成割合は，第 12 ヵ月時で 73.33%（15 例中 11 例），第 24 ヵ月時で 66.67 %（12 例中 8 例）であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.3.2.j）。

B7981015 試験の 200/30 mg 群および 30 mg 群の治験参加者は，B7981032 試験に移行後に 50 mg 投与を開始した。これらの治験参加者では，SALT≤20 達成割合は第 24 ヵ月まで継続的に増加した（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.3.1.j）。

第 24 ヵ月時の EBA および ELA における効果の持続

全曝露コホートの日本人集団で，第 12 ヵ月時の EBA 改善割合および ELA 改善割合は 200/50 mg 併合群および 50 mg 併合群ともに，第 24 ヵ月時も維持された。

リトレシチニブ 200/50 mg 併合群の EBA 改善割合は第 12 ヵ月時で 64.71%（34 例中 22 例），第 24 ヵ月時で 57.14%（14 例中 8 例）であり，ELA 改善割合は第 12 ヵ月時で 62.50%（32 例中 20 例），第 24 ヵ月時に 78.57%（14 例中 11 例）であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.3.2.1.j, Table AEC.14.2.4.4.2.1.j）。

リトレシチニブ 50 mg 併合群の EBA 改善割合は第 12 ヵ月時で 100.00%（14 例中 14 例），第 24 ヵ月時で 81.82%（11 例中 9 例）であり，ELA 改善割合は第 12 ヵ月時で 78.57%（14 例中 11 例），第 24 ヵ月時で 63.64%（11 例中 7 例）であった（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.3.2.1.j, Table AEC.14.2.4.4.2.1.j）。

B7981015 試験で 200/30 mg 群および 30 mg 群の治験参加者は，B7981032 試験に移行後に 50 mg 投与を開始した。これらの治験参加者では，EBA または ELA 改善割合は第 24 ヵ月まで継続的に増加した（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.4.3.1.1.j，Table AEC.14.2.4.4.1.1.j）。

第 12 ヵ月時レスポンダーにおける第 24 ヵ月時の SALT≤20 達成の持続

全曝露コホートの日本人集団で，第 12 ヵ月時に SALT≤20 を達成したレスポンダー（200/50 mg 併合群 12 例，50 mg 併合群 11 例）のうち，第 24 ヵ月時の SALT スコアを有する治験参加者（200/50 mg 併合群 4 例，50 mg 併合群 9 例）を対象に，有効性解析を実施した（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.2.2.2.j）。

リトレシチニブ 200/50 mg 併合群では，第 24 ヵ月時 SALT スコアを有する第 12 ヵ月時レスポンダーの 100%（4 例中 4 例）で第 24 ヵ月時も効果が持続していた。第 12 ヵ月時レスポンダー12 例中 8 例は，第 24 ヵ月時データを欠測しており本解析から除外された。これら 8 例はいずれも第 24 ヵ月時の規定来院を迎えていない治験参加者であった。

リトレシチニブ 50 mg 併合群では，第 24 ヵ月時 SALT スコアを有する第 12 ヵ月時レスポンダーの 88.89%（9 例中 8 例）で第 24 ヵ月時も効果が持続していた。第 12 ヵ月時レスポンダー11 例

中 2 例は，第 24 ヵ月時データを欠測しており本解析から除外された。これら 2 例はいずれも第 24 ヵ月時の規定来院を迎えていない治験参加者であった。

日本人集団の個々の投与群の結果は M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.2.2.1.j に示した。

第 12 ヵ月時ノンレスポンダーにおける第 24 ヵ月時の遅発効果

全曝露コホートの日本人集団で，第 12 ヵ月時に SALT≤20 を達成しなかったノンレスポンダー（200/50 mg 併合群 24 例，50 mg 併合群 4 例）のうち，第 24 ヵ月時の SALT スコアを有する治験参加者（200/50 mg 併合群 11 例，50 mg 併合群 3 例）を対象に，有効性解析を実施した（M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.5.2.j）。

リトレシチニブ 200/50 mg 併合群では，第 24 ヵ月時 SALT スコアを有する第 12 ヵ月時ノンレスポンダーの 27.27%（11 例中 3 例）が第 24 ヵ月時に SALT≤20 を達成した。第 12 ヵ月時ノンレスポンダー24 例中 13 例は，第 24 ヵ月時データを欠測しており本解析から除外された。これら 13 例中 11 例は第 24 ヵ月時の規定来院を迎えていない治験参加者であった。

リトレシチニブ 50 mg 併合群では，第 24 ヵ月時 SALT スコアを有する第 12 ヵ月時ノンレスポンダー3 例のうち第 24 ヵ月時に SALT≤20 を達成した治験参加者はいなかった。第 12 ヵ月時ノンレスポンダー4 例中 1 例は，第 24 ヵ月時データを欠測しており本解析から除外された。

日本人集団の個々の投与群の結果は M5.3.5.3 SCE Table AEC.14.2.1.5.1.j に示した。

5.7. 投与中断，投与中止および再投与

リトレシチニブ投与により目標とする頭部の毛髪再生を達成（SALT≤20 達成）した大部分の治験参加者では，投与を最長 6 週間中断しても，SALT≤20 は維持されると予測された。しかしながら，より長期の投与中断は SALT スコアを 20 超に悪化させる可能性があり，再投与により SALT≤20 を再達成しない患者も発現する可能性も予測された。これらの予測は以下の所見に基づいている。

1. 経時的曝露-反応解析による投与中断の影響評価

   - 解析には B7981015 試験，B7931005 試験および B7981032 試験のデータを含めた。目標とする臨床効果は SALT≤20 達成とした（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 6.9 項）。
   - 最終経時的曝露-反応 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から，SALT≤20 達成前に投与を 6 週間以上中断すると，SALT≤20 達成を遅延させる可能性が示された（M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158 6.9 項）。
   - さらに，目標とする臨床効果である SALT≤20 達成後に投与を 6 週間以上中断すると，患者の 12%では SALT≤20 達成が維持されないことが予測された（Table 8，M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158-Addendum 4.1 項）。

Table 8. Proportion of Responders Losing SALT ≤20 Response for Various Dose Interruption Durations

Treatment Interruption Duration (Weeks)	Proportion of Responders Losing SALT ≤20 Response (%)
4	5.2
6	12
8	21
10	29
12	36
14	43
16	47

Source: M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-sNDA-1158-Addendum Table 1

2. B7931005 試験の投与中止／再投与

- いくつかの試験デザインの特徴（投与 6 ヵ月後のレスポンダーに対する投与中断，SALT≤20 と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）から，本試験結果に基づく推論には限界がある（1.1.2.3 項）。

- 経時的曝露-反応解析と同様に，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 試験の投与中止期間では，再投与基準（第 24 週の 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 4.3 週間，中央値は 16.1 週間あった（B7931005 試験総括報告書 11.2.3.1 項 Table 36）。

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（B7931005 試験総括報告書 11.2.3.3.3 項）。

6. 付録

該当なし

7. 参考文献

1 Strazzulla LC, Wang EHC, 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.

2 Liu LY, Craiglow BG, 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):22-28.

3 Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG, et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. JCI Insight. 2016;1(15):e89776.

4 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.

5 Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines--Part II. National Alopecia Areata Foundation. J Am Acad Dermatol. 2004;51(3):440-7.

[6] Wyrwich KW, Kitchen H, Knight S, et al. The Alopecia Areata Investigator Global Assessment scale: a measure for evaluating clinically meaningful success in clinical trials. The British journal of dermatology. 2020;183(4):702-9.

[7] Gnanasakthy A, Barrett A, Norcross L, et al. Use of Patient and Investigator Global Impression Scales: A Review of Food and Drug Administration-Approved Labeling, 2009 to 2019. Value Health. 2021;24(7):1016-23.

[8] 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.

[9] Wyrwich KW, Winnette R, Bender R, et al. Validation of the Alopecia Areata Patient Priority Outcomes (AAPPO) Questionnaire in Adults and Adolescents with Alopecia Areata. Dermatol Ther (Heidelb). 2021;10.1007/s13555-021-00648-z.

[10] Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. Stat Med. 1985;4(2):213-26.

[11] Gibaldi M, Perrier D. Multiple Dosing. Pharmacokinetics, Second Edition. New York: Marcel Dekker; 1982.

[12] Sharma A, Jusko WJ. Characteristics of indirect pharmacodynamic models and applications to clinical drug responses. Br J Clin Pharmacol. 1998;45(3):229-39.

[13] Dayneka NL, Garg V, Jusko WJ. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. J Pharmacokinet Biopharm. 1993;21(4):457-78.