TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 6
LIST OF FIGURES 12
略号および用語の定義一覧 14
1. 医薬品への曝露 18
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 18
1.2. AA を適応とするリトレシチニブ臨床開発プログラムで安全性を評価した臨床試験 19
1.3. 併合コホート 21
1.3.1. PCPAA および PCPAAV 23
1.3.2. OYEP 25
1.3.3. AEP 25
1.4. 安全性データの収集 26
1.5. 外部判定委員会による評価 27
1.6. 安全性評価項目の解析方法 28
1.6.1. 日本人集団に対する解析 32
1.6.2. 安全性データのコンテキスト化 32
1.6.2.1. 外部の安全性データ 33
1.6.2.2. 文献調査に基づく安全性データ 34
1.6.3. COVID-19 パンデミックの影響 34
1.6.4. 安全性の叙述 34
1.7. 全般的な曝露状況 35
1.7.1. 第 24 週時までの安全性 35
1.7.1.1. PCPAA 35
1.7.1.2. PCPAAV 38
1.7.2. 第 48 週時までの安全性：OYEP 38
1.7.2.1. 日本人集団 39
1.7.3. 長期的な安全性：AEP 39
1.7.3.1. 日本人集団 41
1.7.4. 内因性および外因性要因別の曝露量 41
1.8. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 43
1.8.1. 第 24 週時までの安全性 44
1.8.1.1. PCPAA 44

1.8.1.2. PCPAAV 48
1.8.1.3. 日本人集団 48
1.8.2. 第 48 週時までの安全性：OYEP 48
1.8.2.1. 日本人集団 48
1.8.3. 長期的な安全性：AEP 48
1.8.3.1. 日本人集団 49
2. 有害事象 49
2.1. 有害事象の解析 49
2.1.1. 比較的よく見られる有害事象 50
2.1.1.1. 第 24 週時までの安全性：PCPAA および PCPAAV 51
2.1.1.2. 第 48 週時までの安全性：OYEP 59
2.1.1.3. 長期的な安全性：AEP 60
2.1.1.4. 有害事象：内因性および外因性要因別の解析 64
2.1.2. 死亡 65
2.1.2.1. 日本人集団 65
2.1.3. その他の重篤な有害事象 65
2.1.3.1. 第 24 週時までの安全性：PCPAA および PCPAAV 66
2.1.3.2. 第 48 週時までの安全性：OYEP 68
2.1.3.3. 長期的な安全性：AEP 69
2.1.3.4. 日本人集団 70
2.1.3.5. 重篤な有害事象の簡潔な叙述 70
2.1.3.6. 重篤な有害事象：内因性および外因性要因別の解析 70
2.1.4. その他の重要な有害事象 71
2.1.4.1. 治験または投与中止に至った有害事象 71
2.1.4.2. 投与の一時中止に至った有害事象 72
2.1.4.3. 日本人集団 74
2.1.4.4. 治験または投与中止に至った有害事象：内因性および外因性要因別の解析 75
2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析 75
2.1.5.1. 重篤な感染症 78
2.1.5.2. 日和見感染 84
2.1.5.3. 帯状疱疹 85

2.1.5.4. 単純ヘルペス 92
2.1.5.5. 結核 93
2.1.5.6. PMAR：リトレシチニブへの曝露と感染症の関連性 94
2.1.5.7. 悪性腫瘍 95
2.1.5.8. 心血管関連事象 102
2.1.5.9. 出血関連事象 108
2.1.5.10. 神経聴覚関連事象 111
2.1.5.11. 皮膚関連事象 134
2.1.6. 青少年の成長および発達に関連する事象 143
2.1.7. その他の補足的なデータ 145
2.1.8. 特定の安全性リスクのコンテキスト化 146
2.1.8.1. 注目すべき安全性事象のリスクのコンテキスト化 149
2.1.9. 米国の疫学的解析による安全性データ 152
2.1.10. デンマークの疫学的解析による安全性データ 153
2.1.11. 文献の安全性データ（観察研究） 154
2.2. 個別有害事象の文章による説明 155
3. 臨床検査値の評価 155
3.1. 血液学的検査値 156
3.1.1. ヘモグロビン 157
3.1.1.1. ヘモグロビン：第 24 週時までの安全性 157
3.1.1.2. ヘモグロビン：第 48 週時までの安全性（OYEP） 161
3.1.1.3. ヘモグロビン：長期的な安全性（AEP） 164
3.1.1.4. ヘモグロビンの変化：内因性要因および外因性要因による解析 167
3.1.1.5. ヘモグロビン：日本人集団 167
3.1.2. 白血球数 167
3.1.3. 好中球絶対数 167
3.1.3.1. 好中球絶対数：第 24 週時までの安全性 168
3.1.3.2. 好中球絶対数：第 48 週時までの安全性（OYEP） 172
3.1.3.3. 好中球絶対数：長期的な安全性（AEP） 173
3.1.3.4. 好中球絶対数：日本人集団 176
3.1.4. リンパ球絶対数およびリンパ球サブセット 177
3.1.4.1. リンパ球絶対数 177

3.1.4.2. リンパ球サブセット 189
3.1.5. 血小板数 192
3.1.5.1. 血小板数：第 24 週時までの安全性 193
3.1.5.2. 血小板数：PCPAAV 195
3.1.5.3. 血小板数：第 48 週時までの安全性（OYEP） 196
3.1.5.4. 血小板数：長期的な安全性（AEP） 198
3.1.5.5. 血小板数の変化に関連した有害事象 200
3.1.5.6. 血小板数：日本人集団 201
3.1.6. PMAR 解析：リトレシチニブ投与と血液学的パラメータの関連性 201
3.2. 生化学検査 202
3.2.1. 脂質 202
3.2.1.1. 脂質：第 24 週時までの安全性 202
3.2.1.2. 脂質：第 48 週時までの安全性（OYEP） 207
3.2.1.3. 脂質：長期的な安全性（AEP） 207
3.2.2. 肝機能検査 208
3.2.2.1. 肝機能検査：第 24 週時までの安全性 209
3.2.2.2. 肝機能検査：第 48 週時までの安全性（OYEP） 212
3.2.2.3. 肝機能検査：長期的な安全性（AEP） 213
3.2.2.4. 肝機能検査：日本人集団 216
3.2.3. 血清クレアチニン 216
3.2.3.1. 血清クレアチニン：第 24 週時までの安全性（PCPAA） 216
3.2.3.2. 血清クレアチニン：長期的な安全性（AEP） 216
3.2.4. CK 217
3.2.4.1. CK：第 24 週時までの安全性 217
3.2.4.2. CK：第 48 週時までの安全性（OYEP） 221
3.2.4.3. CK：長期的な安全性（AEP） 223
3.2.4.4. CK：日本人集団 225
3.2.5. 免疫グロブリン 225
3.2.5.1. 免疫グロブリン：第 24 週時までの安全性 225
3.2.5.2. 免疫グロブリン：第 48 週時までの安全性（OYEP） 226
3.2.5.3. 免疫グロブリン：長期的な安全性（AEP） 227
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 227

4.1. 血圧および脈拍数 227
4.2. 心電図 228
4.3. 体重および BMI 230
4.4. 身長 230
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 230
5.1. 内因性要因 230
5.1.1. 年齢 231
5.1.1.1. 青少年（ベースライン時，12 歳以上 18 歳未満） 231
5.1.1.2. 成人（ベースライン時，50 歳以上）の安全性：AEP 239
5.1.1.3. 高齢者（ベースライン時，65 歳以上）の安全性：AEP 240
5.1.2. 性別 243
5.1.2.1. 男女別の第 24 週時までの安全性：PCPAA および PCPAAV 243
5.1.2.2. 男女別の第 48 週時までの安全性：OYEP 246
5.1.2.3. 男女別の長期的な安全性：AEP 247
5.1.3. 人種および民族 249
5.1.3.1. 人種 249
5.1.3.2. 民族 256
5.1.4. ベースライン時の BMI および体重 257
5.1.4.1. BMI 257
5.1.4.2. 体重 257
5.1.5. ベースライン時の AA 重症度 258
5.1.5.1. ベースライン時の AA 重症度別の第 24 週時までの安全性：PCPAA 258
5.1.5.2. ベースライン時の AA 重症度別の第 48 週時までの安全性：OYEP 260
5.1.5.3. ベースライン時の AA 重症度別の長期的な安全性：AEP 260
5.1.6. AA の初回診断からの期間 261
5.1.6.1. AA の初回診断からの期間別の第 24 週時までの安全性：PCPAA 262
5.1.6.2. AA の初回診断からの期間別の第 48 週時までの安全性：OYEP 264
5.1.6.3. AA の初回診断からの期間別の長期的な安全性：AEP 264
5.2. 外因性要因 265
5.2.1. AA に対する前治療歴 265
5.2.2. 参加地域 266

5.2.3. 喫煙習慣 268
5.3. 薬物相互作用 268
5.4. 妊娠および授乳時の使用 269
5.4.1. 妊娠 269
5.4.2. 授乳 271
5.4.3. 女性および男性の生殖能 271
5.5. 過量投与 271
5.6. 薬物乱用 271
5.7. 離脱症状および反跳現象 271
5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 272
6. 市販後データ 272
7. 参考文献 272
8. 付録 276

LIST OF TABLES

Table 1. Phase 2 and 3 Ritlecitinib Clinical Studies in Alopecia Areata and Vitiligo 20
Table 2. 安全性評価のための併合コホートおよび比較 22
Table 3. 委員会判定を受けた注目すべき有害事象 27
Table 4. List of Laboratory Test Parameters 30
Table 5. Clinical Laboratory Exclusion Criteria by Study 30
Table 6. 内因性および外因性要因 31
Table 7. Analyses of Safety Laboratory Data 32
Table 8. Cumulative Exposure During AA and Vitiligo Phase 2/3 Studies 35
Table 9. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Duration of Treatment and Cumulative Exposure Placebo-Controlled AA Pool 36
Table 10. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Disposition Events Summary Placebo-Controlled AA Pool 37
Table 11. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Duration of Treatment and Cumulative Exposure All-Exposure Pool 39
Table 12. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Disposition Events Summary All-Exposure Pool 40
Table 13. PCPAA—Duration of Exposure Overall and by Intrinsic Factors 41
Table 14. PCPAAV—Duration of Exposure Overall and by Intrinsic Factors 42

Table 15. OYEP—Duration of Exposure Overall and by Intrinsic Factors 42
Table 16. AEP—Duration of Exposure Overall and by Intrinsic Factors 43
Table 17. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Demographic Characteristics Placebo-Controlled AA Pool 45
Table 18. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Baseline Characteristics Placebo-Controlled AA Pool 47
Table 19. PCPAA and PCPAAV—Proportion of Participants with Adverse Events, by Pool and Sub-pool 53
Table 20. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 2% of Participants in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term Placebo-Controlled AA Pool 54
Table 21. Proportion of Participants with Adverse Events by Study--Alopecia Areata (B7981015) and Vitiligo (B7981019) 56
Table 22. PCPAA and PCPAAV—Most Frequent Adverse Events (≥5% in Any Treatment Group) by Sub-Pool 57
Table 23. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) Placebo-Controlled AA Pool 58
Table 24. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) All-Exposure Pool 62
Table 25. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 5% of Participants in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term All-Exposure Pool 63
Table 26. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Incidence of Treatment-Emergent Serious Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term Placebo-Controlled AA Pool 67
Table 27. PCPAA and PCPAA—Proportion of Participants with Serious Adverse Events by Safety Pool and Sub-Pool 68
Table 28. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Adverse Events All-Exposure Pool 70
Table 29. Proportion of Participants With Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation From Study or Study Drug 71
Table 30. Proportion of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation From Study Drug 73
Table 31. Proportion and Incidence Rates of Select Adverse Events of Interest by Safety Pool 76
Table 32. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Incidence of Treatment-Emergent Serious Infections by System Organ Class, High Level Term and Preferred Term Placebo-Controlled AA Pool 80

Table 33. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Incidence of Treatment-Emergent Serious Infections by System Organ Class, High Level Term and Preferred Term All-Exposure Pool 82

Table 34. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Incidence of Treatment-Emergent Herpes Zoster (CMQ) by System Organ Class, High Level Term and Preferred Term All-Exposure Pool 89

Table 35. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies All-Exposure Pool Parameter: Malignancies (excluding non-melanoma skin cancer [NMSC]) 99

Table 36. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies All-Exposure Pool Parameter: NMSC 100

Table 37. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies All-Exposure Pool Parameter: BCC/SCC 101

Table 38. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Cardiovascular Events All-Exposure Pool Parameter: Fatal MACE 104

Table 39. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Cardiovascular Events All-Exposure Pool Parameter: Non-Fatal MACE 105

Table 40. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Cardiovascular Events All-Exposure Pool Parameter: Non-MACE 106

Table 41. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Cardiovascular Events All-Exposure Pool Parameter: All MACE 107

Table 42. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary of Adjudicated Events that Met Criteria for Neurological Safety Placebo-Controlled AA Pool 115

Table 43. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary of Adjudicated Events that Met Criteria for Neurological Safety All-Exposure Pool 119

Table 44. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Select Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest All-Exposure Pool Customized Higher Level Group of Adjudicated EOI Term : Peripheral Neuropathy 121

Table 45. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Select Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest All-Exposure Pool Customized Higher Level Group of Adjudicated EOI Term : Paraesthesia and Dysesthesia 122

Table 46. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary of Adjudicated Events that Met Criteria for Audiological Safety Placebo-Controlled AA Pool 126

Table 47. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events of Interest All-Exposure Pool Customized Higher Level Group of Adjudicated EOI Term : Sensorineural hearing loss 128

Table 48. Participants with Audiological EOI term Sensorineural hearing loss 129

Table 49. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ) All-Exposure Pool 140

Table 50. Incidence Rates for Safety Events of Interest Among the AEP All 50 mg Group, US TS AA Subcohort, and Danish TS AA Subcohort by Age and Severity..... 147

Table 51. PCPAA—BL Median Hemoglobin (g/dL) and Change from Baseline 158

Table 52. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hemoglobin) Placebo-Controlled AA Pool 159

Table 53. PCPAAV—BL Median Hemoglobin (g/dL) and Change from Baseline 160

Table 54. Relevant Laboratory Results for Participant ID B7981015/10961003 162

Table 55. OYEP— BL Median Hemoglobin (g/dL) and Change from Baseline..... 162

Table 56. AEP— BL Median Hemoglobin (g/dL) and Change from Baseline..... 164

Table 57. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hemoglobin) All-Exposure Pool..... 166

Table 58. PCPAA—BL Median Neutrophils ($\times 10^3/mm^3$) and Change from Baseline..... 168

Table 59. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Absolute Neutrophil Count) Placebo-Controlled AA Pool..... 170

Table 60. PCPAAV —BL Median Neutrophils ($\times 10^3/mm^3$) and Change from Baseline..... 171

Table 61. OYEP—BL Median Neutrophils ($10^3/mm^3$) and Change from Baseline 172

Table 62. AEP—BL Median Neutrophils ($\times 10^3/mm^3$) and Change from Baseline 174

Table 63. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Absolute Neutrophil Count) All-Exposure Pool 176

Table 64. PCPAA—BL Median Lymphocytes ($\times 10^3/mm^3$) and Change from Baseline..... 178

Table 65. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Absolute Lymphocyte Count) Placebo-Controlled AA Pool 180

Table 66. PCPAAV—BL Median Lymphocytes ($\times 10^3/mm^3$) and Change from Baseline..... 181

Table 67. OYEP—BL Median Lymphocytes ($\times 10^3/mm^3$) and Change from Baseline 183

Table 68. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Absolute Lymphocyte Count) One-Year Exposure Pool..... 184

Table 69. AEP—BL Median Lymphocytes (10^3/mm^3) and Change from Baseline 185
Table 70. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Absolute Lymphocyte Count) All-Exposure Pool 187
Table 71. PCPAA—BL Median Platelets (× 10^3/mm^3) and Change from Baseline 193
Table 72. PCPAAV—BL Median Platelets (× 10^3/mm^3) and Change from Baseline 195
Table 73. OYEP—BL Median Platelets (× 10^3/mm^3) and Change from Baseline 196
Table 74. AEP—BL Median Platelets (× 10^3/mm^3) and Change from Baseline 198
Table 75. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Platelets) All-Exposure Pool 200
Table 76. PCPAA—BL Median Lipids (mg/dL) and Change from Baseline 203
Table 77. PCPAAV—BL Median Lipids (mg/dL) and Change from Baseline 206
Table 78. OYEP—BL Median Lipids (mg/dL) and Change from Baseline 207
Table 79. AEP—BL Median Lipids (mg/dL) and Change from Baseline 208
Table 80. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Number (%) of Participants with Hepatic Test Values as Multiples of the Upper Limit of Normal Placebo-Controlled AA Pool 210
Table 81. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Number (%) of Participants with Hepatic Test Values as Multiples of the Upper Limit of Normal All-Exposure Pool 215
Table 82. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Creatine Kinase) Placebo-Controlled AA Pool 219
Table 83. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Creatine Kinase) One-Year Exposure Pool 223
Table 84. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Creatine Kinase) All-Exposure Pool 224
Table 85. PCPAA—BL Median SBP (mmHg), DBP (mmHg) and Pulse Rate (BPM) and Change from Baseline 228
Table 86. PCPAA—Proportion of Participants with TEAEs by Baseline Age 234
Table 87. OYEP—Proportion of Participants with TEAEs by Baseline Age 237
Table 88. AEP—Proportion of Participants with TEAEs by Baseline Age 242
Table 89. PCPAA and PCPAAV—Proportion of TEAEs by Sex 244
Table 90. OYEP—Proportion of TEAEs by Sex 247
Table 91. AEP—Proportion of TEAEs by Sex 248
Table 92. PCPAA and PCPAAV—Proportion of TEAEs by Race (White, Asian) 251
Table 93. OYEP—Proportion of TEAEs (All Causality) by Race (White, Asian) 254
Table 94. AEP—Proportion of TEAEs (All Causality) by Race (White, Asian) 255

Table 95. AEP—Proportion of Participants with TEAEs in by Ethnicity 256
Table 96. AEP—Proportion of Participants with TEAEs by Baseline BMI 257
Table 97. AEP—Proportion of Participants with TEAEs by Baseline Body Weight 258
Table 98. PCPAA—Proportion of Participants with TEAEs by Severity of AA at Baseline 259
Table 99. OYEP—Proportion of Participants with TEAEs by Severity of AA at Baseline 260
Table 100. AEP—Proportion of Participants with TEAEs by Severity of AA at Baseline 261
Table 101. PCPAA—Proportion of Participants with TEAEs by Duration of AA at Baseline 263
Table 102. OYEP—Proportion of Participants with TEAEs by Duration of AA at Baseline 264
Table 103. AEP—Proportion of Participants with TEAEs by Duration of AA at Baseline 265
Table 104. AEP—Proportion of Participants with TEAEs by Region of Enrollment 267
Table 105. AEP—Proportion of Participants with TEAEs by Smoking Status 268
Table 106. Pharmacokinetic Results of Ritlecitinib Across Various Extrinsic and Intrinsic Factors. 269
Table 107. Phase 1 Ritlecitinib Clinical Studies 277
Table 108. Herpes Zoster CMQ Terms (PT) 301
Table 109. Herpes Simplex CMQ Terms (PT) 301
Table 110. Tuberculosis CMQ Terms (PT) 301
Table 111. ATE CMQ Terms (PT) 302
Table 112. Hemorrhage SMQ Terms 303
Table 113. Atrial Fibrillation SMQ Terms (SMQ, PT) 303
Table 114. Dermatological CMQ Terms (PT, HLT) 303
Table 115. Fracture CMQ Terms (PT) 304
Table 116. Neurosafety Customized HLG Terms and Adjudication EOI Terms 305
Table 117. CTCAE Grade 307
Table 118. Laboratory Retest and Discontinuation Criteria 308
Table 119. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 24 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015) 315
Table 120. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015) 325
Table 121. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity up to Week 24 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015) 338

Table 122. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015) 343
Table 123. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Japanese) (Protocol B7981032) 349
Table 124. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (Treatment-Related) - SAS (Japanese) (Protocol B7981032) 357
Table 125. Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) SAS (Japanese) (Protocol B7981032) 360

LIST OF FIGURES

Figure 1. Ritlecitinib AA Safety Pooling Strategy - PCPAA 24
Figure 2. Ritlecitinib AA Safety Pooling Strategy - PCPAAV 25
Figure 3. Ritlecitinib AA Safety Pooling Strategy - OYEP 25
Figure 4. Ritlecitinib AA Safety Pooling Strategy - AEP 26
Figure 5. Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for Treatment-Emergent HZ - AEP 90
Figure 6. Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for Treatment-Emergent Urticaria – All Exposure Pool 141
Figure 7. Change from Baseline in Hemoglobin Level by Visit – PCPAA 158
Figure 8. Change from Baseline in Hemoglobin Level by Visit – OYEP 163
Figure 9. Change from Baseline in Hemoglobin Laboratory Data by Visit for Ritlecitinib All 50 mg – AEP 165
Figure 10. Change from Baseline in Neutrophil Laboratory Data by Visit – PCPAA 169
Figure 11. Change from Baseline in Neutrophil Laboratory Data by Visit – OYEP 173
Figure 12. Change from Baseline in Neutrophil Laboratory Data by Visit for Ritlecitinib All 50 mg – AEP 175
Figure 13. Change from Baseline in Lymphocyte Laboratory Data by Visit – PCPAA 179
Figure 14. Change from Baseline in Lymphocyte Laboratory Data by Visit – OYEP 183
Figure 15. Change from Baseline in Lymphocyte Laboratory Data by Visit for Ritlecitinib All 50 mg – AEP 186
Figure 16. Change from Baseline in Platelets by Visit – PCPAA 194
Figure 17. Change from Baseline in Platelets by Visit – OYEP 197
Figure 18. Change from Baseline in Platelet Laboratory Data by Visit for Ritlecitinib All 50 mg – AEP 199

Figure 19. Lipids Laboratory Data by Visit – PCPAA 204
Figure 20. Plot of eDISH Analysis – AEP 214
Figure 21. Change from Baseline in Creatine Kinase by Visit – PCPAA 218
Figure 22. Change from Baseline in Creatine Kinase by Visit – OYEP 222
Figure 23. Design Schematic of Study B7981006 288
Figure 24. Design Schematic of Study B7981005 290
Figure 25. Design Schematic of Study B7921023 293
Figure 26. Design Schematic of Study B7981007 295
Figure 27. Design Schematic of Study B7981019 for Screening and Dose Ranging Period 297
Figure 28. Design Schematic of Study B7981019 for Extension Period and Follow-up 298

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
AE	adverse event：有害事象
AEP	all exposure pool：すべてのリトレシチニブ投与の併合コホート
ALC	absolute lymphocyte count：リンパ球絶対数
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count：好中球絶対数
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT	alopecia totalis：全頭型脱毛症
ATE	arterial thrombotic event：動脈血栓関連事象
ATP	adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
AU	alopecia universalis：汎発型脱毛症
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the plasma concentration-time curve over dosing interval tau：投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積
BAEP	brainstem auditory evoked potential：脳幹聴性誘発電位
BCC	basal cell carcinoma：基底細胞癌
BID	twice daily：1 日 2 回
BL	baseline：ベースライン
BMI	body mass index：肥満指数
BMX	bone marrow tyrosine kinase on chromosome X：X 染色体上の骨髄チロシンキナーゼ遺伝子
BRI	Behavior Regulation Index：行動制御指数
BTK	Bruton’s tyrosine kinase：ブルトン型チロシンキナーゼ
C_{av}	averaged plasma concentration at steady-state：定常状態時の平均血漿中濃度
CD	cluster of differentiation：分化抗原群
CD	Crohn’s disease：クローン病
CF	complement fixation：補体結合反応法
CFB	change from baseline：ベースラインからの変化量
CI	confidence interval：信頼区間
CK	creatine kinase：クレアチンキナーゼ
CLEIA	chemiluminescent enzyme immunoassay：化学発光酵素免疫測定法
CLIA	chemiluminescent immunoassay：化学発光免疫測定法
C_{max}	maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CMQ	customized MedDRA query
CN	cranial nerve：脳神経
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CQTc 解析	concentration-QTc analysis：血漿中濃度-QTc 解析
CRI	Cognitive Regulation Index：認知制御指数
CSR	clinical study report：総括報告書
CT	computerised tomogram：コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CV	cardiovascular：心血管

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
DBP	diastolic blood pressure：拡張期血圧
DILI	drug-induced liver injury：薬物誘発性肝障害
DRESS	drug reaction to sulfasalazine with eosinophilia and systemic symptoms：sulfasalazine 投与に伴う好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応
DVT	deep-vein thrombotic event：深部静脈血栓関連事象
ECG	electrocardiogram：心電図
EIA	enzyme immunoassay：酵素免疫測定法
ENT	ears, nose, and throat doctor：耳鼻咽喉科医
EOI	event of interest：注目すべき事象
EPO	erythropoietin：エリスロポエチン
ER	estrogen receptor：エストロゲン受容体
ERI	Emotional Regulation Index：情緒制御指数
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol：高比重リポタンパクコレステロール
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
Hgb	hemoglobin：ヘモグロビン
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
HLG	higher level group
HLT	high-level term：高位語
HS	herpes simplex：単純ヘルペス
HZ	herpes zoster：帯状疱疹
ICD-9-CM	International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification
ICD-10-CM	International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification
ICH	International Council for Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
IENF	intraepidermal nerve fiber
IFN	interferon：インターフェロン
IgA	immunoglobin A：免疫グロブリン A
IgG	immunoglobin G：免疫グロブリン G
IgM	immunoglobin M：免疫グロブリン M
IL	interleukin：インターロイキン
IR	incidence rate：発現率
ITK	interleukin-2 inducible tyrosine kinase：インターロイキン 2 誘導性チロシンキナーゼ
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol：低比重リポタンパクコレステロール
LFT	liver function test：肝機能検査
LLN	lower limit of normal：基準値下限
MACE	major adverse cardiovascular event：主要な心血管関連事象
MAD	multiple ascending dose：用量漸増反復投与
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version：ICH 国際医薬用語集日本語版
MRI	magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像
nbUVB	narrow band ultraviolet B：ナローバンド紫外線 B
NEC	not elsewhere classified：他に分類されない
NK	natural killer：ナチュラルキラー
NMSC	non-melanoma skin cancer：非黒色腫皮膚癌
NOS	not otherwise specified：他に特定されない

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
OI	opportunistic infection：日和見感染
OYEP	one-year exposure pool：48 週間投与の併合コホート
PCP	placebo-controlled pool：24 週間のプラセボ対照期の併合コホート
PCPAA	placebo-controlled alopecia areata pool：24 週間のプラセボ対照期の併合コホート（AA）
PCPAAV	placebo-controlled alopecia areata and vitiligo pool：24 週間のプラセボ対照期の併合コホート（AA +尋常性白斑）
PCR	polymerase chain reaction：ポリメラーゼ連鎖反応
PE	pulmonary embolism：肺塞栓症
PID	patient identification：患者番号
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PMAR	population modeling analysis report：母集団モデル解析報告書
PR	progesterone receptor：プロゲステロン受容体
PT	preferred term：基本語
PY	patient-years：人年
Q1	first quartile：第一四分位数
Q3	third quartile：第三四分位数
QD	once daily：1 日 1 回
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT corrected using Fridericia’s correction factor：Fridericia の補正式により補正した QT 間隔
RA	rheumatoid arthritis：関節リウマチ
RCT	randomized clinical trial：無作為化臨床試験
SAD	single ascending dose：用量漸増単回投与
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SAS	safety analysis set：安全性解析対象集団
SBP	systolic blood pressure：収縮期血圧
SCC	squamous cell carcinoma：扁平上皮癌
SCS	Summary of Clinical Safety：臨床的安全性
SD	standard deviation：標準偏差
SDS	standard deviation score：標準偏差スコア
SMQ	standardized MedDRA query：MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類
TBili	total bilirubin：総ビリルビン
TC	total cholesterol：総コレステロール
TEAE	treatment-emergent adverse event：有害事象
TEC	tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma：肝細胞癌内で発現するチロシンキナーゼ
TG	triglycerides：トリグリセリド
TPO	thrombopoietin：トロンボポエチン
TS	trial-similar
TXK	tyrosine kinase expressed in T cells：T 細胞内で発現するチロシンキナーゼ
TYK2	tyrosine kinase 2：チロシンキナーゼ 2
UC	ulcerative colitis：潰瘍性大腸炎
ULN	upper limit of normal：基準値上限
URTI	upper respiratory tract infection：上気道感染

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
US	United States：米国
UTI	urinary tract infection：尿路感染
VTE	venous thromboembolic event：静脈血栓塞栓関連事象

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

本臨床的安全性の概要には，以下の臨床開発プログラムに基づくリトレシチニブの安全性プロファイルを示した。安全性データの解釈には，リトレシチニブの既知の薬理学的データ，非臨床毒性データ，2 つの疫学研究からの背景データ，および文献調査に基づく情報も参考とした。

リトレシチニブの薬理

リトレシチニブは経口投与可能な低分子化合物であり，ATP 結合部位の保存されたシステインに不可逆的に結合することにより，JAK3 および TEC キナーゼファミリー（BTK，BMX，ITK，TXK および TEC）を阻害する。リトレシチニブは他の 3 種類の JAK キナーゼアイソフォーム（JAK1，JAK2 および TYK2）と比較して約 300 倍以上の非常に高い選択性を示し，他の広範なヒトキノームに対しても同様に高い選択性を有している。

細胞レベルでは JAK3 は JAK1 と選択的に会合してその活性を示す。したがって，リトレシチニブは JAK3 と会合する共通 γ 鎖を介してサイトカイン（IL-2，IL-4，IL-7，IL-9，IL-15 および IL-21）のシグナル伝達を選択的に阻害する。リトレシチニブは JAK1 依存性受容体に結合するサイトカイン（IFN，IL-6 ファミリーおよび IL-10 ファミリー）ならびに JAK2 依存性受容体に結合するサイトカイン（IL-12，IL-23）および造血成長因子（EPO，TPO）のシグナル伝達は阻害しない。

CD8+ T 細胞，NK 細胞および肥満細胞は AA の病態生理に関与しており，それらの細胞の分化および機能は JAK3 および TEC キナーゼ（主に ITK）により制御されている[1,2]。IL-15 および IL-21 も AA の病態生理に重要な役割を担っており，それらのシグナル伝達は JAK3 を介している。したがって，リトレシチニブは，JAK3 および TEC キナーゼの阻害を介して，AA に対して有益な治療効果を示すと考えられる。リトレシチニブの臨床薬理の詳細は M2.5.1.2 に記載した。

リトレシチニブの非臨床毒性

一連の非臨床毒性試験でリトレシチニブの安全性を評価した。これらの非臨床毒性試験の結果は，青少年（12 歳以上）および成人 AA 患者でリトレシチニブを安全に使用できることを裏付けるものであった。非臨床試験の主な結果は以下に示した。初期の臨床開発プログラムはこれらの非臨床試験の結果に基づくものである。

非臨床試験における主な所見として，一般毒性試験での免疫系および神経系への影響，がん原性試験での胸腺および甲状腺への影響（良性胸腺腫／良性甲状腺濾胞細胞腺腫）が認められた。

免疫系への影響として，リトレシチニブの JAK3/TEC 薬理活性と符号する循環リンパ球数の減少とリンパ器官の変化が認められた。これらの薬理作用を介した変化は，用量依存的で，完全に可逆的であったことから，日和見感染を起こすような高い全身曝露（ヒトでの 50 mg 長期投与時の 14 倍以上）での過度の免疫抑制に関連しない限り，毒性学的意義は乏しいと判断した。

反復投与毒性試験では，ヒトでの 50 mg 長期投与時における非結合型 AUC の 7.4 倍以上の曝露量で，種特異的（イヌのみ）な軸索ジストロフィー（腫脹）が認められたが，機能試験（BAEP 検査または一般状態観察）で影響がみられなかったことから毒性学的意義は乏しいと考えら

れ，休薬により完全に回復した。ヒトでの軸索ジストロフィーの関連性は，臨床開発プログラムで十分に評価した。

Tg rasH2 マウスを用いた 6 ヵ月間経口投与がん原性試験では，ヒトでの 50 mg 長期投与時における非結合型 AUC の 11 倍の曝露量に相当する用量でもがん原性は認められなかった。ラットを用いた 2 年間経口投与がん原性試験では，ヒトでの 50 mg 長期投与時における非結合型 AUC の 29 倍の曝露量に相当する用量で，雌ラットに良性胸腺腫および雄ラットに良性甲状腺濾胞細胞腺腫の発現率の上昇が認められた。ヒトでの 50 mg 長期投与時における非結合型 AUC の 6.3 倍の曝露量に相当する用量では，リトレシチニブに関連する良性胸腺腫および良性甲状腺濾胞細胞腺腫は認められなかった。

非臨床プログラムの詳細は M2.4 非臨床試験の概括評価（M2.4.4）に示した。

1.2. AA を適応とするリトレシチニブ臨床開発プログラムで安全性を評価した臨床試験

AA を適応とするリトレシチニブ臨床開発プログラムは，第 1 相試験 21 試験，AA を対象とした第 2/3 相試験 4 試験（B7931005 試験，B7981015 試験，B7981032 試験および B7981037 試験），および尋常性白斑を対象とした後期第 2 相試験 1 試験（B7981019 試験）から構成される。尋常性白斑患者を対象とした試験は，尋常性白斑の病態生理，年齢分布および併存疾患などが AA と類似していること，また投与計画や治験実施計画書の安全性のモニタリング計画が AA の試験と同様であることから，AA の安全性評価に含めた（Table 1）[3,4,5,6,7,8]。なお，B7981037 試験は，イヌの非臨床毒性試験で観察された変化（1.1 項）について，臨床的な関連性を検討するためにデザインされた試験である。

本概要中のすべての臨床試験は M5.2 全臨床試験一覧表に示した。

AA 患者を対象とした B7931005 試験，B7981015 試験，B7981032 試験および B7981037 試験，ならびに尋常性白斑患者を対象とした B7981019 試験の安全性データは M2.7.6 に要約し各報告書に詳述した。なお，B7981015 試験，B7981032 試験および B7981019 試験には日本人も参加した。

Table 1. Phase 2 and 3 Ritlecitinib Clinical Studies in Alopecia Areata and Vitiligo

Protocol	Study Design	Treatment	Safety Population
Phase 3 Study			
B7981015 AA M2.7.3.1.1.2.1	Placebo-controlled RCT Adults and Adolescents	Treatment duration: 48 Weeks Double-Blind 24 Weeks + Extension 24 Weeks • 200 mg/50 mg ritlecitinib[b] • 200 mg/30 mg ritlecitinib[e] • 50 mg ritlecitinib • 30 mg ritlecitinib • 10 mg ritlecitinib • Placebo-200 mg/50 mg ritlecitinib • Placebo-50 mg ritlecitinib	Total = 715 (47) n = 131 (8) n = 129 (8) n = 130 (9) n = 132 (8) n = 62 (5) n = 65 (3) n = 66 (6)
Phase 2 Studies			
B7931005 AA M2.7.3.1.1.2.3	Placebo-controlled RCT with a single-blind extension period and a cross-over open label extension period. Adults	Treatment duration: Up to 48 Weeks[a] Double-Blind: 24 Weeks • 200 mg/50 mg ritlecitinib [b] • Placebo (ritlecitinib group) Single-Blind Extension: Up to 48 Weeks[c] 200 mg/50 mg ritlecitinib[b]	Total =142[d] n = 48 n = 24 n = 33
B7981037 (Ongoing) AA M2.7.6 Data cutoff date: 04 Jan 2022	Placebo-controlled, safety study with active extension[h] Adults	Treatment duration: 24 months Double-Blind: 9 Months plus Extension up to 15 Months • 200 mg/50 mg ritlecitinib (200 mg loading dose for 1 month, 50 mg maintenance dose for 23 months). Placebo 9 months - ritlecitinib 200 mg loading dose for 1 month/50 mg maintenance dose for 14 months.	Total = 71 n = 36 n = 35
B7981019 Vitiligo Appendix 2.5	Placebo-controlled RCT with a partially blinded extension period to evaluate the efficacy and safety of ritlecitinib and brepocitinib Adults	Treatment duration: 48 Weeks Double-Blind: 24 Weeks • 200 mg/50 mg ritlecitinib[b] • 100 mg/50 mg ritlecitinib[f] • 50 mg ritlecitinib • 30 mg ritlecitinib • 10 mg ritlecitinib • Placebo Double-Blind or Open-Label Extension (depends on treatment group): 24 Weeks • 200 mg/50 mg ritlecitinib[b] • 50 mg ritlecitinib • 30 mg ritlecitinib	Total = 364 (23) n = 65 (4) n = 67 (6) n = 67 (3) n = 50 (2) n = 49 (2) n = 66 (6) Total = 293[g] (22) n = 187 (13) n = 6 (0) n = 2 (0)
Phase 3 Long Term Study			
B7981032 (Ongoing) AA M2.7.3.1.1.2.2 Data cutoff date: 28 Feb 2022	Open-label, long term study Adults and Adolescents	Treatment duration: 36 Months Open-Label: 36 Months • 50 mg ritlecitinib. • 200 mg/50 mg ritlecitinib (200 mg loading dose first 4 weeks, 50 mg maintenance dose thereafter).	Estimated Total = 1052 (76)

a. Cross-Over Open Label Extension Period is not included.
b. 200 mg loading dose first 4 weeks, 50 mg maintenance dose for 20 weeks
c. Single-Blind Extension noted here only includes the Non-Responder Segment.
d. Brepocitinib group included, therefore total number of participants is greater than the placebo and ritlecitinib groups combined.
e. 200 mg loading dose first 4 weeks, 30 mg maintenance dose for 20 weeks
f. 100 mg loading dose first 4 weeks, 50 mg maintenance dose for 20 weeks
g. Brepocitinib and ritlecitinib + nbUVB included, therefore total number of participants is greater than the ritlecitinib groups combined.
h. Investigated pre-defined mechanistic aspects of the neuro-safety of ritlecitinib, including the assessments of BAEP and IENF, in adults ≤50 years of age with ≥25% scalp hair loss due to AA. BAEP interwave I-V latency was evaluated as the primary endpoint (at Month 9) because in the dog toxicity studies the BAEP finding was considered a central auditory effect and since the interwave latencies, when tested at high intensities, are generally used for diagnosis of auditory pathway function from the auditory nerve to the brainstem in humans[9]. In addition, the amplitude of Wave V is assessed as one of the secondary endpoints.
( ) =日本人の治験参加者数
Source: B7931005 CSR Section 10.1, Figure 2; B7981015 CSR Section 10.1; B7981019 CSR Section 10.1; B7981032 Interim CSR Section 10.1; B7981037 CSR Section 10.1

第 1 相試験

AA を適応とするリトレシチニブ臨床開発プログラムでは，合計 21 の第 1 相試験が完了している。第 1 相試験の概要および安全性の結果の要約を Appendix 1 に示した。第 1 相試験でのリトレシチニブの用量は，単回投与試験または単回投与期で 5 mg から 800 mg，反復投与試験または反復投与期で 30 mg，50 mg，100 mg，200 mg および 400 mg であった。反復投与試験（B7981001 試験）でのリトレシチニブの最大用量は，400 mg QD および 200 mg BID の 14 日間投与であった。これらの試験は，試験デザイン，用量，およびプラセボ対照の有無が異なること，また試験期間が短いことから，併合解析には含めなかった。第 1 相試験で認められた注目すべき有害事象については，本概要の該当項に記載した（2 項および Appendix 1）。なお，B7981008 試験は日本人健康治験参加者を対象とした反復投与試験である。

その他の適応症

リトレシチニブは，AA および尋常性白斑以外の適応症に対しても開発が行われている。他の適応症には RA［完了済みの第 2 相試験（B7981006 試験）および実施中の第 2 相試験（B7921023 試験）］，UC［完了済みの第 2 相試験（B7981005 試験）］および CD［実施中の第 2 相試験（B7981007 試験）］が含まれる。これらの皮膚疾患以外を適応とする試験結果は，患者特性が異なるため，併合解析には含めなかった。各試験の安全性データは Appendix 2 に示した。

1.3. 併合コホート

臨床的安全性を要約するために，最長 24 週間のプラセボ対照期の安全性を評価する 2 つの併合コホート（PCPAA および PCPAAV），最長 48 週間のリトレシチニブ投与の安全性を評価する併合コホート（OYEP），および長期継続投与試験（B7981032 試験）を含めたリトレシチニブの長期投与の安全性を評価する併合コホート（AEP）の計 4 つの併合コホートを設けた（Table 2）。

Table 2.　安全性評価のための併合コホートおよび比較

併合コホート	説明	比較
PCPAA： 24 週間のプラセボ対照期の併合コホート（AA） Figure 1	B7931005 試験，B7981015 試験および B7981037 試験の最初の 24 週間のデータ。無作為割り付けされ，治験薬の投与を受けた治験参加者を含めた： • **200/50 mg** QD（全 3 試験） • **50/50 mg** QD（B7981015 試験） • **All 50 mg**（全 3 試験の 200/50 mg QD および 50/50 mg QD の併合） • **All 30 mg**（B7981015 試験の 200/30 mg QD および 30/30 mg QD の併合） • **10 mg** QD（B7981015 試験） • **プラセボ** QD（全 3 試験） ただし，以下は除外した。 • B7931005 試験で brepocitinib に無作為割り付けされた治験参加者のデータ	All 50 mg vs プラセボ 200/50 mg vs プラセボ
PCPAA サブコホート（B7981015 試験）	B7981015 試験の最初の 24 週間のデータ。無作為割り付けされ，治験薬の投与を受けた治験参加者を含めた： • **50/50 mg** QD • **30/30 mg** QD • **All 30 mg**（200/30 mg QD と 30/30 mg QD の併合） • **10 mg** QD • **プラセボ** QD	50/50 mg vs プラセボ 30/30 mg vs プラセボ All 30 mg vs プラセボ 10 mg vs プラセボ
PCPAAV： 24 週間のプラセボ対照期の併合コホート（AA +尋常性白斑） Figure 2	B7931005 試験，B7981015 試験，B7981019 試験および B7981037 試験の最初の 24 週間のデータ。無作為割り付けされ，治験薬の投与を受けた治験参加者を含めた： • **200/50 mg** QD（全 4 試験） • **50/50 mg** QD（B7981015 試験および B7981019 試験） • **All 50 mg**（全 4 試験の 100/50 mg QD，200/50 mg QD および 50/50 mg QD の併合） • **All 30 mg**（B7981015 試験および B7981019 試験の 200/30 mg QD および 30/30 mg QD の併合） • **10 mg** QD（B7981015 試験および B7981019 試験） • **プラセボ QD**（全 4 試験） ただし，以下は除外した。 • B7931005 試験および B7981019 試験で brepocitinib に無作為割り付けされた治験参加者のデータ	All 50 mg vs プラセボ 200/50 mg vs プラセボ
PCPAAV サブコホート（B7981015 試験+ B7981019 試験）	B7981015 試験および B7981019 試験の最初の 24 週間のデータ。無作為割り付けされ，治験薬の投与を受けた治験参加者を含めた： • **50/50 mg** QD • **30/30 mg** QD • **All 30 mg**（B7981015 試験および B7981019 試験の 200/30 mg QD および 30/30 mg QD を併合） • **10 mg QD** • **プラセボ QD**	50/50 mg vs プラセボ 30/30 mg vs プラセボ All 30 mg vs プラセボ 10 mg vs プラセボ

Table 2.　安全性評価のための併合コホートおよび比較

併合コホート	説明	比較
OYEP： 48 週間投与の併合コホート（B7981015 試験） Figure 3	B7981015 試験の最初の 48 週間のデータ。ただし，以下の治験参加者は除外した。 • プラセボ群に無作為割り付けされ，その後リトレシチニブ投与に切り替えた治験参加者 リトレシチニブに無作為割り付けされ，治験薬の投与を受けた治験参加者を含めた： • **All 50 mg**（200/50 mgQD および 50/50 mg QD の併合） • **All 30 mg**（200/30 mgQD および 30/30 mg QD の併合） • **10 mg QD**	All 50 mg vs All 30 mg
AEP： すべてのリトレシチニブ投与の併合コホート Figure 4	B7931005 試験，B7981015 試験，B7981019 試験，B7981037 試験および B7981032 試験のリトレシチニブ投与を受けたすべての治験参加者対象とし，リトレシチニブ投与開始以降のデータを含めた。ただし，以下は除外した。 • プラセボ投与期のデータ • B7931005 試験の投与中止／再投与期間（レスポンダー）およびクロスオーバー非盲検継続投与期のデータ • B7931005 試験の開始時に，brepocitinib に割り付けされた治験参加者のデータ • B7931005 試験および B7981019 試験の開始時にリトレシチニブまたはプラセボに割り付けされた治験参加者の brepocitinib 投与期のデータ • B7981019 試験のリトレシチニブ 200/50 mg＋nbUVB 投与期のデータ • B7931005 試験から B7981032 試験へ移行した治験参加者の B7931005 試験でのデータ（B7931005 試験の最終投与日と B7981032 試験の初回投与日との間で 200 日超の間隔があるため） 無作為割り付けされ，治験薬の投与を受けた治験参加者を含めた： • **リトレシチニブ全用量**（全 5 試験） • **All 50 mg**[a]（全 5 試験の 200/50 mg QD，100/50 mg QD および 50/50 mg QD の併合）	なし

a. All 50 mg は治験参加者が 50 mg 投与（または 200 mg 導入投与）を開始した時点から評価した。つまり，B7981015 試験で 30 mg QD を投与され，B7981032 試験で 50 mg を投与された治験参加者は，50 mg 投与が開始された時点からのデータを要約した。

1.3.1. PCPAA および PCPAAV

PCPAA および PCPAAV には，試験期間（24 週間），リトレシチニブ投与量，試験対象集団，および安全性評価が同様の試験を含めた。本併合コホートの詳細は Table 2 に示した。

4 週間の導入期（200 mg および 100 mg）は，それぞれ対応する維持用量（50 mg または 30 mg）を投与した期間として数えた。

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

PCPAA のサブコホート（B7981015 試験）には，B7981015 試験のプラセボ対照期（0～24 週間）を含めた。

PCPAAV のサブコホート（B7981015 試験+ B7981019 試験）には，B7981015 試験および B7981019 試験のプラセボ対照期（0～24 週間）を含めた。

PCPAA および PCPAAV の主な目的は以下のとおりである。

- 重篤な有害事象，比較的よくみられる有害事象，ならびに治験または投与中止に至った有害事象の頻度および重症度をプラセボ群と比較して評価する。それらの評価には最も多く認められた有害事象および治験薬と関連性のある有害事象を含む。
- リトレシチニブ群での注目すべき有害事象（感染症など）の発現率をプラセボ群と比較する。
- 投与開始後 24 週間に発生した有害事象の用量反応関係を確認する。
- 内因性および外因性要因別（成人と青少年の比較を含む）に，比較的よくみられる有害事象の発現頻度を比較する。
- 臨床検査値および臨床検査値異常，バイタルサインおよび ECG をプラセボ群と経時的に比較する。

PCPAA および PCPAAV には限界がある。特に，発症までの期間が長く発現頻度の低い悪性腫瘍や VTE などを評価するには，評価期間および治験参加者数が十分とは言えない。これらの有害事象は OYEP および AEP で評価する。OYEP および AEP の併合コホートの詳細は Table 2 に示した。

PCPAA および PCPAAV の概略図をそれぞれ Figure 1 および Figure 2 に示した。

Figure 1. Ritlecitinib AA Safety Pooling Strategy - PCPAA

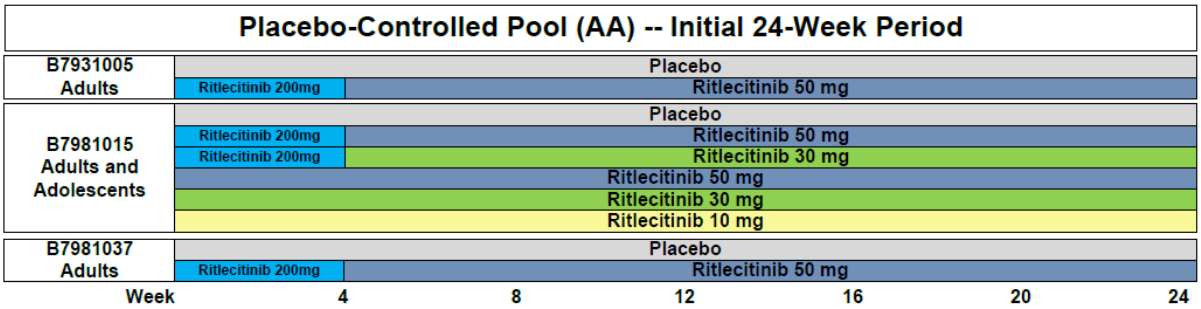
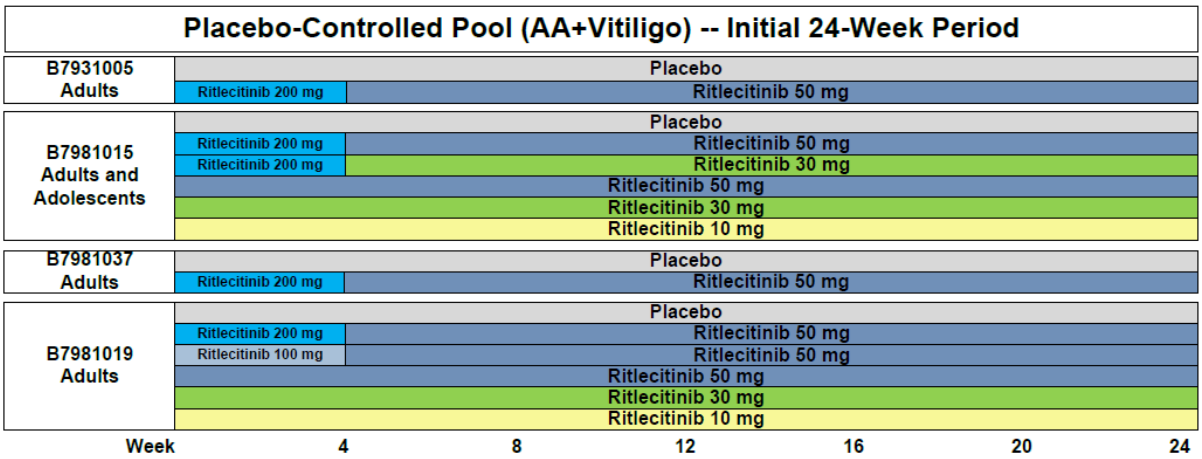


Figure 2. Ritlecitinib AA Safety Pooling Strategy - PCPAAV

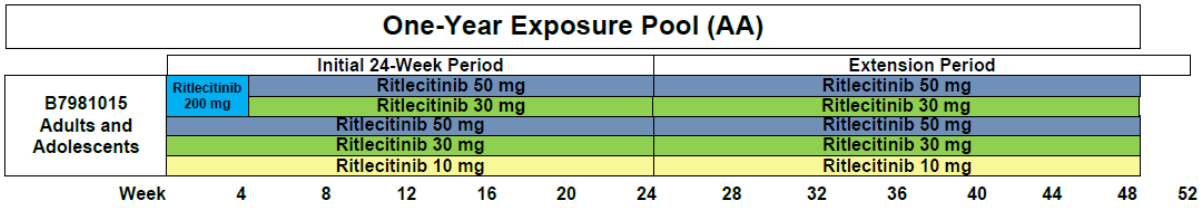


1.3.2. OYEP

OYEP には，B7981015 試験でリトレシチニブの継続投与（0～48 週間）を受けた治験参加者のみを含めた（Figure 3）。第 24 週時までプラセボ群に無作為割り付けされ，その後リトレシチニブ投与に切り替えた治験参加者は，この併合コホートには含めなかった。

OYEP の目的は，リトレシチニブ 30 mg（All 30 mg，導入投与の有無は問わない）または 50 mg（All 50 mg，導入投与の有無は問わない）を 48 週間（50 mg が投与された最長期間）投与したときの安全性を比較することである（Table 2）。

Figure 3. Ritlecitinib AA Safety Pooling Strategy - OYEP



1.3.3. AEP

AEP には，プラセボ対照期の併合コホートと同じ試験（B7931005 試験，B7981015 試験，B7981019 試験および B7981037 試験）を含めた（ただし，最初の 24 週間のプラセボ対照期に限定はしなかった）。また，B7931005 試験または B7981015 試験から非盲検長期継続投与試験である B7981032 試験に移行した治験参加者（先行試験から移行した治験参加者：B7931005 試験または B7981015 試験でリトレシチニブの投与を受けた B7981032 試験の治験参加者）および B7981032 試験で新規に登録された治験参加者（新規の治験参加者：B7981032 試験への参加前にリトレシチニブの投与を受けていない治験参加者）のデータも含めた（Figure 4）。

B7931005 試験，B7981015 試験，B7981019 試験，B7981037 試験および B7981032 試験のリトレシチニブ投与を受けたすべての治験参加者対象とし，リトレシチニブ投与開始以降のデータを AEP に含めた。

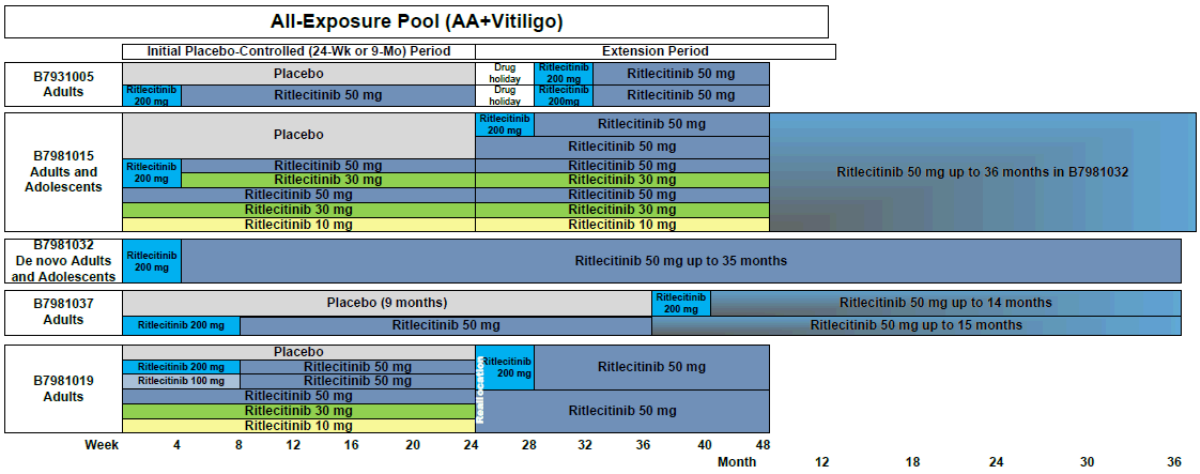
リトレシチニブ 50 mg（All 50 mg）の評価は，リトレシチニブ 50 mg（または導入量）の投与を開始した時点からのデータを対象とした。たとえば，B7981015 試験で 30 mg が投与された後に B7981032 試験で 50 mg が投与された場合は，50 mg 投与開始時点からのデータを評価対象とした。

AEP の主な目的は以下のとおりである。

- 注目すべき有害事象（悪性腫瘍や MACE のような発症までの期間が長い有害事象を含む）の発現率を経時的に評価する。
- 臨床検査値の経時的な変動を評価し，部分集団別に頻度，重症度およびその他の特性を比較する（青少年の成長に関する評価も含む）。
- 注目すべき有害事象（重篤な感染症や悪性腫瘍のような有害事象）の発症に関する部分集団解析によりリスク因子の有無を評価する。

治験参加者の多くでは，発症までの期間が長い有害事象を評価するには曝露期間が短い可能性があるため，外部の安全性データを用いてコンテキスト化を実施した（2.1.8 項）。

Figure 4. Ritlecitinib AA Safety Pooling Strategy - AEP



1.4. 安全性データの収集

併合したデータセットの有害事象は，MedDRA version 24.1（Appendix 3）を使用してコード化した。一部の試験ではこれより古い版を使用して有害事象を報告しているため，データを併合するにあたり，治験担当医師が記載した用語を MedDRA version 24.1 を使用して再コード化した。このため，本概要に記載された有害事象名は総括報告書に記載されている有害事象名と異なる可能性がある。なお，有害事象の日本語訳には MedDRA/J version 24.1 を用いた。

重篤な有害事象は，ICH E2A ガイドライン「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」[10]に従い定義した。重篤な有害事象の報告は，治験参加者が治験参加に同意した時点から治験薬最終投与の 35 日後まで行うこととした。本概要には治験薬の初回投与以降（治験薬投与下）に報告された重篤な有害事象のみを示した。

各有害事象に対して，治験担当医師は重症度（軽度，中等度，重度）を判断して記録した。同一治験参加者に同一の有害事象（同じ基本語）が複数回発現した場合には，最も重い重症度で 1

回のみカウントして要約表に集計した。重症度の評価が欠測している場合には，欠測データを重度と見なして補完した。重篤な有害事象を除き，治験参加者の同意取得時から最終来院時までの有害事象を治験担当医師が記録した。

1.5. 外部判定委員会による評価

注目すべき有害事象を客観的に評価するため，外部判定委員会を設置した。外部判定委員会は，盲検下で判定を行う治験依頼者とは独立した委員会であり，日和見感染，悪性腫瘍または組織病理学的診断，心血管関連事象，神経関連事象ならびに聴覚関連事象に関する潜在的な有害事象（Table 3）を評価する目的で設置した。これらの外部判定委員会は，各分野の専門家で構成され，各事象の詳細な定義および委員会の目的が取り決められている。

なお，B7981015 試験および B7981019 試験では委員会判定されたデータをすべて解析に含めたが，B7981037 試験では Primary Completion Date（2022 年 1 月 4 日）まで，B7981032 試験ではデータカットオフ時点（2022 年 2 月 28 日）までに報告された事象について委員会判定されたデータを解析に含めた。AA 患者を対象とした第 2 相試験（B7931005 試験）では委員会による判定は実施していなかったが，事後に関連する事象を特定し，委員会判定を行った。

Table 3.　委員会判定を受けた注目すべき有害事象

安全性事象	評価項目
日和見感染	日和見感染判定委員会規定に準じる日和見感染
悪性腫瘍	悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く） 非黒色腫皮膚癌（扁平上皮癌および基底細胞癌を含む）
心血管関連事象	心血管死，非致死性の心筋梗塞，不安定狭心症，非致死性の脳卒中，一過性脳虚血発作，心不全による入院，冠動脈血行再建（経皮的冠インターベンションまたは冠動脈バイパス移植）
血栓塞栓関連事象	肺塞栓症，DVT，静脈血栓症，動脈血栓症，ATE
聴覚関連事象	神経学的安全性判定委員会規定に準じる聴覚関連事象
神経関連事象	神経学的安全性判定委員会規定に準じる神経関連事象

日和見感染

外部判定委員会の評価対象とした感染症［すべての重篤な感染症，および日和見感染（ウイルス，細菌，真菌，マイコバクテリアおよび寄生虫感染を含む）を示唆する用語を含むすべての有害事象］は，すべて日和見感染判定委員会の規定に定めた。

帯状疱疹については，複数の皮膚分節が罹患している疑いのある症例を評価した。これらの症例が播種性帯状疱疹（7 つ以上の皮膚分節が罹患）または多神経分節性帯状疱疹（隣接していない，または 3 つ以上の隣接した皮膚分節が罹患）と判定された場合には，日和見感染として分類した。単一の皮膚分節または隣接する 2 つの皮膚分節の帯状疱疹は，日和見感染の要約から除外した。帯状疱疹（重篤，非重篤）の集計および考察は日和見感染と別に示した。

悪性腫瘍

悪性腫瘍の可能性がある事象はすべて医学的および組織病理学的な記録を用いて委員会判定を行った。また，組織病理評価委員会（中央検査病理学者を含む）が利用可能なすべての生検試料を再評価して，悪性腫瘍の可能性について確認した。皮膚以外の悪性腫瘍では，同じ臓器に

同じ疾患の過程で異なる形態が確認された場合には，一つの悪性腫瘍の事象として分類した。皮膚の悪性腫瘍では，生検試料または原資料から得られたそれぞれの疾患の過程を，独立した悪性腫瘍の事象として判断した。

心血管関連事象

外部判定委員会による評価対象とした心血管関連事象には，死亡（心血管系，非心血管系）および非致死性の事象（心筋梗塞，冠動脈血行再建，うっ血性心不全，脳血管イベント，末梢血管疾患，肺塞栓症および DVT を含む VTE，不安定狭心症のための入院）を含めた。心血管関連事象で一般的に受け入れられている定義および事前に規定したアルゴリズムを用いて，客観的で一貫性のある評価を行った。

心血管関連事象のデータは 3 カテゴリー［MACE，MACE 以外の事象（VTE を除く），VTE（DVT および肺塞栓症）］で示した（2.1.5.8 項）。MACE は，心血管死，非致死性の心筋梗塞または非致死性の脳卒中と定義した[11]。

神経聴覚関連事象

外部判定委員会による評価対象とした神経関連事象には，MedDRA の器官別大分類「耳および迷路障害」，「眼障害」，「神経系障害」および「精神障害」で報告された注目すべき有害事象を含めた。神経科および神経聴覚科の専門医グループが一貫した基準に従い各事象を評価した。

B7981015 試験では，聴力の潜在的な変化を評価するために，治験期間をとおして定期的な聴覚検査（例，純音聴力検査，語音聴力検査およびイミタンス聴力検査）を治験実施計画書に規定された時点（スクリーニング時または第 1 日目の前 8 週間以内，第 169 日目および第 337 日目または早期中止時来院時）で実施した（B7981015 試験 16.1.1 項治験実施計画書 7.5.5 項）。聴覚関連事象として報告された有害事象は，治験実施計画書で規定した聴覚検査の結果に基づく（自発的に報告された難聴に関連する有害事象は認められなかった）。

神経聴覚関連事象と判定された事象は，一般的な診断項目に基づき高位レベルでグループ化して提示し（2.1.5.10 項），神経関連事象（末梢性ニューロパチー，錯感覚および異常感覚）と聴覚関連事象（感音性難聴，中枢性聴覚障害）を別々に要約した。

1.6. 安全性評価項目の解析方法

解析対象集団

安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象に実施した。安全性解析対象集団には，各試験に無作為割り付けされ，治験薬を 1 回以上投与されたすべての治験参加者を含めた。治験参加者は，実際に投与された治験薬に基づき分類され，分類された投与群の分母に 1 人として含めた。評価項目データの要約では，投与に関するデータが欠測していない治験参加者のみを対象とした。

統計解析

連続データは，n（各評価項目で，来院日の許容期間内に評価可能なデータを有する治験参加者数），平均値，標準偏差，中央値，最小値，第 1 四分位数，第 3 四分位数および最大値を用いて要約した。

カテゴリカルデータは，N（各評価項目で，評価可能な治験参加者数），n（安全性事象の各カテゴリーに該当する治験参加者数）および安全性事象の各カテゴリーに該当する治験参加者の割合［(n/N) × 100%］を用いて要約した。

有害事象の発現率（100 人年あたりの，有害事象を発現した治験参加者数）は，リスク期間（下記参照）中に有害事象を発現した治験参加者数をリスク期間中の評価可能な治験参加者の曝露期間の合計で割った比として定義した。

リスク期間の算出では，各治験薬投与期間内での投与開始日と最終投与日の間に発生した投与の一時中止による投与欠測期間を差し引くことはしなかった（つまり，一時的な投与の中止は投与中とみなした）。各コホートのリスク期間は以下のように定義した。

- プラセボ対照期の併合コホート（PCPAA および PCPAAV）およびそのサブコホート：「リトレシチニブまたはプラセボの投与開始日」から「プラセボ対照期での最終投与日＋35 日」，「継続投与期での投与開始日－1 日」，または「死亡日」のいずれか早い時点までと定義した［ただし，B7981037 試験では，「リトレシチニブまたはプラセボの投与開始日」から「第 169 日」，「死亡日」または「最終投与日＋35 日」（治験または投与を中止した治験参加者）のいずれか早い時点までと定義した］。

- OYEP：「リトレシチニブの投与開始日」から「B7981015 試験での最終投与日＋35 日」，「B7981032 試験での投与開始日－1 日」または「死亡日」のいずれか早い時点までと定義した。

- AEP：「リトレシチニブの投与開始日」から「最終投与日＋35 日」，「死亡日」または「データカットオフ日」のいずれか早い時点までと定義した。

曝露期間は，総曝露期間（日）を 365.25 で除して，単位を「年」に標準化した。解析結果は治験の総曝露人年で重み付けした 100 人年あたりの発現率およびガンマ分布の mid-p 値による CI で示した。なお，発現率は同一の治験参加者で同じイベントが複数認められた場合は，最初に発現したイベントに基づいて算出した。1 試験のみが解析に含まれる場合は，治験の総曝露人年で重み付けした発現率は通常の発現率と同一の値となる。また，AEP のリトレシチニブ全用量群の結果についても，各試験でリトレシチニブの投与を受けた治験参加者の曝露期間を治験の総曝露人年とするため，治験の総曝露人年で重み付けした発現率は通常の発現率と同一の値となる。いくつかの重要な事象（重篤な有害事象および注目すべき有害事象など）については，2 つの投与群間（リトレシチニブ群とプラセボ群，またはリトレシチニブ 50 mg 群と 30 mg 群）で比較し，CMH 法による重みで重み付けした発現率の差およびその 95% CI を算出した。

有害事象の発現割合は，治験参加者の曝露期間で調整していない割合［または百分率（%）］で示した。発現割合は，個々の試験に関係なく，同一の併合コホート内の投与群ごとに，各評価項目で評価可能な治験参加者数（N）に対する有害事象を発現した治験参加者数（n）の割合［(n/N) × 100］で示した。このため，有害事象の発現割合は粗割合とみなした。

イベント発現までの期間は，リスク期間中に治験参加者の初回投与から最初に発現したイベントまでの期間（日数）と定義した。イベント発現までの期間は，推定累積ハザード関数により作図した。

PCPAA および PCPAAV のリトレシチニブ群とプラセボ群間，および OYEP でのリトレシチニブ 30 mg 群と 50 mg 群間の推定発現率を比較するために，投与群および試験を共変量とした Cox 回帰モデルを構築して解析した。

安全性解析は観測データに基づき解析し，重症度を除き，欠測データの補完は行わなかった。

臨床検査値の評価

併合コホートごとに，Table 4 に概略した臨床検査値の評価項目の変動を評価した。

方法

臨床検査値の変動を併合コホートごとに評価した。血液学的検査（ヘモグロビン，血小板数，好中球数，リンパ球数およびリンパ球サブセット）ならびに生化学検査（脂質，肝機能，血清クレアチニン，CK および免疫グロブリン）は中央検査機関で測定した結果を使用して評価した（Table 4）。臨床検査値による除外基準は，ほとんどの試験で同様であった。B7981015 試験，B7981032 試験，B7981019 試験，B7931005 試験および B7981037 試験の除外基準を Table 5 に示した。

Table 4. List of Laboratory Test Parameters

Laboratory Tests	Parameters
Liver	Total bilirubin, ALT, AST, alkaline phosphatase
Renal	Serum creatinine
Lipids	TC, HDL-C, LDL-C, TG
Hematology	Hgb, leukocytes, ANC, ALC, platelets
Lymphocyte subsets	T cells (CD3, CD4, CD8), B cells (CD19), NK cells (CD16/56)
Other	CK, IgG, IgA, IgM

Table 5. Clinical Laboratory Exclusion Criteria by Study

	Exclusion Criteria[a]	
Lab parameter	**B7981015, B7981032, and B7981037**	**B7931005 and B7981019**
Hgb	<11.0 g/dL or hematocrit <33%	<10.0 g/dL or hematocrit <30%
ANC (× 10^9/L)	<1.2	<2.5
ALC (× 10^9/L)	<0.8	<0.8
Platelets (× 10^9/L)	<150	<LLN
AST/ALT (× ULN)	>2	>2
TBili (× ULN)	>1.5	≥1.5
Serum creatinine	N/A	> ULN
CK	N/A	>3 × ULN

a. As assessed by the study-specific laboratory and confirmed by a single repeat, if deemed necessary.
Source: B7981015 Protocol Section 4.2, B7931005 Protocol Section 4.2, B7981037 Protocol Section 5.2, B7981019 Protocol Section 4.2, B7981032 Protocol Section 5.2

内因性および外因性要因別の解析

特定の部分集団で一定の安全性事象のリスクが高くなっていないか否かを評価するため，内因性および外因性要因別に安全性を評価した（Table 6）。

Table 6.　内因性および外因性要因

内因性要因	定義
ベースライン時の年齢	12 歳以上 18 歳未満，18 歳以上，18 歳以上 50 歳未満，50 歳以上，65 歳以上
性別	女性，男性
人種	白人，黒人，アジア人，その他
民族	ヒスパニック・ラテン系，非ヒスパニック・ラテン系
ベースライン時の BMI	25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/m^2 以上，30 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 未満，40 kg/m^2 以上
ベースライン時の体重（kg）	中央値未満，中央値以上
AA の初回診断からの期間（年）	中央値未満，中央値以上
ベースライン時の AA の重症度	AT/AU，非 AT/AU
外因性要因	
AA に対する前治療歴	前治療歴あり，前治療歴なし
参加地域	北米，欧州，アジア，その他
喫煙習慣	喫煙者，過去に喫煙経験あり，喫煙経験なし

注目すべき安全性事象の解析

注目すべき安全性事象は，リトレシチニブの非臨床試験および臨床試験の評価結果，ならびに JAK 阻害薬および BTK 阻害薬を含む他の免疫調節薬のエビデンスに基づき設定した。JAK 阻害薬との関連性が知られている安全性事象には，感染症，悪性腫瘍，血栓塞栓症が含まれる。また，JAK 阻害薬の骨の成長に対する潜在的な影響は青少年の成長に影響を与える可能性がある。いくつかの安全性事象［感染症，血液学的パラメータや皮膚への影響（例：発疹）］は JAK または TEC の阻害に関連している可能性がある。市販の TEC（BTK）阻害薬にみられる特有の事象として，出血関連事象（血小板減少症の有無を問わない）および心房細動が報告されている。

本概要では，リトレシチニブ臨床開発プログラムで報告された注目すべき安全性事象を要約し，内因性および外因性要因別の解析（青少年での解析を含む）により特徴づけ，必要に応じて AA および一般の集団の外部データも合わせて評価した。リトレシチニブの注目すべき安全性事象の評価は 2.1.5 項に示した。

有害事象データに加えて，臨床検査値（3 項）および疫学的な背景データ（2.1.8 項）も適宜示した。これらの注目すべき安全性事象の主要な解析の概要を Table 7 に示し，詳細は 2.1.5 項の冒頭に記述した。

特定の有害事象および注目すべき安全性事象については，当該事象を発現した治験参加者数が十分に認められた場合に限りイベント発現までの期間を解析した。

Table 7. Analyses of Safety Laboratory Data

Laboratory		Change Over Time	Laboratory Thresholds of Interest
		All Safety Pools	All Safety Pools
Hematological changes			
Platelets	Platelet count	x	X
Lymphocytes	Absolute lymphocyte count	x	X
Neutrophils	Absolute neutrophil count	x	X
Hemoglobin	-	x	X
Leukocytes	Absolute leukocyte count	x	
Other Laboratory Data			
Lymphocyte Subsets	CD3 (T-cells), CD4 (T-helper), CD8 (T-cytotoxic), CD19 (B-cells), CD16/CD56 (NK cells)	x	x[a]
Lipids	TC, HDL-C, LDL-C, TG	x	
Creatine Kinase	-	x	X
Immunoglobulins	IgA, IgG, IgM	x	X
Hepatic laboratory tests	Including AST, ALT, and TBili	x	X
Serum Creatinine		x[b]	

a. For CD4, the thresholds of interest were based on CTCAE (v 5.0). For all other lymphocyte subsets, only change over time was reported.
b. PCPAA and AEP only

1.6.1. 日本人集団に対する解析

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。B7981015 試験，B7981032 試験および B7981019 試験に日本人を組み入れた。B7981015 試験，B7981032 試験の個々の試験のデータおよびこれらの 3 試験の併合データを用いて，日本人の安全性解析対象集団を対象に解析を実施した。

1.6.2. 安全性データのコンテキスト化

AA を適応とするリトレシチニブ臨床開発プログラムの安全性データをさらにコンテキスト化して RCT の安全性データを補完するために，米国および欧州での AA 患者の外部コホートを利用した 2 つの疫学研究，および文献調査の安全性データを示した。これらの研究および調査は，AA 患者の特定の有害事象の発現率を推定するために実施した。

リトレシチニブの RCT にはプラセボ対照群が含まれるものの，対照群の治験参加者数と投与期間が限られていることから，発現頻度の低い有害事象または発症までの期間が長い有害事象を臨床試験で正確に比較し評価することは困難である。B7981032 試験ではリトレシチニブの長期曝露データは得られるものの，対照群が設定されていないため，直接比較して安全性リスクを評価するには限界がある。

直接的な比較方法に限界がある場合，間接的な比較方法によるコンテキスト化も可能だが，人口統計学的特性，疾患経過および治療歴が異なる可能性のある集団を間接的に比較する場合は，潜在的な違いを考慮する必要がある。したがって，間接的な比較は，比較されるデータセットが類似している場合に有用といえる。

複数のデータソース（例えば，観察研究および公開されている利用可能な RCT データ）を用いた間接的な比較が可能だが，データソースにはそれぞれ長所と短所がある。観察データは患者の特性，追跡調査期間，データ収集および報告のプロセスが異なる場合がある。一方，他剤の

AA 患者の臨床試験のデータは，治験参加者の疾患特性は同様だが，リトレシチニブ臨床開発プログラムと同様に，同時対照の期間が限られている。さらに，外部のデータベースでは外部判定委員会による判定が実施されていない。

本承認申請のために，また単一データソースの限界に対処するために，様々な補完的アプローチを採用し，AA を適応とするリトレシチニブ臨床開発プログラムとの比較可能性の定義付けと最適化に重点を置いた方法を用いて，外部データソースのデータを定義し，解析した。これらのデータソースを用いて，リトレシチニブ臨床開発プログラムにおける注目すべき特定されたリスクおよび潜在的リスクの発現率を，AA 患者の外部コホートの発現率と比較することにより評価した。この記述的かつ間接的な比較のアプローチは，リスクのコンテキスト化と広く呼ばれている。

1.6.2.1. 外部の安全性データ

公開されている観察研究から得られるデータは，母集団の例数または調査項目のいずれかが限定されることから，リアルワールドデータ研究のデータも提示した。

外部のリアルワールドデータのデータベースから安全性事象の発現率を算出し，特定の安全性事象をコンテキスト化した。AA 患者および非 AA 患者でのリトレシチニブの注目すべき安全性事象の発現率を評価するために，統一した計画書を用いて，以下の 2 つの外部データベースを解析した。

- Optum Claims Database（米国：B7981051 試験報告書）
- デンマーク国民健康登録簿（Danish National Populations Health Registry）（欧州：B7981049 試験報告書）

1.6.2.1.1. 米国の疫学的データ

B7981051 試験は，Optum Claims Database に登録された 12 歳以上の AA 患者を対象に米国で実施した，後ろ向きコホート研究であり，調査対象期間は 2016 年 10 月 1 日～2020 年 9 月 30 日であった（B7981051 試験報告書）。本試験の目的は各コホートの人口統計学的特性および臨床的特性を記述すること，ならびに AA を適応とするリトレシチニブ臨床開発プログラムで設定した注目すべき安全性事象の発現率を推定することであった。

B7981051 試験では，以下の 3 種類のコホートを設定した。

- AA コホート：ICD-10-CM の AA の診断コードが 2 回以上，異なる来院日に記録されている患者。本コホートは AA の重症度（AT/AU，非 AT/AU）で層別化した。
- 非 AA コホート：AA と診断されていない者。本コホートと AA コホートを年齢，性別および人種により 3:1 でマッチングした。
- TS AA サブコホート：AA コホートの患者のうち，AA を適応とするリトレシチニブ臨床開発プログラム（例：B7981015 試験）の治験参加者と同様の特性を有する AA 患者（B7981051 試験報告書 9.3.1.5 項，9.3.1.6 項）。

解析は記述的に実施し，カテゴリカル変数は頻度および割合，連続変数は平均値および標準偏差（または，中央値および四分位範囲）で示した。主な注目すべき安全性事象は Table 3 に示した。ただし，データベースから入手できない臨床検査値は解析対象外とした。

1.6.2.1.2. デンマークの疫学的データ

B7981049 試験は，1995～2016 年のデンマーク国民健康登録簿（B7981049 試験実施計画書 9.4 項）を用いた後ろ向きコホート研究である（B7981049 試験報告書）。本試験の目的は各コホートの人口統計学的特性および臨床的特性を記述すること，ならびに AA を適応とするリトレシチニブ臨床開発プログラムで設定した注目すべき安全性事象の発現率を推定することであった。B7981049 試験では，以下の 2 種類のコホートを設定した。

- AA コホート：病院で治療を受けた 12 歳以上の AA 患者
- TS AA サブコホート：AA コホートに含まれる患者のうち，定期的に記録された特性から，AA を適応とするリトレシチニブ臨床開発プログラムの治験参加者と同様の特性を有すると考えられた AA 患者（B7981049 試験報告書 9.3.3 項）。

解析は記述的に実施し，カテゴリカル変数は頻度および割合，連続変数は平均値および標準偏差（または，中央値および四分位範囲）で示した。主な注目すべき安全性事象は Table 3 に示した。ただし，データベースから入手できない臨床検査値は解析対象外とした。また，単純ヘルペスのデータおよび基底細胞癌／扁平上皮癌の比も当該データベースから入手できなかった。

1.6.2.2. 文献調査に基づく安全性データ

査読文献で報告されている AA 患者での注目すべき安全性事象の発現率を調べるために，米国 National Library of Medicine の PubMed を用いて観察研究の文献調査を実施した。文献検索により，AA 患者での注目すべき安全性事象を調査した 14 件の文献を特定した（2.1.11 項）。

文献調査の結果は，M5.3.5.3 Epidemiology Literature Review of Select Adverse Events Among Patients with Alopecia Areata および本申請資料の関連する安全性評価項目の項に記述的に要約した。

1.6.3. COVID-19 パンデミックの影響

B7931005 試験は COVID-19 のパンデミック期に入る前に完了した。

B7981015 試験，B7981019 試験，B7981032 試験および B7981037 試験のデータ収集，データ品質，データ解析および安全性の結論に対する COVID-19 のパンデミックによる重要な影響はなかった。

COVID-19 のパンデミックが各試験に及ぼした影響は，各試験の報告書に示した（B7981015 試験総括報告書 9.8.3 項，B7981019 試験総括報告書 9.8.3 項，B7981037 試験総括報告書 9.8.3 項，B7981032 試験中間報告書 9.5.3 項）。

1.6.4. 安全性の叙述

安全性の叙述は各試験の報告書に記載した。本申請用に作成した叙述は M5.3.5.3 Narratives of Other Serious and Certain Other Significant Adverse Events に記載した。日本人で認められた重篤な有害事象の叙述の要約は Appendix 9 に示した。

皮膚疾患以外を適応とする，完了した試験（B7981005 試験および B7981006 試験）の安全性の叙述は各試験の総括報告書に記載した。現在実施中の試験（RA を対象とする B7921023 試験および CD を対象とする B7981007 試験）の安全性の叙述も M5.3.5.4 に添付した。

1.7. 全般的な曝露状況

第 1 相試験（21 試験，健康成人または特別な集団，Table 107）でリトレシチニブの投与を受けた治験参加者は 464 例であった。

リトレシチニブの臨床開発プログラムの第 2/3 相試験（Table 1）でリトレシチニブの投与を受けた治験参加者は 1628 例であり，総曝露人年は 2084.6 人年であった。第 2/3 相試験でリトレシチニブの投与を受けた AA 患者は 1264 例，尋常性白斑患者は 364 例であった。第 2/3 相試験でリトレシチニブの投与を受けたすべての治験参加者の累積曝露期間を Table 8 に示した。

All 50 mg 群の治験参加者（総曝露人年）は 1521 例（1763.3 人年）であり，このうち 24 週間（6 ヵ月）以上および 48 週間（12 ヵ月）以上投与された治験参加者はそれぞれ 1334 例および 1011 例であった。All 50 mg 群の青少年は 172 例であり，このうち 48 週間以上および 24 週間以上投与された青少年はそれぞれ 133 例および 157 例であった。

Table 8. Cumulative Exposure During AA and Vitiligo Phase 2/3 Studies

Cumulative Exposure[a]	All Participants		Adolescents	
	All 50 mg (N=1521/ 1763.3 PY)	Any Ritlecitinib (N=1628/2084.6 PY)	All 50 mg (N=172/228.9 PY)	Any Ritlecitinib (N=181/272.7 PY)
≥6 months	1334	1436	157	173
≥12 months	1011	1152	133	153
≥18 months	585	757	90	111
≥24 months	279	461	44	67

a. 1 month is equivalent to 4 weeks.
Source: Table 11; M5.3.5.3 SCS AEP.14.4.1.1.age

1.7.1. 第 24 週時までの安全性

1.7.1.1. PCPAA

投与期間の中央値はいずれの投与群も同様であった（全体の中央値：169.0 日）（Table 9）。

治験を中止した治験参加者の割合は，プラセボ群（9.4%）と比較して，いずれのリトレシチニブ群でも低かった［範囲：6.5%（200/50 mg 群および 10 mg 群）～7.7%（All 30 mg 群）］。治験参加者の同意撤回による中止は，リトレシチニブ群［範囲：1.6%（10 mg 群）～3.1%（All 30 mg 群および 50/50 mg 群）］と比較して，プラセボ群（5.2%）で高かった（Table 10）。

- 50/50 mg 群では 6.9%の治験参加者が治験を中止しており，主な中止理由は治験参加者の同意撤回（3.1%），有害事象および治験責任医師の判断（各 1.5%）であった。

Table 9. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Duration of Treatment and Cumulative Exposure Placebo-Controlled AA Pool

	Ritlecitinib 200/50 mg (N=215)	Ritlecitinib 50/50 mg (N=130)	Ritlecitinib 50 mg (N=345)	Ritlecitinib 30 mg (N=261)	Ritlecitinib 10 mg (N=62)	Placebo (N=213)
Duration of Treatment (Days)[a]						
n	215	130	345	261	62	213
Median (Q1, Q3)	169.0 (168.0, 170.0)	169.0 (167.0, 173.0)	169.0 (168.0, 171.0)	169.0 (167.0, 172.0)	169.0 (168.0, 170.0)	169.0 (167.0, 170.0)
Mean (SD)	163.3 (27.22)	163.7 (28.98)	163.5 (27.86)	160.5 (35.29)	162.9 (29.37)	162.8 (27.29)
Range	(1 - 200)	(19 - 204)	(1 - 204)	(1 - 204)	(1 - 179)	(3 - 205)
Total Patient-Years	96.1	58.3	154.4	114.7	27.6	94.9
Category, n (%)						
< 4 weeks	4 (1.9)	2 (1.5)	6 (1.7)	8 (3.1)	1 (1.6)	3 (1.4)
≥ 4 weeks to < 8 weeks	2 (0.9)	2 (1.5)	4 (1.2)	5 (1.9)	1 (1.6)	2 (0.9)
≥ 8 weeks to < 12 weeks	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)	5 (1.9)	0	3 (1.4)
≥ 12 weeks to < 16 weeks	2 (0.9)	3 (2.3)	5 (1.4)	1 (0.4)	1 (1.6)	2 (0.9)
≥ 16 weeks to ≤ 24 weeks	55 (25.6)	36 (27.7)	91 (26.4)	87 (33.3)	19 (30.6)	57 (26.8)
> 24 weeks	150 (69.8)	86 (66.2)	236 (68.4)	155 (59.4)	40 (64.5)	146 (68.5)
Cumulative Exposure, n (%)						
≥ 4 weeks	211 (98.1)	128 (98.5)	339 (98.3)	253 (96.9)	61 (98.4)	210 (98.6)
≥ 8 weeks	209 (97.2)	126 (96.9)	335 (97.1)	248 (95.0)	60 (96.8)	208 (97.7)
≥ 12 weeks	207 (96.3)	125 (96.2)	332 (96.2)	243 (93.1)	60 (96.8)	205 (96.2)
≥ 16 weeks	205 (95.3)	122 (93.8)	327 (94.8)	242 (92.7)	59 (95.2)	203 (95.3)

Placebo-Controlled AA Pool includes the placebo-controlled portion of studies B7931005 (0-24 weeks), B7981015 (0-24 weeks) and B7981037 (0-24 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
a. Number of days from first to and including last day of each study treatment (Last Dosing Date - First Dosing Date + 1).
Total Patient-years: Total follow up time calculated up to the last dose in the corresponding treatment group /365.25.
B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adex Source Dataset Creation: 23MAR2022 (22:02) Table Generation: 23MAR2022 (22:22)
Output File: ./aa_scs_nda/PCPAA/adex_s001
Table PCPAA.14.4.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 10. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Disposition Events Summary Placebo-Controlled AA Pool

	Ritlecitinib 200/50 mg (N=215)	Ritlecitinib 50/50 mg (N=130)	Ritlecitinib 50 mg (N=345)	Ritlecitinib 30 mg (N=261)	Ritlecitinib 10 mg (N=62)	Placebo (N=213)	Total (N=881)
Number (%) of Participants	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Discontinued	14 (6.5)	9 (6.9)	23 (6.7)	20 (7.7)	4 (6.5)	20 (9.4)	67 (7.6)
Reason for discontinuation							
Adverse event	5 (2.3)	2 (1.5)	7 (2.0)	4 (1.5)	2 (3.2)	3 (1.4)	16 (1.8)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.1)
Lost to follow-up	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)	2 (0.8)	1 (1.6)	0	6 (0.7)
Non-compliance with study drug	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
Physician's decision	0	2 (1.5)	2 (0.6)	6 (2.3)	0	1 (0.5)	9 (1.0)
Pregnancy	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	2 (0.2)
Protocol deviation	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)	2 (0.2)
Withdrawal by participant	4 (1.9)	4 (3.1)	8 (2.3)	8 (3.1)	1 (1.6)	11 (5.2)	28 (3.2)
No longer meets eligibility criteria	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.1)
Refused further treatment	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.1)
Completed	201 (93.5)	121 (93.1)	322 (93.3)	241 (92.3)	58 (93.5)	193 (90.6)	814 (92.4)

Placebo-Controlled AA Pool includes the placebo-controlled portion of studies B7931005 (0-24 weeks), B7981015 (0-24 weeks) and B7981037 (0-24 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adds Source Dataset Creation: 23MAR2022 (22:01) Table Generation: 23MAR2022 (22:22)
Output File: ./aa_scs_nda/PCPAA/adds_s001
Table PCPAA.14.1.1.2 is for Pfizer internal use.

1.7.1.1.1. 日本人集団

PCPAA には B7981015 試験の日本人 47 例［All 50 mg 群 17 例（200/50 mg 群 8 例，50/50 mg 群 9 例），All 30 mg 群 16 例，10 mg 群 5 例およびプラセボ群 9 例］が含まれた（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.1.1.2.j）。

投与期間の中央値はいずれの投与群も同様であった（All 30 mg 群：171.5 日，それ以外：169.0 日）（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.4.1.1.j）。

200/50 mg 群（All 50 mg 群）および 10 mg 群の各 1 例が有害事象により治験を中止した（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.1.1.2.j）。

1.7.1.2. PCPAAV

PCPAAV には AA 患者に加えて 364 例の尋常性白斑患者が含まれた。投与期間の中央値は PCPAA と同様に，いずれの投与群でも同様であった（全体の中央値：169.0 日）（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.4.1.1）。

治験を中止した治験参加者の割合は，リトレシチニブ群［範囲：9.3%（200/50 mg 群）～11.2%（50/50 mg 群）］とプラセボ群（11.1%）で同様であった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.1.1.2）。

50/50 mg 群では 11.2%の治験参加者が治験を中止しており，主な中止理由は治験参加者の同意撤回および有害事象（各 3.6%）であった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.1.1.2）。

1.7.1.2.1. 日本人集団

PCPAAV には B7981015 試験（47 例）および B7981019 試験（23 例）の日本人計 70 例［All 50 mg 群 30 例（200/50 mg 群 12 例，50/50 mg 群 12 例，100/50 mg 群 6 例），All 30 mg 群 18 例，10 mg 群 7 例およびプラセボ群 15 例］が含まれた（Table 1，M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.1.1.2.j）。

投与期間の中央値はいずれの投与群も同様であった（All 30 mg 群：170.5 日，それ以外：169.0 日）（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.4.1.1.j）。

PCPAA の治験中止例（1.7.1.1.1 項）に加えて，プラセボ群の 1 例がその他の理由（引っ越し）により治験を中止した（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.1.1.2.j，B7981019 試験総括報告書 Table 16.2.1.2）。

1.7.2. 第 48 週時までの安全性：OYEP

投与期間の中央値はいずれの投与群も同様であった（All 50 mg 群，All 30 mg 群および 10 mg 群とも 336.0 日）（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.4.1.1）。

治験を中止した治験参加者の割合はいずれの群も同様であった［範囲：11.1%（All 50 mg 群）～15.3%（All 30 mg 群）］（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.1.1.2）。主な治験中止の理由は，All 50 mg 群では治験参加者の同意撤回（4.6%）および有害事象（2.7%）であった。効果不十分で中止した治験参加者の割合は，All 50 mg 群（0.8%）および All 30 mg 群（1.5%）と比較して，10 mg 群（4.8%）で高かった。

1.7.2.1. 日本人集団

OYEP には B7981015 試験でプラセボ群に無作為割り付けされた治験参加者を除く日本人 38 例（All 50 mg 群 17 例，All 30 mg 群 16 例，10 mg 群 5 例）が含まれた（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.1.1.2.j）。

投与期間の中央値は，いずれの投与群も同様であった（All 50 mg 群 336.0 日，All 30 mg 群 335.5 日および 10 mg 群 336.0 日）（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.4.1.1.j）。

PCPAA の治験中止例（1.7.1.1.1 項）以外で，新たに治験を中止した治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.1.1.2.j）。

1.7.3. 長期的な安全性：AEP

投与期間の中央値は，All 50 mg 群で 446.0 日，リトレシチニブ全用量群で 455.0 日であった。両投与群とも投与期間が 12 ヵ月以上 18 ヵ月未満の治験参加者の割合が最も高かった。All 50 mg 群では，1011 例の治験参加者で累積曝露量が 12 ヵ月以上であった（Table 11）。

治験を中止した治験参加者の割合は，All 50 mg 群で 23.5%，リトレシチニブ全用量群で 26.2% であった。主な治験中止の理由は，All 50 mg 群では治験参加者の同意撤回（6.8%）および有害事象（4.5%）であった（Table 12）。

Table 11. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Duration of Treatment and Cumulative Exposure All-Exposure Pool

	Ritlecitinib 50 mg (N=1521)	Any Ritlecitinib (N=1628)
Duration of Treatment (Days)[a]		
n	1521	1628
Median (Q1, Q3)	446.0 (186.0, 566.0)	455.0 (268.0, 695.5)
Mean (SD)	423.4 (230.98)	467.7 (252.79)
Range	(1- 1066)	(1- 1066)
Total Patient-years	1763.3	2084.6
Category, n (%)		
<6 months	187 (12.3)	192 (11.8)
≥6 months to <12 months	323 (21.2)	284 (17.4)
≥12 months to <18 months	426 (28.0)	395 (24.3)
≥18 months to <24 months	306 (20.1)	296 (18.2)
≥24 months to <30 months	224 (14.7)	349 (21.4)
≥30 months to <36 months	51 (3.4)	101 (6.2)
≥36 months	4 (0.3)	11 (0.7)
Cumulative Exposure, n (%)		
≥6 months	1334 (87.7)	1436 (88.2)
≥12 months	1011 (66.5)	1152 (70.8)
≥18 months	585 (38.5)	757 (46.5)

Table 11. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Duration of Treatment and Cumulative Exposure All-Exposure Pool

	Ritlecitinib 50 mg (N=1521)	Any Ritlecitinib (N=1628)
≥24 months	279 (18.3)	461 (28.3)
≥30 months	55 (3.6)	112 (6.9)
≥36 months	4 (0.3)	11 (0.7)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
a. Number of days from first to and including last day of each study treatment (Last Dosing Date - First Dosing Date + 1).
Total Patient-years: Total follow up time calculated up to the last dose in the corresponding treatment group /365.25.
As a convention 1 month is equivalent to 4 weeks, 12 months is equivalent to 48 weeks.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adex Source Dataset Creation: 29MAR2022 (22:35) Table Generation: 08APR2022 (07:57)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adex_s001
Table AEP.14.4.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 12. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Disposition Events Summary All-Exposure Pool

Number (%) of Participants	Ritlecitinib 50 mg (N=1521) n (%)	Any Ritlecitinib (N=1628) n (%)
Discontinued	358 (23.5)	426 (26.2)
Reason for discontinuation		
Adverse event	69 (4.5)	83 (5.1)
Death	2 (0.1)	2 (0.1)
Lack of efficacy	64 (4.2)	69 (4.2)
Lost to follow-up	36 (2.4)	45 (2.8)
Non-compliance with study drug	5 (0.3)	6 (0.4)
Physician's decision	4 (0.3)	13 (0.8)
Pregnancy	9 (0.6)	10 (0.6)
Protocol deviation	2 (0.1)	3 (0.2)
Withdrawal by participant	104 (6.8)	128 (7.9)
Medication error without associated adverse event	2 (0.1)	2 (0.1)
No longer meets eligibility criteria	47 (3.1)	48 (2.9)
Other	14 (0.9)	17 (1.0)

Table 12. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Disposition Events Summary All-Exposure Pool

Number (%) of Participants	Ritlecitinib 50 mg (N=1521) n (%)	Any Ritlecitinib (N=1628) n (%)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adds Source Dataset Creation: 28MAR2022 (23:29) Table Generation: 28MAR2022 (23:29)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adds_s001
Table AEP.14.1.1.2 is for Pfizer internal use.

1.7.3.1. 日本人集団

AEP には B7981015 試験，B7981019 試験および B7981032 試験でリトレシチニブ投与を受けた日本人 99 例（リトレシチニブ全用量群）が含まれた。このうち，リトレシチニブ 200/50 mg，100/50 mg または 50/50 mg QD の投与を受けた日本人は 96 例であった（All 50 mg 群）（M5.3.5.3 SCS AEP.14.1.1.2.j）。

投与期間の中央値は，All 50 mg 群で 541.5 日，リトレシチニブ全用量群で 687.0 日であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.4.1.1.j）。

治験を中止した治験参加者は，All 50 mg 群で 7 例，リトレシチニブ全用量群で 8 例であった。中止理由は，有害事象（All 50 mg 群 3 例，リトレシチニブ全用量群 4 例），治験参加者の同意撤回（各 2 例）および適格性基準（M2.7.6 B7981032 試験 付録）を満たさなくなった（各 2 例）であった。なお，B7981032 試験のデータカットオフ時に治験を継続していた治験参加者はいずれも 12 ヵ月の来院を完了していた。

1.7.4. 内因性および外因性要因別の曝露量

PCPAA：All 50 mg 群の総曝露人年は，青少年 38 例では 17.3 人年，成人 307 例では 137.1 人年であった。女性は男性よりも長かった。総曝露人年は，アジア人，黒人および他の人種と比較して，白人で長かった（Table 13）。

Table 13. PCPAA—Duration of Exposure Overall and by Intrinsic Factors

Intrinsic Factor	200/50 mg n (total PY)	50/50 mg n (total PY)	All 50 mg n (total PY)	All 30 mg n (total PY)	10 mg n (total PY)	Placebo n (total PY)
Overall	215 (96.1)	130 (58.3)	345 (154.4)	261 (114.7)	62 (27.6)	213 (94.9)
Age						
Adolescent (12 to <18)	20 (9.3)	18 (8.0)	38 (17.3)	39 (18.2)	9 (4.1)	19 (8.9)
Adult (≥18)	195 (86.9)	112 (50.3)	307 (137.1)	222 (96.4)	53 (23.5)	194 (86.1)
Elderly (≥65)	5 (2.3)	3 (1.4)	8 (3.7)	8 (2.9)	0	6 (2.7)
Sex						

Table 13. PCPAA—Duration of Exposure Overall and by Intrinsic Factors

Intrinsic Factor	200/50 mg n (total PY)	50/50 mg n (total PY)	All 50 mg n (total PY)	All 30 mg n (total PY)	10 mg n (total PY)	Placebo n (total PY)
Male	73 (32.9)	59 (25.9)	132 (58.8)	96 (43.8)	20 (8.9)	73 (32.7)
Female	142 (63.2)	71 (32.4)	213 (95.6)	165 (70.9)	42 (18.8)	140 (62.2)
Race						
White	155 (70.2)	79 (35.4)	234 (105.6)	181 (78.2)	41 (18.3)	167 (74.5)
Asian	39 (17.6)	43 (19.2)	82 (36.9)	62 (28.8)	17 (7.6)	33 (14.8)
Black	17 (6.7)	5 (2.2)	22 (8.9)	9 (3.9)	2 (0.9)	8 (3.4)
Other	4 (1.6)	3 (1.4)	7 (3.0)	9 (3.9)	2 (0.9)	5 (2.3)

Source: Table 11; M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.4.1.1.age; PCPAA.14.4.1.1.race; PCPAA.14.4.1.1.sex

PCPAAV：All 50 mg 群の総曝露人年は，成人 506 例では 222.4 人年，高齢者 11 例では 5.1 人年であった。尋常性白斑の試験に青少年は参加しなかったため，青少年の治験参加者数および曝露人年は PCPAA と同じであった。女性は男性よりも長かった。総曝露人年は，アジア人，黒人およびその他の人種と比較して，白人で長かった（Table 14）。

Table 14. PCPAAV—Duration of Exposure Overall and by Intrinsic Factors

Intrinsic Factor	200/50 mg n (total PY)	50/50 mg n (total PY)	All 50 mg n (total PY)	All 30 mg n (total PY)	10 mg n (total PY)	Placebo n (total PY)
Overall	280 (123.8)	197 (86.6)	544 (239.7)	311 (135.8)	111 (48.9)	279 (123.1)
Age						
Adolescent (12 to <18)	20 (9.3)	18 (8.0)	38 (17.3)	39 (18.2)	9 (4.1)	19 (8.9)
Adult (≥18)	260 (114.5)	179 (78.6)	506 (222.4)	272 (117.5)	102 (44.8)	260 (114.3)
Elderly (≥65)	7 (3.2)	3 (1.4)	11 (5.1)	8 (2.9)	2 (0.9)	10 (4.6)
Sex						
Male	108 (48.4)	87 (37.6)	231 (102.0)	118 (52.8)	44 (18.5)	99 (43.9)
Female	172 (75.4)	110 (49.0)	313 (137.7)	193 (83.0)	67 (30.5)	180 (79.3)
Race						
White	199 (88.6)	124 (55.0)	370 (164.0)	220 (94.3)	74 (32.8)	205 (90.8)
Asian	54 (24.2)	60 (26.3)	131 (58.3)	67 (30.9)	28 (12.5)	54 (23.8)
Black	20 (8.1)	5 (2.2)	25 (10.3)	13 (5.7)	3 (1.2)	10 (4.3)
Other	7 (2.9)	8 (3.1)	18 (7.0)	11 (4.8)	6 (2.5)	10 (4.3)

Source: M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.4.1.1; PCPAAV.14.4.1.1.age; PCPAAV.14.4.1.1.race; PCPAAV.14.4.1.1.sex

OYEP：All 50 mg 群の総曝露人年は，青少年 38 例では 33.2 人年，成人 223 例では 193.1 人年，高齢者 7 例では 6.4 人年であった。女性は男性よりも長かった。総曝露人年は，アジア人，黒人およびその他の人種と比較して，白人で長かった（Table 15）。

Table 15. OYEP—Duration of Exposure Overall and by Intrinsic Factors

Intrinsic Factor	All 50 mg n (total PY)	All 30 mg n (total PY)	10 mg n (total PY)
Overall	261 (226.2)	261 (221.1)	62 (53.5)
Age			
Adolescent (12 to <18)	38 (33.2)	39 (36.0)	9 (7.3)
Adult (≥18)	223 (193.1)	222 (185.1)	53 (46.2)

Table 15. OYEP—Duration of Exposure Overall and by Intrinsic Factors

Intrinsic Factor	All 50 mg n (total PY)	All 30 mg n (total PY)	10 mg n (total PY)
Elderly (≥65)	7 (6.4)	8 (5.7)	0
Sex			
Male	110 (94.8)	96 (84.0)	20 (17.6)
Female	151 (131.4)	165 (137.1)	42 (35.9)
Race			
White	170 (147.4)	181 (150.6)	41 (35.7)
Asian	76 (66.6)	62 (55.9)	17 (14.6)
Black	11 (9.1)	9 (7.0)	2 (1.3)
Other	4 (3.3)	9 (7.5)	2 (1.9)

Source: M5.3.5.3 SCS OYEP.14.4.1.1; OYEP.14.4.1.1.age; OYEP.14.4.1.1.race; OYEP.14.4.1.1.sex

AEP：All 50 mg 群の総曝露人年は，青少年 172 例では 228.9 人年，成人 1349 例では 1534.4 人年，高齢者 30 例では 38.0 人年であった。女性は男性よりも長かった。総曝露人年は，アジア人，黒人およびその他の人種と比較して，白人で長かった（Table 16）。

Table 16. AEP—Duration of Exposure Overall and by Intrinsic Factors

Intrinsic Factor	All 50 mg n (total PY)	Any Ritlecitinib n (total PY)
Overall	1521 (1763.3)	1628 (2084.6)
Age		
Adolescent (12 to <18)	172 (228.9)	181 (272.7)
Adult (≥18)	1349 (1534.4)	1447 (1811.9)
Elderly (≥65)	30 (38.0)	33 (44.7)
Sex		
Male	583 (665.0)	632 (786.0)
Female	938 (1098.3)	996 (1298.6)
Race		
White	1061 (1230.7)	1133 (1450.4)
Asian	344 (418.9)	366 (497.9)
Black	57 (53.8)	63 (64.3)
Other	59 (59.8)	66 (72.1)

Source: Table 11; M5.3.5.3 SCS AEP.14.4.1.1.age; AEP.14.4.1.1.race; AEP.14.4.1.1.sex

その他の部分集団の曝露量は，5.1 項（性別，人種，民族，BMI，体重，ベースライン時の AA の重症度，AA の罹病期間）および 5.2 項（前治療歴，参加地域，喫煙習慣）に示した。

1.8. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

個々の試験の治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性は各試験の報告書に示した。組み入れ対象とした患者の年齢は，B7931005 試験では 18 歳以上 75 歳以下であり，B7981015 試験および B7981032 試験では 12 歳以上であった（ただし，チェコ共和国，ドイツ，ハンガリー，ポーランドおよびスペインでは 18～74 歳）。B7981019 試験では 18 歳以上 65 歳以下，B7981037 試験は 18 歳以上 50 歳以下の患者を組み入れ対象とした。

1.8.1. 第 24 週時までの安全性

1.8.1.1. PCPAA

リトレシチニブ群とプラセボ群で人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性に不均衡はみられなかった（Table 17，Table 18）。

全体：

- 年齢の中央値は 33.0 歳であり，治験参加者の 88.1%は成人（18 歳以上），11.9%は青少年（12 歳以上 18 歳未満），2.5%は高齢者（65 歳以上）であった。
- 女性（63.6%）の方が多かった。
- 治験参加者の大部分が白人（70.7%）であり，アジア人は 22.0%，黒人は 4.7%であった。
- AA の罹病期間の中央値は 6.9 年であった。
- ベースライン時の AA 重症度は，AT/AU の治験参加者は 44.4%，非 AT/AU の治験参加者は 55.6%であった。

<u>前治療歴</u>

全体：

- AA に対する薬物療法歴のある治験参加者は 64.7%であった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.1.4.1）。
    - 最も多く報告された AA に対する薬物療法は血管拡張作用のあるミノキシジル（20.4%）であった。

Table 17. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Demographic Characteristics Placebo-Controlled AA Pool

	Ritlecitinib 200/50 mg (N=215)	Ritlecitinib 50/50 mg (N=130)	Ritlecitinib 50 mg (N=345)	Ritlecitinib 30 mg (N=261)	Ritlecitinib 10 mg (N=62)	Placebo (N=213)	Total (N=881)
Age (Years), n (%)							
12-<18	20 (9.3)	18 (13.8)	38 (11.0)	39 (14.9)	9 (14.5)	19 (8.9)	105 (11.9)
≥ 18	195 (90.7)	112 (86.2)	307 (89.0)	222 (85.1)	53 (85.5)	194 (91.1)	776 (88.1)
18-<50	160 (74.4)	97 (74.6)	257 (74.5)	184 (70.5)	41 (66.1)	159 (74.6)	641 (72.8)
≥ 50	35 (16.3)	15 (11.5)	50 (14.5)	38 (14.6)	12 (19.4)	35 (16.4)	135 (15.3)
≥ 65	5 (2.3)	3 (2.3)	8 (2.3)	8 (3.1)	0	6 (2.8)	22 (2.5)
Mean (SD)	35.2 (13.72)	32.4 (13.36)	34.1 (13.63)	33.7 (14.30)	34.6 (13.87)	35.0 (14.03)	34.2 (13.93)
Median (Q1, Q3)	34.0 (24.0, 46.0)	30.0 (22.0, 42.0)	33.0 (23.0, 44.0)	32.0 (21.0, 43.0)	34.0 (21.0, 48.0)	35.0 (23.0, 44.0)	33.0 (23.0, 44.0)
Sex, n (%)							
Male	73 (34.0)	59 (45.4)	132 (38.3)	96 (36.8)	20 (32.3)	73 (34.3)	321 (36.4)
Female	142 (66.0)	71 (54.6)	213 (61.7)	165 (63.2)	42 (67.7)	140 (65.7)	560 (63.6)
Race, n (%)							
White	155 (72.1)	79 (60.8)	234 (67.8)	181 (69.3)	41 (66.1)	167 (78.4)	623 (70.7)
Black	17 (7.9)	5 (3.8)	22 (6.4)	9 (3.4)	2 (3.2)	8 (3.8)	41 (4.7)
Asian	39 (18.1)	43 (33.1)	82 (23.8)	62 (23.8)	17 (27.4)	33 (15.5)	194 (22.0)
Other	3 (1.4)	1 (0.8)	4 (1.2)	8 (3.1)	1 (1.6)	4 (1.9)	17 (1.9)
Not Reported	1 (0.5)	2 (1.5)	3 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.6)	1 (0.5)	6 (0.7)
Ethnicity, n (%)							
Hispanic or Latino	24 (11.2)	11 (8.5)	35 (10.1)	39 (14.9)	8 (12.9)	18 (8.5)	100 (11.4)
Not Hispanic or Latino	190 (88.4)	116 (89.2)	306 (88.7)	222 (85.1)	54 (87.1)	194 (91.1)	776 (88.1)
Not Reported	1 (0.5)	3 (2.3)	4 (1.2)	0	0	1 (0.5)	5 (0.6)

Table 17. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Demographic Characteristics Placebo-Controlled AA Pool

	Ritlecitinib 200/50 mg (N=215)	Ritlecitinib 50/50 mg (N=130)	Ritlecitinib 50 mg (N=345)	Ritlecitinib 30 mg (N=261)	Ritlecitinib 10 mg (N=62)	Placebo (N=213)	Total (N=881)
Geographic Region, n (%)							
North America	114 (53.0)	50 (38.5)	164 (47.5)	103 (39.5)	25 (40.3)	111 (52.1)	403 (45.7)
Europe	48 (22.3)	28 (21.5)	76 (22.0)	57 (21.8)	13 (21.0)	47 (22.1)	193 (21.9)
Asia	27 (12.6)	32 (24.6)	59 (17.1)	50 (19.2)	15 (24.2)	22 (10.3)	146 (16.6)
Rest of World	26 (12.1)	20 (15.4)	46 (13.3)	51 (19.5)	9 (14.5)	33 (15.5)	139 (15.8)
Height (cm)							
Mean (SD)	168.34 (9.796)	168.05 (10.386)	168.23 (10.008)	167.18 (9.671)	167.24 (8.974)	167.81 (10.240)	167.75 (9.891)
Median (Q1, Q3)	167.20 (160.50, 175.26)	167.00 (159.90, 176.50)	167.00 (160.02, 175.26)	166.50 (160.00, 174.50)	165.00 (161.00, 173.00)	167.64 (160.02, 175.00)	167.00 (160.02, 174.70)
Range (Min, Max)	(149.0, 204.0)	(149.5, 190.0)	(149.0, 204.0)	(147.0, 190.5)	(148.3, 188.0)	(127.8, 198.1)	(127.8, 204.0)
Weight (kg), n (%)							
< Median	93 (43.3)	70 (53.8)	163 (47.2)	134 (51.3)	35 (56.5)	107 (50.2)	439 (49.8)
≥ Median	122 (56.7)	60 (46.2)	182 (52.8)	127 (48.7)	27 (43.5)	106 (49.8)	442 (50.2)
Mean (SD)	73.65 (18.167)	70.07 (17.188)	72.30 (17.864)	70.37 (16.926)	68.82 (17.781)	73.16 (22.178)	71.69 (18.750)
Median (Q1, Q3)	71.21 (60.33, 84.00)	67.90 (58.40, 80.29)	70.20 (60.00, 82.00)	68.70 (59.10, 79.83)	65.15 (57.00, 77.00)	68.90 (59.00, 84.00)	69.00 (59.00, 81.65)
Range (Min, Max)	(40.6, 141.0)	(37.7, 131.2)	(37.7, 141.0)	(29.6, 129.3)	(39.1, 122.5)	(34.7, 200.0)	(29.6, 200.0)

Placebo-Controlled AA Pool includes the placebo-controlled portion of studies B7931005 (0-24 weeks), B7981015 (0-24 weeks) and B7981037 (0-24 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Source Dataset Creation: 23MAR2022 (21:55) Table Generation: 23MAR2022 (22:22)
Output File: ./aa_scs_nda/PCPAA/adsl_s001
Table PCPAA.14.1.2.1 is for Pfizer internal use.

Table 18. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Baseline Characteristics Placebo-Controlled AA Pool

	Ritlecitinib 200/50 mg (N=215)	Ritlecitinib 50/50 mg (N=130)	Ritlecitinib 50 mg (N=345)	Ritlecitinib 30 mg (N=261)	Ritlecitinib 10 mg (N=62)	Placebo (N=213)	Total (N=881)
Alopecia Areata Disease Duration (years), n (%)							
< Median	105 (48.8)	67 (51.5)	172 (49.9)	133 (51.0)	29 (46.8)	105 (49.3)	439 (49.8)
≥ Median	109 (50.7)	63 (48.5)	172 (49.9)	128 (49.0)	33 (53.2)	108 (50.7)	441 (50.1)
Mean (SD)	10.8 (11.3)	8.7 (8.7)	10.0 (10.4)	10.2 (10.5)	10.9 (10.7)	10.6 (11.2)	10.3 (10.6)
Median (Q1, Q3)	7.0 (3.0, 15.7)	6.3 (2.6, 10.9)	6.9 (2.8, 13.0)	6.8 (2.9, 13.7)	7.2 (3.1, 17.2)	7.2 (2.4, 14.0)	6.9 (2.7, 13.7)
Range (Min, Max)	(0.1, 60.1)	(0.3, 44.7)	(0.1, 60.1)	(0.0, 57.1)	(0.2, 50.9)	(0.0, 58.2)	(0.0, 60.1)
Alopecia Areata Condition, n (%)							
AT/AU	89 (41.4)	60 (46.2)	149 (43.2)	121 (46.4)	29 (46.8)	92 (43.2)	391 (44.4)
Non-AT/AU	126 (58.6)	70 (53.8)	196 (56.8)	140 (53.6)	33 (53.2)	121 (56.8)	490 (55.6)
Prior Alopecia Areata Treatment, n (%)							
Yes	130 (60.5)	100 (76.9)	230 (66.7)	169 (64.8)	44 (71.0)	127 (59.6)	570 (64.7)
No	85 (39.5)	30 (23.1)	115 (33.3)	92 (35.2)	18 (29.0)	86 (40.4)	311 (35.3)

Placebo-Controlled AA Pool includes the placebo-controlled portion of studies B7931005 (0-24 weeks), B7981015 (0-24 weeks) and B7981037 (0-24 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
Participants in the non-AT/AU category had a SALT score of
All prior pharmacologic treatments reported for AA were reviewed by the sponsor and determined if they were or were not considered a prior pharmacological treatment for AA for the purposes of subgroup analyses.
B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Source Dataset Creation: 23MAR2022 (21:55) Table Generation: 07APR2022 (22:11)
Output File: ./aa_scs_nda/PCPAA/adsl_s001_2
Table PCPAA.14.1.2.2 is for Pfizer internal use.

1.8.1.1.1. 日本人集団

PCPAA の日本人の人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性をそれぞれ M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.1.2.1.j および PCPAA.14.1.2.2.j に示した。日本人 47 例の年齢の中央値は 36.0 歳であり，成人（18 歳以上）は 93.6%，青少年（12 歳以上 18 歳未満）は 6.4%であった。高齢者（65 歳以上）はいなかった。女性は 63.8%であった。AA の罹病期間の中央値は 4.9 年であり，ベースライン時の AA 重症度別では，AT/AU の治験参加者は 80.9%，非 AT/AU の治験参加者は 19.1%であった。AA に対する薬物療法歴のある治験参加者は 93.6%であった。

日本人の人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性に投与群間で不均衡はみられなかった。日本人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，AA 重症度および薬物療法歴を除き，全体集団と同様であった。

1.8.1.2. PCPAAV

リトレシチニブ群とプラセボ群の人口統計学的特性に不均衡はみられなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.1.2.1）。AA の治験参加者と尋常性白斑の治験参加者（B7981019 試験）を併合した PCPAAV の人口統計学的特性は，プラセボ群と比較して 50/50 mg 群でアジア人の割合が高かったこと（50/50 mg 群で 30.5%，プラセボ群で 19.4%），および甲状腺障害の既往歴のある治験参加者が多かったこと（PCPAAV で 8.4%，PCPAA で 2.5%）の 2 点を除き，AA 患者（PCPAA）と同様であった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.1.3.1，PCPAA.14.1.3.1）。

B7981019 試験の人口統計学的特性は PCPAA と同様であったが，成人の年齢の中央値は PCPAA（36.0 歳）が B7981019 試験（46.0 歳）より低かった。

1.8.1.3. 日本人集団

PCPAAV の日本人の人口統計学的特性を M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.1.2.1.j に示した。日本人 70 例の年齢の中央値は 38.5 歳であり，成人（18 歳以上）は 95.7%，青少年（12 歳以上 18 歳未満）は 4.3%であった。高齢者（65 歳以上）はいなかった。女性は 55.7%であった。日本人の人口統計学的特性に投与群間で不均衡はみられなかった。日本人の人口統計学的特性は全体集団と同様であった。

1.8.2. 第 48 週時までの安全性：OYEP

全体的に，人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性に投与群間で不均衡はみられなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.1.2.1，OYEP.14.1.2.2）。

1.8.2.1. 日本人集団

OYEP の日本人の人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性をそれぞれ M5.3.5.3 SCS OYEP.14.1.2.1.j および OYEP.14.1.2.2.j に示した。日本人 38 例の人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性に投与群間で不均衡はみられず，AA 重症度および薬物療法歴を除き，全体集団と同様であった。

1.8.3. 長期的な安全性：AEP

人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性を M5.3.5.3 SCS AEP.14.1.2.1 および AEP.14.1.2.2 に示した。

All 50 mg 群：

- 年齢の中央値は 35.0 歳であり，治験参加者の 88.7%は成人（18 歳以上），11.3%は青少年（12 歳以上 18 歳未満），2.0%は高齢者（65 歳以上）であった。
- 女性（61.7%）の方が多かった。
- 治験参加者の大部分が白人（69.8%）であり，アジア人は 22.6%，黒人は 3.7%，その他の人種または人種の報告なしは 3.9%であった。
- AA の罹病期間の中央値は 6.7 年（範囲：2.6～13.5 年）であった。
- ベースライン時の AA の重症度別では，AT/AU の治験参加者は 33.0%，非 AT/AU の治験参加者は 47.6%であった（報告のなかった治験参加者は 19.4%であったが，本投与群には B7981019 試験の尋常性白斑の治験参加者が含まれていた）。

前治療歴

All 50 mg 群：

- AA に対する薬物療法歴のある治験参加者は 51.2%であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.1.4.1）。
- 最も多く報告された AA に対する薬物療法は血管拡張作用のあるミノキシジル（16.8%）であった。

1.8.3.1. 日本人集団

AEP の日本人の人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性をそれぞれ M5.3.5.3 SCS AEP.14.1.2.1.j および AEP.14.1.2.2.j に示した。All 50 mg 群の日本人 96 例の年齢の中央値は 38.0 歳であり，成人（18 歳以上）は 93.8%，青少年（12 歳以上 18 歳未満）は 6.3%であった。高齢者（65 歳以上）はいなかった。女性は 58.3%であった。AA の罹病期間の中央値は 6.1 年であり，ベースライン時の AA 重症度別では，AT/AU の治験参加者は 53.1%，非 AT/AU の治験参加者は 27.1%であった。AA に対する薬物療法歴のある治験参加者は 72.9%であった。

日本人の人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性に投与群間で不均衡はみられなかった。日本人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，AA 重症度および薬物療法歴を除き，全体集団と同様であった。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

本臨床的安全性の概要では，特に記載のない限り，治験薬との因果関係に関わらず，すべての有害事象を記述した。AA 患者における有害事象の解析結果の概要は Appendix 6 に要約した。

AA 患者を対象とした B7981015 試験および B7981032 試験の日本人集団で認められた有害事象は因果関係別に Appendix 7 に，重篤な有害事象は Appendix 8 に示した。なお，B7981015 試験の日本人集団では重篤な有害事象は認められなかった。尋常性白斑患者を対象とした B7981019 試験でも日本人集団に重篤な有害事象は認められなかった。

2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

主な有害事象の要約

第 24 週時までの安全性：PCPAA

- 全体では，有害事象，重度の有害事象，重篤な有害事象，ならびに治験または投与中止に至った有害事象の発現割合はリトレシチニブ群とプラセボ群でおおむね同様であった。リトレシチニブの用量の増加に伴い有害事象の発現割合が明らかに高くなることはなかった。

- ほとんどの有害事象は軽度または中等度であり，リトレシチニブ群での重度の有害事象の発現割合の範囲は 1.5%～3.8%であった。

- いずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった有害事象のうち，プラセボ群と比較してリトレシチニブ群で発現割合が高く，用量反応性が認められた有害事象は，下痢，ざ瘡，蕁麻疹，発疹，浮動性めまいおよび血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。帯状疱疹はいずれの投与群でも発現割合が 2%未満であったが，用量反応性が認められ，プラセボ群と比較してリトレシチニブ群で発現割合が高かった。

- 50/50 mg 群では，軽度の有害事象が多かった（58.5%）。

- 200/50 mg 群では，50/50 mg 群と比較して，有害事象，重度の有害事象，重篤な有害事象，ならびに治験または投与中止に至った有害事象の発現割合が高くなることはなかった。

- 50/50 mg 群と比較して，200/50 mg 群で発現割合が 2%以上高かった有害事象は，耳鳴，悪心，毛包炎，上気道感染，尿路感染および浮動性めまいであった。200/50 mg 群と比較して 50/50 mg 群で発現割合が 2%以上高かった有害事象は，上腹部痛，下痢，疲労，SARS-CoV-2 検査陽性，および発疹であった。

- 30/30 mg 群では，50/50 mg 群と比較して，有害事象，重度の有害事象，重篤な有害事象，ならびに治験または投与中止に至った有害事象の発現割合に臨床的に重要な差はなかった。

- 50/50 mg 群では，30/30 mg 群と比較して，発現割合が 2%以上高かった有害事象は下痢であった。30/30 mg 群では，50/50 mg 群と比較して，発現割合が 2%以上高かった有害事象は，悪心，上咽頭炎，上気道感染，筋肉痛および頭痛であった。これらの有害事象は，おおむね軽度であり，自然に消失した。

- PCPAAV の有害事象プロファイルも，PCPAA と同様であった。

<u>第 48 週時までの安全性：OYEP</u>

- OYEP のリトレシチニブ群の主な有害事象は，PCPAA と同様であり，上咽頭炎，頭痛，上気道感染，下痢，毛包炎，ざ瘡，蕁麻疹，悪心および浮動性めまいなどであった。All 30 mg 群では，All 50 mg 群と比較して，下痢の発現割合が 2%を超える差で低かった。これらの有害事象の発現率は，プラセボ対照期の併合コホート（PCPAA および PCPAAV）と比較して，長期投与でおおむね減少したが，95% CI は重なっていた。

<u>長期的な安全性：AEP</u>

- 主な有害事象（発現割合 5%以上）は，All 50 mg 群では頭痛，上咽頭炎，SARS-CoV-2 検査陽性，ざ瘡，上気道感染，発熱，咳嗽および蕁麻疹であった。All 50 mg 群では，42.1%の治験参加者が軽度の有害事象のみを発現し，重度の有害事象を発現した治験参加者の割合は 4.7%であった。

2.1.1.1. 第 24 週時までの安全性：PCPAA および PCPAAV

主な有害事象

PCPAA および PCPAAV の有害事象の発現割合はリトレシチニブ群とプラセボ群で同様であり，用量依存性は認められなかった（Table 19）。

- 重篤な有害事象，重度の有害事象，治験または投与中止に至った有害事象，ならびに投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，各リトレシチニブ群で同様であり，リトレシチニブの用量の増加に伴い発現割合が高くなることはなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.1.1，PCPAAV.14.3.1.1.1，PCPAAV.14.3.1.1.1.a）。

- PCPAA の主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）のうち，プラセボ群と比較していずれかのリトレシチニブ群で発現割合が高かった有害事象は，下痢，毛包炎，上咽頭炎，上気道感染，筋肉痛，浮動性めまい，頭痛，ざ瘡および蕁麻疹であった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.3.1）。

- PCPAA のいずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象のうち，プラセボ群と比較してリトレシチニブ群で発現割合が高く，用量反応性が認められた有害事象は，下痢，ざ瘡，蕁麻疹，発疹，浮動性めまいおよび血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。帯状疱疹はいずれの投与群でも発現割合が 2%未満であったが，用量反応性が認められ，プラセボ群と比較してリトレシチニブ群で発現割合が高かった。50/50 mg 群では，軽度の有害事象が多かった（58.5%）（Table 20，M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1，PCPAA.14.3.1.7.2）。PCPAAV の有害事象の発現分布は，PCPAA と同様であった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.3.2，PCPAAV14.3.1.7.2）。

- PCPAA および PCPAAV では，有害事象全体および基本語別の有害事象の発現率に発現割合と同様の傾向が認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.1.1，PCPAA.14.3.1.2.1.1，PCPAAV.14.3.1.1.1，PCPAAV.14.3.1.2.1.1）。

- PCPAA および PCPAAV では，治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，リトレシチニブ群とプラセボ群で同様であった［PCPAA のリトレシチニブ群の範囲は 30.6%（10 mg 群）～36.2%（50/50 mg 群）であるのに対しプラセボ群は 31.9%；PCPAAV のリトレシチニブ群の範囲は 33.3%（10 mg 群）～36.8%（200/50 mg 群）であるのに対しプラセボ群は 31.5%］（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.1.2，PCPAA.14.3.1.2.1.2，PCPAAV.14.3.1.1.2，PCPAAV.14.3.1.2.1.2）。

- PCPAA サブコホート（B7981015 試験）および PCPAAV サブコホート（B7981015 試験+B7981019 試験）のリトレシチニブ群およびプラセボ群での有害事象の発現割合は，PCPAA および PCPAAV と同様であり，リトレシチニブの用量増加に伴う発現割合の上昇は認められなかった。有害事象の発現割合は，いずれのサブコホートも 30/30 mg 群とプラセボ群で同様であった（Table 19）。

- サブコホートに含めた試験（B7981015 試験および B7981019 試験）では，重篤な有害事象，重度の有害事象，治験または投与中止に至った有害事象，ならびに投与の一時中止に至った有害事象の全体での発現割合は，PCPAA と PCPAAV で同様であった（Table 21）。

- PCPAA サブコホート（B7981015 試験）および PCPAAV サブコホート（B7981015 試験+B7981019 試験）の 50/50 mg 群および 30/30 mg 群では，プラセボ群との比較において PCPAA と同様の傾向が認められた（Table 22）。

導入投与

PCPAA および PCPAAV では，50/50 mg 群と比較して，200/50 mg 群で有害事象の発現割合が高くなることはなかった（Table 23）。

B7981015 試験では，プラセボ群と比較して，リトレシチニブ群で上咽頭炎および浮動性めまいの発現割合が高かった。また，200/50 mg 群および 200/30 mg 群では，プラセボ群と比較して，毛包炎，上気道感染，尿路感染および蕁麻疹の発現割合も高かった（B7981015 試験総括報告書 Table 23）。

有害事象の発現割合が，50/50 mg 群と比較して，200/50 mg 群で 2%以上高かった有害事象は以下のとおりであった。

- PCPAA：耳鳴（200/50 mg 群 2.8%，50/50 mg 群 0%，プラセボ群 0.9%，以下同順），悪心（5.6%，2.3%，7.0%），毛包炎（5.6%，3.1%，1.9%），上気道感染（9.8%，6.2%，7.5%），尿路感染（3.7%，0%，2.8%）および浮動性めまい（5.1%，2.3%，1.4%）（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1）。

- PCPAAV：耳鳴（200/50 mg 群 2.5%，50/50 mg 群 0.5%，プラセボ群 1.4%，以下同順），悪心（5.4%，2.0%，6.1%），上気道感染（9.3%，6.6%，8.6%），尿路感染（4.3%，1.0%，3.2%）および浮動性めまい（4.6%，2.0%，1.1%）（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.1）。

有害事象の発現割合が，200/50 mg 群と比較して，50/50 mg 群で 2%以上高かった有害事象は以下のとおりであった。

- PCPAA：上腹部痛（200/50 mg 群 0.5%，50/50 mg 群 3.1%，プラセボ群 0.9%，以下同順），下痢（6.5%，9.2%，3.8%），疲労（0.5%，3.1%，2.3%），SARS-CoV-2 検査陽性（0%，3.1%，0.5%）および発疹（1.4%，3.8%，0.9%）（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1）。

- PCPAAV：下痢（200/50 mg 群 5.0%，50/50 mg 群 7.1%，プラセボ群 3.2%，以下同順），上咽頭炎（10.4%，14.7%，10.4%），SARS-CoV-2 検査陽性（0%，2.0%，0.4%），背部痛（2.1%，4.1%，1.1%）および発疹（1.4%，3.6%，0.7%）（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.1）。

30/30 mg 群

PCPAA サブコホート（B7981015 試験）では，30/30 mg 群と比較して，50/50 mg 群で発現割合が 2%以上高かった有害事象は，下痢であった。50/50 mg 群と比較して，30/30 mg 群で発現割合が 2%以上高かった有害事象は，悪心，上咽頭炎，上気道感染，筋肉痛および頭痛であった（Table 22）。

有害事象の重症度

PCPAA および PCPAAV では，いずれの投与群でもほとんどの有害事象は軽度または中等度であった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.4，PCPAAV.14.3.1.4）。

- PCPAA の 50/50 mg 群では，軽度の有害事象の発現割合は 58.5%（76 例），重度の有害事象の発現割合は 1.5%（2 例）であった。2 例以上に発現した重度の有害事象は認められなかった。

- 重度の有害事象の発現割合は，リトレシチニブ群［範囲：1.5%（50/50 mg 群）～3.8%（All 30 mg 群）］およびプラセボ群（2.3%）で同様であった。重度の有害事象の発現割合は，200/50 mg 群（1.9%）と 50/50 mg 群（1.5%）でも同様であった。

- PCPAAV の 50/50 mg 群では，重度の有害事象の発現割合は 3.6%（7 例）であり，2 例以上に発現した重度の有害事象は背部痛（1.0%，2 例）であった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.4）。

- 重度の有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも同様であった［範囲：2.1%（200/50 mg 群）～3.6%（50/50 mg 群）］。重度の有害事象の発現割合は，200/50 mg 群（2.1%）と 50/50 mg 群（3.6%）でも同様であった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.1.1.a）。

Table 19. PCPAA and PCPAAV—Proportion of Participants with Adverse Events, by Pool and Sub-pool

	PCPAA (N=881)		**PCPAA B7981015 Sub-pool (N=584)**		**PCPAAV (N=1245)**		**PCPAAV B7981015+B7981019 Sub-pool (N=816)**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
200/50 mg	215	151 (70.2)	-	-	280	207 (73.9)	-	-
50/50 mg	130	98 (75.4)	130	98 (75.4)	197	152 (77.2)	197	152 (77.2)
All 50 mg	**345**	**249 (72.2)**	**-**	**-**	**544**	**404 (74.3)**	**-**	**-**
30/30 mg	-	-	132	95 (72.0)	-	-	182	125 (68.7)
All 30 mg	**261**	**186 (71.3)**	**261**	**186 (71.3)**	**311**	**216 (69.5)**	**311**	**216 (69.5)**
10 mg	**62**	**43 (69.4)**	**62**	**43 (69.4)**	**111**	**83 (74.8)**	**111**	**83 (74.8)**
Placebo	**213**	**148 (69.5)**	**131**	**93 (71.0)**	**279**	**199 (71.3)**	**197**	**144 (73.1)**

Source: M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.1.1; PCPAA.14.3.1.7.1; PCPAAV.14.3.1.1.1; PCPAAV.14.3.1.7.1

Table 20. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 2% of Participants in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term Placebo-Controlled AA Pool

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (N=215)	Ritlecitinib 50/50 mg (N=130)	Ritlecitinib 50 mg (N=345)	Ritlecitinib 30 mg (N=261)	Ritlecitinib 10 mg (N=62)	Placebo (N=213)
SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
EAR AND LABYRINTH DISORDERS						
Tinnitus	6 (2.8)	0	6 (1.7)	1 (0.4)	1 (1.6)	2 (0.9)
GASTROINTESTINAL DISORDERS						
Abdominal discomfort	1 (0.5)	1 (0.8)	2 (0.6)	2 (0.8)	0	6 (2.8)
Abdominal pain upper	1 (0.5)	4 (3.1)	5 (1.4)	5 (1.9)	0	2 (0.9)
Diarrhoea	14 (6.5)	12 (9.2)	26 (7.5)	10 (3.8)	0	8 (3.8)
Nausea	12 (5.6)	3 (2.3)	15 (4.3)	12 (4.6)	3 (4.8)	15 (7.0)
Vomiting	6 (2.8)	2 (1.5)	8 (2.3)	6 (2.3)	0	5 (2.3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS						
Fatigue	1 (0.5)	4 (3.1)	5 (1.4)	12 (4.6)	2 (3.2)	5 (2.3)
Pyrexia	4 (1.9)	4 (3.1)	8 (2.3)	3 (1.1)	1 (1.6)	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS						
COVID-19	1 (0.5)	3 (2.3)	4 (1.2)	2 (0.8)	0	2 (0.9)
Folliculitis	12 (5.6)	4 (3.1)	16 (4.6)	11 (4.2)	2 (3.2)	4 (1.9)
Gastroenteritis	3 (1.4)	2 (1.5)	5 (1.4)	3 (1.1)	2 (3.2)	0
Influenza	6 (2.8)	2 (1.5)	8 (2.3)	1 (0.4)	2 (3.2)	3 (1.4)
Laryngitis	0	0	0	0	2 (3.2)	1 (0.5)
Nasopharyngitis	21 (9.8)	13 (10.0)	34 (9.9)	34 (13.0)	6 (9.7)	15 (7.0)
Upper respiratory tract infection	21 (9.8)	8 (6.2)	29 (8.4)	21 (8.0)	2 (3.2)	16 (7.5)
Urinary tract infection	8 (3.7)	0	8 (2.3)	7 (2.7)	0	6 (2.8)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS						
Fall	1 (0.5)	2 (1.5)	3 (0.9)	1 (0.4)	2 (3.2)	2 (0.9)
Ligament sprain	1 (0.5)	3 (2.3)	4 (1.2)	3 (1.1)	0	0
INVESTIGATIONS						
Blood creatine phosphokinase increased	7 (3.3)	2 (1.5)	9 (2.6)	6 (2.3)	2 (3.2)	0
SARS-CoV-2 test positive	0	4 (3.1)	4 (1.2)	4 (1.5)	0	1 (0.5)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS						
Arthralgia	2 (0.9)	1 (0.8)	3 (0.9)	6 (2.3)	2 (3.2)	6 (2.8)

Table 20. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 2% of Participants in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term Placebo-Controlled AA Pool

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (N=215)	Ritlecitinib 50/50 mg (N=130)	Ritlecitinib 50 mg (N=345)	Ritlecitinib 30 mg (N=261)	Ritlecitinib 10 mg (N=62)	Placebo (N=213)
SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Back pain	3 (1.4)	2 (1.5)	5 (1.4)	4 (1.5)	2 (3.2)	0
Myalgia	5 (2.3)	1 (0.8)	6 (1.7)	6 (2.3)	5 (8.1)	3 (1.4)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS						
Dizziness	11 (5.1)	3 (2.3)	14 (4.1)	10 (3.8)	1 (1.6)	3 (1.4)
Headache	20 (9.3)	12 (9.2)	32 (9.3)	30 (11.5)	11 (17.7)	17 (8.0)
PSYCHIATRIC DISORDERS						
Insomnia	4 (1.9)	1 (0.8)	5 (1.4)	0	1 (1.6)	5 (2.3)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS						
Oropharyngeal pain	3 (1.4)	4 (3.1)	7 (2.0)	7 (2.7)	0	6 (2.8)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS						
Acne	12 (5.6)	8 (6.2)	20 (5.8)	14 (5.4)	3 (4.8)	10 (4.7)
Dermatitis atopic	5 (2.3)	3 (2.3)	8 (2.3)	1 (0.4)	0	1 (0.5)
Dermatitis contact	1 (0.5)	0	1 (0.3)	3 (1.1)	3 (4.8)	2 (0.9)
Pruritus	4 (1.9)	1 (0.8)	5 (1.4)	8 (3.1)	1 (1.6)	5 (2.3)
Rash	3 (1.4)	5 (3.8)	8 (2.3)	4 (1.5)	0	2 (0.9)
Urticaria	11 (5.1)	6 (4.6)	17 (4.9)	10 (3.8)	1 (1.6)	3 (1.4)

Placebo-Controlled AA Pool includes the placebo-controlled portion of studies B7931005 (0-24 weeks), B7981015 (0-24 weeks) and B7981037 (0-24 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
Participants are only counted once per treatment per event.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Source Dataset Creation: 24MAR2022 (08:52) Table Generation: 24MAR2022 (15:18)
Output File: ./aa_scs_nda/PCPAA/adae_s039_2p_noir
Table PCPAA.14.3.1.2.3.2 is for Pfizer internal use.

Table 21. Proportion of Participants with Adverse Events by Study--Alopecia Areata (B7981015) and Vitiligo (B7981019)

B7981015 (Alopecia areata)-Placebo Controlled Period						
	200/50 mg	**200/30 mg**	**50 mg**	**30 mg**	**10 mg**	**Placebo**
Participants evaluable for AEs (n)	131	129	130	132	62	131
Number of adverse events (n)	268	234	243	280	113	223
Participants with adverse events (n [%])	96 (73.3)	91 (70.5)	98 (75.4)	96 (72.7)	43 (69.4)	93 (71.0)
Participants with serious adverse (n [%])	4 (3.1)	0	0	1 (0.8)	2 (3.2)	3 (2.3)
Participants with severe adverse events (n [%])	4 (3.1)	5 (3.9)	2 (1.5)	5 (3.8)	2 (3.2)	3 (2.3)
Participants discontinued from study or study drug due to adverse events (n [%])	4 (3.1)	0	2 (1.5)	4 (3.0)	2 (3.2)	2 (1.5)
Participants with temporary discontinuation due to adverse events (n [%])	12 (9.2)	9 (7.0)	13 (10.0)	9 (6.8)	5 (8.1)	7 (5.3)
B7981019 (Vitiligo)-Placebo Controlled Period						
	200/50 mg	**100/50 mg**	**50 mg**	**30 mg**	**10 mg**	**Placebo**
Participants evaluable for AEs (n)	65	67	67	50	49	66
Number of adverse events (n)	166	131	132	88	95	144
Participants with adverse events (n [%])	56 (86.2)	45 (67.2)	54 (80.6)	30 (60.0)	40 (81.6)	52 (78.8)
Participants with serious adverse (n [%])	0	0	1 (1.5)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.5)
Participants with severe adverse events (n [%])	2 (3.1)	0	5 (7.5)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (3.0)
Participants discontinued from study or study drug due to adverse events (n [%])	2 (3.1)	4 (6.0)	5 (7.5)	2 (4.0)	3 (6.1)	3 (4.5)
Participants with temporary discontinuation due to adverse events (n [%])	4 (6.2)	4 (6.0)	6 (9.0)	4 (8.0)	3 (6.1)	6 (9.1)

Source: B7981015 CSR Table 20; B7981019 CSR Table 23

Table 22. PCPAA and PCPAAV—Most Frequent Adverse Events (≥5% in Any Treatment Group) by Sub-Pool

	PCPAA B7981015 Sub-pool[a]					PCPAAV B7981015+B7981019 Sub-pool[b]				
	% of pts with TEAE					% of pts with TEAE				
PT	**50/50 mg** (n=130)	**30/30 mg** (n=132)	**All 30 mg[c]** (n=261)	**10 mg** (n=62)	**Placebo** (n=131)	**50/50 mg** (n=197)	**30/30 mg** (n=182)	**All 30 mg[c]** (n=311)	**10 mg** (n=111)	**Placebo** (n=197)
Diarrhea	9.2	4.5	3.8	0.0	3.8	7.1	5.5	4.5	0.9	3.0
Nausea	2.3	7.6	4.6	4.8	5.3	2.0	6.6	4.5	4.5	4.6
Nasopharyngitis	10.0	12.1	13.0	9.7	6.1	14.7	11.5	12.5	9.9	11.2
URTI	6.2	8.3	8.0	3.2	7.6	6.6	10.4	9.3	7.2	9.1
Myalgia	0.8	3.8	2.3	8.1	0.8	-	-	-	-	-
Headache	9.2	15.2	11.5	17.7	8.4	10.2	11.5	10.0	13.5	9.6
Acne	6.2	5.3	5.4	4.8	4.6	6.1	4.4	4.8	2.7	3.0

a. Placebo-Controlled B7981015 Sub-pool includes the placebo-controlled portion of study B7981015 (0-24 weeks).
b. Placebo-Controlled B7981015 + B7981019 Sub-pool includes the placebo-controlled portion of studies B7981015 (0-24 weeks) and B7981019 (0-24 weeks).
c. All 30 mg: participants from ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
Source: M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.7.3; PCPAAV.14.3.1.7.3

Table 23. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) Placebo-Controlled AA Pool

	Ritlecitinib 200/50 mg (N=215) n (%)	Ritlecitinib 50/50 mg (N=130) n (%)	Ritlecitinib 50 mg (N=345) n (%)	Ritlecitinib 30 mg (N=261) n (%)	Ritlecitinib 10 mg (N=62) n (%)	Placebo (N=213) n (%)
Participants evaluable for adverse events	215	130	345	261	62	213
Number of adverse events	404	243	647	513	113	370
Participants with adverse events	151 (70.2)	98 (75.4)	249 (72.2)	186 (71.3)	43 (69.4)	148 (69.5)
Participants with serious adverse events	4 (1.9)	0	4 (1.2)	1 (0.4)	2 (3.2)	4 (1.9)
Participants with severe adverse events	4 (1.9)	2 (1.5)	6 (1.7)	10 (3.8)	2 (3.2)	5 (2.3)
Participants discontinued from study or study drug due to adverse events[a]	6 (2.8)	2 (1.5)	8 (2.3)	4 (1.5)	2 (3.2)	5 (2.3)
Participants with temporary discontinuation due to adverse events	19 (8.8)	13 (10.0)	32 (9.3)	18 (6.9)	5 (8.1)	8 (3.8)

Placebo-Controlled AA Pool includes the placebo-controlled portion of studies B7931005 (0-24 weeks), B7981015 (0-24 weeks) and B7981037 (0-24 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
Except for the Number of Adverse Events, participants are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment
a. Participants who had an AE record that indicated that the AE caused the participant to be discontinued from the study or study drug.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Source Dataset Creation: 24MAR2022 (08:52) Table Generation: 29APR2022 (12:48)
Output File: ./aa_scs_nda/PCPAA/adae_s010a
Table PCPAA.14.3.1.1.1.a is for Pfizer internal use.

2.1.1.1.1. 日本人集団

PCPAA および PCPAAV の日本人での有害事象の発現割合はいずれの併合コホートでも All 30 mg 群で最も高かった（PCPAA：200/50 mg 群 62.5%，50/50 mg 群 55.6%，All 50 mg 群 58.8%，All 30 mg 群 93.8%，10 mg 群 60.0%，プラセボ群 66.7%，PCPAAV：200/50 mg 群 66.7%，50/50 mg 群 66.7%，All 50 mg 群 60.0%，All 30 mg 群 94.4%，10 mg 群 71.4%，プラセボ群 73.3%）（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.1.1.j，PCPAAV.14.3.1.1.1.j）。

- PCPAA の日本人での治験または投与中止に至った有害事象は 200/50 mg 群（All 50 mg 群）および 10 mg 群の各 1 例に，投与の一時中止に至った有害事象は 50/50 mg 群（All 50 mg 群）および 10 mg 群の各 1 例に認められた。これら以外に，PCPAAV の日本人で新たに認められた治験または投与中止に至った有害事象ならびに投与の一時中止に至った有害事象は

なかった。PCPAA および PCPAAV の日本人では，重篤な有害事象および重度の有害事象は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.1.1.j，PCPAAV.14.3.1.1.1.j）。

- PCPAA のいずれかの投与群で 2 例以上の日本人に発現した有害事象は，腹痛［200/50 mg 群 1 例（12.5%），50/50 mg 群 1 例（11.1%），All 50 mg 群 2 例（11.8%），30 mg 群 2 例（12.5%），10 mg 群 0 例，プラセボ群 0 例，以下同順］，口内炎［0 例，2 例（22.2%），2 例（11.8%），0 例，0 例，0 例］，毛包炎［0 例，0 例，0 例，2 例（12.5%），1 例（20.0%），0 例］，上咽頭炎［2 例（25.0%），1 例（11.1%），3 例（17.6%），5 例（31.3%），2 例（40.0%），1 例（11.1%）］，咽頭炎［0 例，0 例，0 例，2 例（12.5%），0 例，1 例（11.1%）］，リンパ球数減少［1 例（12.5%），0 例，1 例（5.9%），2 例（12.5%），0 例，1 例（11.1%）］および蕁麻疹［1 例（12.5%），0 例，1 例（5.9%），4 例（25.0%），0 例，1 例（11.1%）］であった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1.j）。

- PCPAAV のいずれかの投与群で 2 例以上の日本人に発現した有害事象は，腹痛［200/50 mg 群 1 例（8.3%），50/50 mg 群 1 例（8.3%），All 50 mg 群 2 例（6.7%），All 30 mg 群 2 例（11.1%），10 mg 群 0 例，プラセボ群 0 例，以下同順］，口内炎［0 例，2 例（16.7%），2 例（6.7%），0 例，0 例，0 例］，毛包炎［0 例，0 例，0 例，2 例（11.1%），1 例（14.3%），1 例（6.7%）］，単純ヘルペス［1 例（8.3%），1 例（8.3%），2 例（6.7%），0 例，0 例，0 例］，上咽頭炎［4 例（33.3%），2 例（16.7%），7 例（23.3%），5 例（27.8%），2 例（28.6%），5 例（33.3%）］，咽頭炎［0 例，0 例，0 例，2 例（11.1%），0 例，1 例（6.7%）］，リンパ球数減少［1 例（8.3%），0 例，1 例（3.3%），2 例（11.1%），0 例，1 例（6.7%）］，月経困難症［0 例，0 例，0 例，0 例，0 例，2 例（13.3%）］，アトピー性皮膚炎［0 例，2 例（16.7%），2 例（6.7%），0 例，1 例（14.3%），0 例］，接触皮膚炎［0 例，1 例（8.3%），1 例（3.3%），1 例（5.6%），2 例（28.6%），1 例（6.7%）］および蕁麻疹［1 例（8.3%），1 例（8.3%），2 例（6.7%），4 例（22.2%），0 例，1 例（6.7%）］であった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.1.j）。

- PCPAA の日本人での治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，200/50 mg 群で 37.5%，50/50 mg 群で 55.6%，All 50 mg 群で 47.1%，All 30 mg 群で 37.5%，10 mg 群で 20.0%，プラセボ群で 22.2%であった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.1.2.j）。

- PCPAAV の日本人での治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，200/50 mg 群で 33.3%，50/50 mg 群で 50.0%，All 50 mg 群で 36.7%，All 30 mg 群で 33.3%，10 mg 群で 28.6%，プラセボ群で 33.3%であった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.1.2.j）。

- PCPAA および PCPAAV の日本人では，重度の有害事象は発現しなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.4.j，PCPAAV.14.3.1.4.j）。

2.1.1.2. 第 48 週時までの安全性：OYEP

有害事象

有害事象の発現割合は All 50 mg 群（83.5%）および All 30 mg 群（80.5%）で同様であり，10 mg 群（74.2%）と比較して高かった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.1.1）。

OYEP のリトレシチニブ群で認められた主な有害事象は PCPAA と同様であり（2.1.1.1 項），下痢，悪心，毛包炎，上咽頭炎，上気道感染，頭痛およびざ瘡などであった。これらの有害事象の発現率は，プラセボ対照期の併合コホート（PCPAA および PCPAAV）と比較して，長期投与でおおむね減少したが，95% CI は重なっていた（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1）。

主な有害事象が認められた器官別大分類は以下のとおりであった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1）。

- 「感染症および寄生虫症」（All 50 mg 群 51.0%，All 30 mg 群 46.7%，10 mg 群 40.3%）
- 「皮膚および皮下組織障害」（All 50 mg 群 29.9%，All 30 mg 群 28.7%，10 mg 群 22.6%）
- 「胃腸障害」（All 50 mg 群 27.2%，All 30 mg 群 23.8%，10 mg 群 16.1%）

- 主な有害事象（5%以上）は，All 50 mg 群では上咽頭炎，頭痛，上気道感染，下痢，毛包炎，ざ瘡，蕁麻疹，悪心および浮動性めまいであった。下痢は All 30 mg 群または 10 mg 群と比較して All 50 mg 群で発現割合が高かった。上咽頭炎，頭痛，上気道感染，毛包炎，ざ瘡，悪心および浮動性めまいの発現割合は All 50 mg 群と All 30 mg 群で同様であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.3.1）。

- 治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，All 50 mg 群（44.1%），All 30 mg 群（41.0%）および 10 mg 群（38.7%）で同様であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.1.2, OYEP.14.3.1.2.1.2）。

有害事象の重症度

- いずれの投与群でも有害事象のほとんどは軽度または中等度であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.4）。重度の有害事象を発現した治験参加者は，All 50 mg 群および 10 mg 群と比較して，All 30 mg 群で多かった。All 50 mg 群では 2 例以上に発現した重度の有害事象はなかった。

2.1.1.2.1. 日本人集団

OYEP の日本人での有害事象の発現割合は，All 50 mg 群で 82.4%，All 30 mg 群で 93.8%，10 mg 群で 60.0%であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.1.1.j）。

- All 50 mg 群で 2 例以上の日本人に発現した有害事象は，腹痛，口内炎，毛包炎，帯状疱疹，ざ瘡およびアトピー性皮膚炎（各 2 例）および上咽頭炎（4 例）であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1.j）。

- 日本人での治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，All 50 mg 群で 64.7%，All 30 mg 群で 43.8%および 10 mg 群で 20.0%であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.1.2.j, OYEP.14.3.1.2.1.2.j）。

- 日本人では，重度の有害事象は発現しなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.4.j）。

2.1.1.3. 長期的な安全性：AEP

主な有害事象

有害事象の発現割合は，All 50 mg 群で 77.3%，リトレシチニブ全用量群で 81.4%であった。All 50 mg 群およびリトレシチニブ全用量群での，重篤な有害事象，重度の有害事象，治験または投与中止に至った有害事象，ならびに投与の一時中止に至った有害事象の発現割合を Table 24 に示した。

リトレシチニブ群で認められた主な有害事象はPCPAA（2.1.1.1項）およびOYEP（2.1.1.2項）と同様であり，蕁麻疹，上咽頭炎，上気道感染，頭痛およびざ瘡であった（Table 25）。

All 50 mg群：

- 有害事象全体の100人年あたりの発現率（95% CI）は180.76（170.64，191.34）であり（Table 24），PCPAAのAll 50 mg群［353.28（310.93，399.92）］よりも低かった。
- 主な有害事象が認められた器官別大分類は以下のとおりであった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1）：
  - 「感染症および寄生虫症」（All 50 mg群 42.4%，リトレシチニブ全用量群 47.9%）
  - 「皮膚および皮下組織障害」（All 50 mg群 27.7%，リトレシチニブ全用量群 30.7%）
  - 「胃腸障害」（All 50 mg群 18.9%，リトレシチニブ全用量群 22.7%）
- 主な有害事象（5%以上）は，All 50 mg群では頭痛（12.6%），上咽頭炎（9.6%），SARS-CoV-2検査陽性（9.1%），ざ瘡（8.2%），上気道感染（7.9%），発熱（5.2%），咳嗽（5.1%）および蕁麻疹（5.0%）であった（Table 25）。
- 治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，All 50 mg群で34.5%，リトレシチニブ全用量群で40.5%であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.1.2，AEP.14.3.1.2.1.2）。

<u>有害事象の重症度</u>

- ほとんどの有害事象は軽度または中等度であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.4）。
- All 50 mg群では，重度の有害事象の発現割合は4.7%であった。2例（0.1%）以上に発現した重度の有害事象は妊娠（5例），片頭痛（4例），COVID-19，血中クレアチンホスホキナーゼ増加および背部痛（各3例），ならびに虫垂炎，COVID-19肺炎，COVID-19の疑い，乳癌，頭痛および急性呼吸不全（各2例）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.4）。

Table 24. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) All-Exposure Pool

	Ritlecitinib 50 mg (N=1521)			Any Ritlecitinib (N=1628)		
	n (%)	PY	IR (95% CI) [a]	n (%)	PY	IR (95% CI) [a]
Participants evaluable for adverse events	1521			1628		
Number of adverse events	4556			5609		
Participants with adverse events	1175 (77.3)	655.62	180.76 (170.64, 191.34)	1326 (81.4)	664.01	199.70 (189.16, 210.67)
Participants with serious adverse events	50 (3.3)	1858.74	2.72 (2.03, 3.57)	57 (3.5)	2185.62	2.61 (1.99, 3.36)
Participants with severe adverse events	71 (4.7)	1840.93	3.92 (3.08, 4.93)	90 (5.5)	2146.99	4.19 (3.38, 5.13)
Participants discontinued from study or study drug due to adverse events[b]	74 (4.9)	1870.13	3.98 (3.14, 4.98)	91 (5.6)	2199.11	4.14 (3.34, 5.06)
Participants with temporary discontinuation due to adverse events	258 (17.0)	1663.06	15.54 (13.71, 17.55)	291 (17.9)	1942.80	14.98 (13.33, 16.78)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Except for the Number of Adverse Events, participants are counted only once per treatment in each row. Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment
Included data up to the end of risk period.
Risk period is defined as period from the first dose of ritlecitinib to the earliest of [last dose date + 35 days], [death date], or [data cutoff date].
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for participants with events, and up to the end of risk period for participants without events.
n: Number of participants with the event.
a. Study-size adjusted results per 100 PY and mid-p gamma intervals.
b. Participants who had an AE record that indicated that the AE caused the participant to be discontinued from the study or study drug.
Includes one participant with malignant melanoma with suspected causal relationship to study treatment, reported after the reporting period (35 days post last dose).
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae1 Source Dataset Creation: 27APR2022 (18:52) Table Generation: 29APR2022 (14:46)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adae_s010
Table AEP.14.3.1.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 25. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 5% of Participants in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term All-Exposure Pool

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 50 mg (N=1521)			Any Ritlecitinib (N=1628)		
SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**PY**	**IR (95% CI) [a]**	**n (%)**	**PY**	**IR (95% CI) [a]**
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS						
Fatigue	72 (4.7)	1828.1	3.90 (3.07, 4.90)	88 (5.4)	2133.1	4.13 (3.32, 5.06)
Pyrexia	79 (5.2)	1829.3	4.24 (3.37, 5.27)	85 (5.2)	2153.6	3.95 (3.16, 4.86)
INFECTIONS AND INFESTATIONS						
Folliculitis	66 (4.3)	1825.7	3.72 (2.89, 4.71)	85 (5.2)	2126.6	4.00 (3.20, 4.92)
Nasopharyngitis	146 (9.6)	1744.5	8.46 (7.16, 9.93)	199 (12.2)	1984.8	10.03 (8.70, 11.50)
Upper respiratory tract infection	120 (7.9)	1773.6	6.92 (5.75, 8.26)	161 (9.9)	2058.5	7.82 (6.68, 9.11)
Urinary tract infection	75 (4.9)	1811.5	4.18 (3.30, 5.22)	88 (5.4)	2131.4	4.13 (3.32, 5.07)
INVESTIGATIONS						
SARS-CoV-2 test positive	139 (9.1)	1806.8	7.59 (6.39, 8.95)	148 (9.1)	2125.1	6.96 (5.91, 8.16)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS						
Headache	191 (12.6)	1711.2	11.05 (9.55, 12.72)	240 (14.7)	1968.8	12.19 (10.72, 13.82)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS						
Cough	78 (5.1)	1824.7	4.32 (3.43, 5.38)	84 (5.2)	2151.5	3.90 (3.12, 4.81)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS						
Acne	124 (8.2)	1745.9	6.92 (5.77, 8.24)	149 (9.2)	2041.9	7.30 (6.19, 8.54)
Urticaria	76 (5.0)	1798.0	4.10 (3.25, 5.13)	93 (5.7)	2105.0	4.42 (3.59, 5.40)

Table 25. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 5% of Participants in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term All-Exposure Pool

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 50 mg (N=1521)			Any Ritlecitinib (N=1628)		
SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	PY	IR (95% CI) [a]	n (%)	PY	IR (95% CI) [a]

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Participants are only counted once per treatment per event.
Included data up to the end of risk period.
Risk period is defined as period from the first dose of ritlecitinib to the earliest of [last dose date + 35 days], [death date], or [data cutoff date].
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for participants with events, and up to the end of the risk period for participants without events.
n: Number of participants with the event.
a. Study-size adjusted results per 100 PY and mid-p gamma intervals.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Source Dataset Creation: 29MAR2022 (09:21) Table Generation: 29APR2022 (13:38)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adae_s039_5p
Table AEP.14.3.1.2.3.1 is for Pfizer internal use.

2.1.1.3.1. 日本人集団

AEP の日本人での有害事象の発現割合は，All 50 mg 群で 84.4%，リトレシチニブ全用量群で 89.9%であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.1.1.j）。

- 日本人での主な有害事象（5%以上）は，All 50 mg 群で上咽頭炎（17.7%），ざ瘡（13.5%），蕁麻疹（12.5%），発熱および接触皮膚炎（各 10.4%），リンパ球数減少，頭痛およびアトピー性皮膚炎（各 7.3%），便秘，毛包炎および挫傷（各 6.3%）ならびに転倒および背部痛（各 5.2%）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1.j）。

- 日本人での治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，All 50 mg 群で 49.0%，リトレシチニブ全用量群で 53.5%であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.1.2.j，AEP.14.3.1.2.1.2.j）。

- 日本人では，ほとんどの有害事象は軽度または中等度であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.4.j）。

- 日本人の All 50 mg 群では，重度の有害事象は 2 例（2.1%）に発現した（硬膜下血腫およびベル麻痺の各 1 例）（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.4.j）。

2.1.1.4. 有害事象：内因性および外因性要因別の解析

PCPAA および PCPAAV では，有害事象の概要（すべての有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象および治験または投与中止に至った有害事象）に関する安全性プロファイルは，いずれの投与群もおおむね同様であった。

主な有害事象を内因性要因別および外因性要因別に解析し，それぞれ 5.1 項および 5.2 項に示した。

2.1.2. 死亡

- PCPAA，PCPAAV および OYEP では死亡例は報告されなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.16.2.7.1.1，PCPAAV.16.2.7.1.1，OYEP.16.2.7.1.1）。

- AEP では 2 例の死亡（乳癌，ならびに急性呼吸不全および心肺停止）が報告された（M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.1）。詳細は以下の「死亡例の簡潔な叙述」に記載した。

- UC の臨床試験（B7981005 試験）では 1 例の死亡（心筋梗塞）が報告されたが，治験責任医師によりリトレシチニブ（20 mg）との関連はないと判断された。詳細は以下の「死亡例の簡潔な叙述」に記載した（B7981005 試験総括報告書）。

- 第 1 相試験では死亡例は報告されなかった（Appendix 1）。

死亡例の簡潔な叙述

- B7981032/11633001（AA），50 mg 群：本治験参加者（60 歳代の女性）は，第 90 日に重篤な有害事象として**右乳房の乳癌（紡錘細胞癌）**を発現した。通常のマンモグラフィで診断され，右乳房の生検で確定診断された。治療は乳房腫瘤摘除とそれに続く乳房切除および化学療法であった。腫瘍は ER 陰性，PR 陰性，HER2 陰性であった。本事象は治験責任医師によって治験薬との関連はないと判断された。本治験参加者は治験を中止し，追跡報告では，治験中止から約 8 ヵ月後に乳癌で死亡した（B7981032 試験中間報告書 14.3.3 項）。

- B7981032/10062009（AA），50 mg 群：本治験参加者（50 歳代の女性）は，第 234 日に重篤な有害事象として**急性呼吸不全**および**心肺停止**を発現し死亡に至った（本治験参加者は呼びかけに反応しない状態で家族により発見され，心肺蘇生は不成功に終わった）。病歴は喘息および不安であった。本事象が発現する前に，非重篤な有害事象として急性気管支炎（第 84～93 日）および喘息の悪化（第 155～234 日）を発現していた。喘息の治療薬としてサルブタモールが継続投与されていた。剖検は行われなかった。本事象は治験責任医師によって治験薬との関連はないと判断された。これらの重篤な有害事象は心血管関連事象の心血管死の基準に該当する急性呼吸不全および心肺停止と判定された（B7981032 試験総括報告書 14.3.3 項）。

- B7981005/13371001（UC），20 mg 群：本治験参加者（50 歳代の男性）は，第 50 日に重篤な有害事象として**心筋梗塞**を発現し死亡に至った。本治験参加者には高血圧および慢性閉塞性肺疾患の病歴があった。本事象は治験責任医師によって治験薬との関連はないと判断された（B7931005 試験総括報告書 14.3.3 項）。

2.1.2.1. 日本人集団

日本人の治験参加者に死亡例は認められなかった。

2.1.3. その他の重篤な有害事象

要約

PCPAA および PCPAAV の重篤な有害事象の発現割合および 100 人年あたりの発現率は，リトレシチニブ群とプラセボ群で同様であった。OYEP および AEP では，ほとんどの重篤な有害事象は各群に 1 例のみの発現であった。重篤な有害事象が最も多く認められた器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であった。

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

All 50 mg 群の重篤な有害事象の発現例数（発現割合）および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は以下のとおりであった。

- PCPAA：4 例（1.2%），2.69（0.85，6.48）
- PCPAAV：5 例（0.9%），2.22（0.80，5.00）
- OYEP：6 例（2.3%），2.60（1.04，5.40）
- AEP：49 例（3.2%），2.72（2.03，3.57）

特定の重篤な有害事象の簡潔な叙述を 2.1.3.5 項に示した。注目すべき有害事象に関連する重篤な有害事象は 2.1.5 項に示した。重篤な有害事象の一覧は M5.3.5.3 SCS PCPAA.16.2.7.1.2，PCPAAV.16.2.7.1.2，OYEP.16.2.7.1.2 および AEP.16.2.7.1.2 に示した。

2.1.3.1. 第 24 週時までの安全性：PCPAA および PCPAAV

PCPAA および PCPAAV の重篤な有害事象の発現割合はリトレシチニブ群とプラセボ群で同様であった（Table 26，M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.2.2，PCPAAV.14.3.1.2.2.1.a，PCPAAV.14.3.1.2.2.2）。

- 重篤な有害事象が最も多く認められた器官別大分類は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であった。
- いずれの投与群でも，2 例以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった。
- PCPAAV で新たに認められた重篤な有害事象は，片頭痛［2 例（50/50 mg 群および 10 mg 群各 1 例）］，食道痙攣（All 30 mg 群 1 例）および神経因性膀胱（プラセボ群 1 例）であった。
- PCPAA では，重篤な有害事象により 3 例が治験を中止した［湿疹（10 mg 群］，乳腺浸潤性小葉癌（200/50 mg 群］および敗血症（200/50 mg 群）］（M5.3.5.3 SCS PCPAA.16.2.7.1.2）。PCPAAV では，さらに 10 mg 群の 1 例が重篤な有害事象（片頭痛）により治験を中止した（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.16.2.7.1.2）。
- PCPAA および PCPAAV では，リトレシチニブの用量の増加に伴い重篤な有害事象の発現割合が高くなることはなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.1，PCPAAV.14.3.1.5.1）。

- PCPAA では，重篤な有害事象の発現例数（発現割合）および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，50/50 mg 群［0 例（0.0%）および 0.00（0.00，4.05）］と比較して，200/50 mg 群［4 例（1.9%）および 5.34（1.69，12.88）］で高かった。

- PCPAA と同様に，PCPAAV でも重篤な有害事象の発現例数（発現割合）および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，50/50 mg 群［1 例（0.5%）および 0.96（0.04，4.73）］と比較して，200/50 mg 群［4 例（1.4%）および 3.78（1.20，9.18）］で高かったが，重篤な有害事象の発現例数が少なかったため，信頼区間の幅は広かった。

- PCPAA サブコホート（B7981015 試験）および PCPAAV サブコホート（B7981015 試験+ B7981019 試験）では，重篤な有害事象の発現割合は 50/50 mg 群，30/30 mg 群および All 30 mg 群で同様であったが，10 mg 群およびプラセボ群の発現割合は 50/50 mg，All 30 mg 群および 30/30 mg 群より高かった（Table 27）。

Table 26. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Incidence of Treatment-Emergent Serious Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term Placebo-Controlled AA Pool

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (N=215)	Ritlecitinib 50/50 mg (N=130)	Ritlecitinib 50 mg (N=345)	Ritlecitinib 30 mg (N=261)	Ritlecitinib 10 mg (N=62)	Placebo (N=213)
SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Participants with events	4 (1.9)	0	4 (1.2)	1 (0.4)	2 (3.2)	4 (1.9)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	2 (0.9)	0	2 (0.6)	1 (0.4)	0	0
Appendicitis	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
Diverticulitis	0	0	0	1 (0.4)	0	0
Empyema	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
Sepsis	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Humerus fracture	0	0	0	0	0	1 (0.5)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
Invasive lobular breast carcinoma	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)
Abortion spontaneous	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.5)
PSYCHIATRIC DISORDERS	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.5)
Conversion disorder	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Suicidal behaviour	0	0	0	0	1 (1.6)	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Heavy menstrual bleeding	0	0	0	0	0	1 (0.5)

Table 26. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Incidence of Treatment-Emergent Serious Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term Placebo-Controlled AA Pool

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (N=215)	Ritlecitinib 50/50 mg (N=130)	Ritlecitinib 50 mg (N=345)	Ritlecitinib 30 mg (N=261)	Ritlecitinib 10 mg (N=62)	Placebo (N=213)
SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Eczema	0	0	0	0	1 (1.6)	0

Placebo-Controlled AA Pool includes the placebo-controlled portion of studies B7931005 (0-24 weeks), B7981015 (0-24 weeks) and B7981037 (0-24 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
Participants are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may report two or more different adverse events within the higher level category.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Source Dataset Creation: 24MAR2022 (08:52) Table Generation: 24MAR2022 (15:18)
Output File: ./aa_scs_nda/PCPAA/adae_s039_sae_noir
Table PCPAA.14.3.1.2.2.1.a is for Pfizer internal use.

Table 27. PCPAA and PCPAA—Proportion of Participants with Serious Adverse Events by Safety Pool and Sub-Pool

	PCPAA		PCPAA B7981015 Sub-pool		PCPAAV		PCPAAV B7981015+B7981019 Sub-pool	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
200/50 mg	215	4 (1.9)	-	-	280	4 (1.4)	-	-
50/50 mg	130	0	130	0	197	1 (0.5)	197	1 (0.5)
All 50 mg	345	4 (1.2)	-	-	544	5 (0.9)	-	-
30/30 mg	-	-	132	1 (0.8)	-	-	182	2 (1.1)
All 30 mg	261	1 (0.4)	261	1 (0.4)	311	2 (0.6)	311	2 (0.6)
10 mg	62	2 (3.2)	62	2 (3.2)	111	3 (2.7)	111	3 (2.7)
Placebo	213	4 (1.9)	131	3 (2.3)	279	5 (1.8)	197	4 (2.0)

Source: M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.1.1; PCPAA.14.3.1.5.1.1; Table PCPAA.14.3.1.7.1; PCPAAV.14.3.1.1.1; PCPAAV.14.3.1.5.1.1; PCPAAV.14.3.1.7.1

2.1.3.2. 第 48 週時までの安全性：OYEP

OYEP では重篤な有害事象の報告は少なかった。All 50 mg 群および All 30 mg 群では，重篤な有害事象（治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象）の発現

割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は PCPAA および PCPAAV と同様であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.1，OYEP.14.3.1.2.2.2）。

- All 50 mg 群で，重篤な有害事象の発現割合が最も高い器官別大分類は「感染症および寄生虫症」および「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」であり，いずれも発現割合は 0.8%（2 例）であった。All 50 mg 群でのみ認められた重篤な有害事象は，蓄膿，敗血症，乳癌，乳腺浸潤性小葉癌，自然流産および肺塞栓症（各 1 件，0.4%）であった。All 30 mg 群でのみ認められた重篤な有害事象は，憩室炎，化学物質中毒および自殺行為（各 1 件，0.4%）であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.2.1）。

- OYEP では，PCPAA で報告されたものに加えて，さらに 3 例［肺塞栓症（All 50 mg 群 1 例），乳癌（All 50 mg 群 1 例）および自殺行為（All 30 mg 群 1 例）］が重篤な有害事象により治験（B7981015 試験）を中止した（M5.3.5.3 SCS OYEP.16.2.7.1.2）。

肺塞栓症および乳癌については 2.1.5 項で考察した。重篤な有害事象の詳細は M5.3.5.3 SCS OYEP.16.2.7.1.2 に示した。

2.1.3.3. 長期的な安全性：AEP

AEP のリトレシチニブ全用量群の重篤な有害事象の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，3.5%および 2.61（1.99，3.36）であった（Table 28）。

- AEP の All 50 mg 群の重篤な有害事象の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，3.3%および 2.72（2.03，3.57）であり，PCPAA の All 50 mg 群［1.2%および 2.69（0.85，6.48）と同様であった。

- All 50 mg 群で，重篤な有害事象の発現割合が最も高い器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（0.8%）であり，PCPAA（0.6%）と同様であった（2.1.3.1 項，M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.2.1）。

- リトレシチニブ全用量群で 2 例（0.1%）以上に認められた重篤な有害事象は，虫垂炎（5 例），乳癌および乳腺浸潤性小葉癌（それぞれ 3 例および 1 例），自然流産および急性呼吸不全（各 3 例），ならびに COVID-19，COVID-19 肺炎，片頭痛および自殺行為（各 2 例）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.2.1）。

Table 28. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Serious Adverse Events All-Exposure Pool

	Ritlecitinib 50 mg	Any Ritlecitinib
N	1521	1628
Number of Participants with Event, n (%)	50 (3.3)	57 (3.5)
Total Drug Exposure (PY)	1858.74	2185.62
Incidence Rates (95% CI) [a]	2.72 (2.03, 3.57)	2.61 (1.99, 3.36)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data up to the end of risk period.Risk period is defined as period from the first dose of ritlecitinib to the earliest of [last dose date + 35 days], [death date], or [data cutoff date].
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for participants with events, and up to the end of risk period for participants without events.
n: Number of participants with the event.
a. Study-size adjusted results per 100 PY and mid-p gamma intervals.
Includes one participant with malignant melanoma with suspected causal relationship to study treatment, reported after the reporting period (35 days post last dose).
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae1 Source Dataset Creation: 27APR2022 (19:30) Table Generation: 29APR2022 (23:35)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adae_ird_hr_sae
Table AEP.14.3.1.5.1 is for Pfizer internal use.

2.1.3.4. 日本人集団

B7981032 試験の日本人 3 例に重篤な有害事象（硬膜下血腫，ベル麻痺，子宮頚部上皮異形成）が認められたが，いずれも治験責任医師により因果関係は否定された（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.2.1.j，AEP.14.3.1.2.2.2.j）。これらの重篤な有害事象の簡潔な叙述は Appendix 9 に示した。

2.1.3.5. 重篤な有害事象の簡潔な叙述

注目すべき有害事象に関連する重篤な有害事象の簡潔な叙述は，2.1.5 項に示した。

2.1.3.6. 重篤な有害事象：内因性および外因性要因別の解析

いずれの要因で分けた部分集団においても，重篤な有害事象を発現した治験参加者は少なかった。

重篤な有害事象を内因性要因および外因性要因別に解析し，それぞれ 5.1 項および 5.2 項に示した。

2.1.4. その他の重要な有害事象

2.1.4.1. 治験または投与中止に至った有害事象

PCPAA および PCPAAV では，治験または投与中止に至った有害事象の発現割合はリトレシチニブ群とプラセボ群で同様であり，リトレシチニブの用量の増加に伴い発現割合が高くなることはなかった（Table 29）。

PCPAA の 50/50 mg 群では，蕁麻疹による治験または投与の中止が最も多かった［2 例（1.5%）］。

OYEP および AEP では，治験または投与中止に至った有害事象の発現割合はリトレシチニブ群で同様であった。OYEP では，リトレシチニブの用量の増加に伴い発現割合が高くなることはなかった（Table 29）。

AEP では，器官別大分類「臨床検査」の有害事象による治験または投与の中止が多かった。AEP の All 50 mg 群では，妊娠（0.6%），蕁麻疹（0.4%）および血中クレアチンホスホキナーゼ増加（0.3%）による治験または投与の中止が多かった。

Table 29. Proportion of Participants With Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation From Study or Study Drug

Safety Pool	Number and Proportion (%) of Participants with Permanent Discontinuation From Study or Study Drug	
	Treatment Group (%)	AEs in ≥2 participants (n [%])
PCPAA	200/50 mg (2.8) 50/50 mg (1.5) All 50 mg (2.3) All 30 mg (1.5) 10 mg (3.2) Placebo (2.3)	In 50/50 mg: • Urticaria (2 [1.5]) In All 50 mg (includes participants in 50/50 mg): • Urticaria (2 [0.6])
PCPAAV	200/50 mg (2.9) 50/50 mg (3.6) All 50 mg (3.5) All 30 mg (1.9) 10 mg (6.3) Placebo (2.9)	In 50/50 mg: • Urticaria (2 [1.0]) In All 50 mg (includes participants in 50/50 mg): • Blood creatine phosphokinase increased (2 [0.4]) • Urticaria (6 [1.1]) (includes participants in 50/50 mg)
OYEP	All 50 mg (3.1) All 30 mg (3.1) 10 mg (3.2)	In All 50 mg: • Urticaria (2 [0.8])

Table 29. Proportion of Participants With Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation From Study or Study Drug

Safety Pool	Number and Proportion (%) of Participants with Permanent Discontinuation From Study or Study Drug	
	Treatment Group (%)	AEs in ≥2 participants (n [%])
AEP	All 50 mg (4.9) Any Ritlecitinib (5.6)	In All 50 mg: • Pregnancy (9 [0.6]) • Urticaria (6 [0.4]) • Blood creatine phosphokinase increased (4 [0.3]) • Lymphocyte count decreased (3 [0.2]) • Breast cancer (3 [0.2])/Invasive lobular breast carcinoma (1 [0.1]) • Dizziness (3 [0.2]) • Headache (3 [0.2]) • Alanine aminotransferase increased (3 [0.2]) • Acute respiratory failure (3 [0.2]) • COVID-19 pneumonia (2 [0.1]) • SARS-CoV-2 test positive (2 [0.1]) • Aspartate aminotransferase increased (2 [0.1]) • Rash (2 [0.1])

Source: M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1; PCPAAV.14.3.1.2.4.1; OYEP.14.3.1.2.4.1; AEP.14.3.1.2.4.1

2.1.4.2. 投与の一時中止に至った有害事象

PCPAA および PCPAAV では，投与の一時中止に至った有害事象の発現割合はリトレシチニブ群およびプラセボ群で同様であり，リトレシチニブの用量の増加に伴い発現割合が高くなることはなかった（Table 30）。

PCPAA の 50/50 mg 群では，下痢，COVID-19，SARS-CoV-2 検査陽性および頭痛（各 1.5%）による投与の一時中止が最も多かった。

OYEP では，投与の一時中止に至った有害事象の発現割合はリトレシチニブの用量の増加に伴い高くなった（Table 30）。

AEP では，器官別大分類「臨床検査」の有害事象による投与の一時中止が多く，SARS-CoV-2 検査陽性に関連するものが多かった（Table 30）。

Table 30. Proportion of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation From Study Drug

Safety Pool	Proportion (%) of Participants with Temporary Discontinuation From Study Drug	
	Proportion by group (%)	**With PTs that occurred in ≥2 participants (n [%])[a]**
PCPAA	200/50 mg (8.8) 50/50 mg (10.0) All 50 mg (9.3) All 30 mg (6.9) 10 mg (8.1) Placebo (3.8)	In 50/50 mg: • Diarrhea (2 [1.5]) • COVID-19 (2 [1.5]) • SARS-CoV-2 test positive (2 [1.5]) • Headache (2 [1.5]) In All 50 mg (includes participants in 50/50 mg): • Diarrhoea (3 [0.9]) • Vomiting (5 [1.4]) • Pyrexia (2 [0.6]) • COVID-19 (2 [0.6]) • Gastroenteritis (2 [0.6]) • Blood creatine phosphokinase increased (3 [0.9]) • SARS-CoV-2 test positive (2 [0.6]) • Headache (2 [0.6]) • Urticaria (2 [0.6])
PCPAAV	200/50 mg (8.2) 50/50 mg (9.6) All 50 mg (8.5) All 30 mg (7.1) 10 mg (7.2) Placebo (5.0)	In 50/50 mg: • Nasopharyngitis (3 [1.5]) • Diarrhea (2 [1.0]) • Vomiting (2 [1.0]) • Pyrexia (2 [1.0]) • COVID-19 (2 [1.0]) • SARS-CoV-2 test positive (2 [1.0]) • Headache (2 [1.0]) In All 50 mg (includes participants in 50/50 mg): • Diarrhoea (3 [0.6]) • Vomiting (6 [1.1]) • Pyrexia (3 [0.6]) • COVID-19 (2 [0.4]) • Gastroenteritis (3 [0.6]) • Nasopharyngitis (3 [0.6]) • Blood creatine phosphokinase increased (3 [0.6]) • SARS-CoV-2 test positive (2 [0.4]) • Headache (2 [0.4]) • Urticaria (4 [0.7])
OYEP	All 50 mg (14.2) All 30 mg (12.3) 10 mg (8.1)	In All 50 mg: • Vomiting (5 [1.9]) • Pyrexia (5 [1.9]) • SARS-CoV-2 test positive (5 [1.9]). • Headache (4 [1.5]) • Diarrhea (3 [1.1]) • Blood creatine phosphokinase increased (3 [1.1])

Table 30. Proportion of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation From Study Drug

Safety Pool	Proportion (%) of Participants with Temporary Discontinuation From Study Drug	
	Proportion by group (%)	With PTs that occurred in ≥2 participants (n [%])[a]
AEP	All 50 mg (17.0) Any Ritlecitinib (17.9)	In All 50 mg: • SARS-CoV-2 test positive (50 [3.3]) • Headache (25 [1.6]) • Pyrexia (18 [1.2]) • Cough (17 [1.1]) • Urticaria (15 [1.0]) • Vomiting (13 [0.9]) • Blood creatine phosphokinase increased (12 [0.8]) • Nausea (12 [0.8]) • Fatigue (11 [0.7]) • Oropharyngeal pain (10 [0.7]) • Nasopharyngitis (10 [0.7]) • Diarrhea (10 [0.7]) • Interferon-γ release assay positive (8 [0.5]) • Latent tuberculosis (8 [0.5]) • URTI (7 [0.5]) • HZ (6 [0.4]) • Myalgia (6 [0.4]) • Abdominal pain upper (4 [0.3]) • Abdominal discomfort (4 [0.3]) • Chills (4 [0.3]) • Malaise (4 [0.3]) • COVID-19 (4 [0.3]) • Gastroenteritis (4 [0.3]) • Aspartate aminotransferase increased (4 [0.3]) • Lymphocyte count decreased (4 [0.3]) • Rhinorrhea (4 [0.3]) • Nasal congestion (4 [0.3])

a. PCPAA, PCPAAV, and OYEP: ≥2 participants; AEP ≥4 participants
Source: M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.5.1; PCPAAV.14.3.1.2.5.1; OYEP.14.3.1.2.5.1; AEP.14.3.1.2.5.1

2.1.4.3. 日本人集団

治験または投与中止に至った有害事象

PCPAA の日本人では，治験または投与中止に至った有害事象として，200/50 mg 群（All 50 mg 群）の 1 例に発熱および頭痛，10 mg 群の 1 例に耳不快感が認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1.j）。これらの有害事象以外で，PCPAAV および OYEP の日本人で新たに認められた治験または投与中止に至った有害事象はなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.4.1.j，OYEP.14.3.1.2.4.1.j）。AEP の日本人では All 50 mg 群の 2 例に治験または投与中止に至った難聴（1 例）およびリンパ球数減少（1 例）が新たに認められた（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.4.1.j）。

投与の一時中止に至った有害事象

PCPAA の日本人では，50/50 mg 群（All 50 mg 群）および 10 mg 群の各 1 例に投与の一時中止に至った有害事象が認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.1.1.j）。これらの有害事象以外で，

PCPAAV の日本人で新たに認められた投与の一時中止に至った有害事象はなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.1.1.j）。OYEP の日本人では，All 50 mg 群で 3 例，All 30 mg 群で 1 例，10 mg 群で 1 例に投与の一時中止に至った有害事象が認められた（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.1.1.j）。AEP の日本人では，All 50 mg 群で 20 例（20.8%），リトレシチニブ全用量群で 22 例（22.2%）に投与の一時中止に至った有害事象が認められ，発現割合は全体集団と同様であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.1.1.j）。

2.1.4.4. 治験または投与中止に至った有害事象：内因性および外因性要因別の解析

いずれの要因で分けた部分集団においても，治験中止に至った有害事象の発現割合はおおむね同様であった。

治験または投与中止に至った有害事象を内因性要因および外因性要因別に解析し，それぞれ 5.1 項および 5.2 項に示した。

2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析

リトレシチニブの臨床開発プログラムで規定した注目すべき安全性事象について併合解析を実施し，その結果の要約を本項に示した。これらの注目すべき安全性事象は，リトレシチニブおよび他の免疫調節薬（JAK／TEC 阻害薬を含む）の非臨床試験および臨床試験の評価結果に基づいて特定した。本項では，注目すべき安全性事象として感染症，悪性腫瘍，心血管関連事象（心血管系の全般的な事象および血栓塞栓関連事象），神経関連事象，聴覚関連事象および皮膚関連事象，ならびに青少年の成長および発達に関連する事象を要約した。心房細動や出血など JAK 阻害薬には関連しないが，TEC（BTK）阻害薬に関連する事象も要約した。

リトレシチニブの臨床開発プログラムで規定した注目すべき安全性事象を検討するために，有害事象データに加えて，臨床検査値，バイタルサインおよび疫学データも示した。イベント発現までの期間ならびに内因性および外因性要因別の解析結果は，注目すべき安全性事象のうち，十分な発現件数があり意味のある解析が可能な事象について示した。

PCPAA サブコホート（B7981015 試験），PCPAAV サブコホート（B7981015 試験+B7981019 試験），OYEP および AEP における規定した注目すべき有害事象の発現割合および発現率を Table 31 に示した。プラセボ対照期の併合コホートでは，50/50 mg 群とプラセボ群を比較して示した。

Table 31. Proportion and Incidence Rates of Select Adverse Events of Interest by Safety Pool

	PCPAA B7981015 Sub-pool				PCPAAV B7891015 +B7981019 Sub-pool				OYEP		AEP	
	Ritlecitinib 50/50 mg N=130		Placebo N=131		Ritlecitinib 50/50 mg N=197		Placebo N=197		Ritlecitinib All 50 mg N= 261		Ritlecitinib All 50 mg N=1521	
Adverse Events	n[a] (%)	IR[b] (95% CI)	n[a] (%)	IR[b] (95% CI)	n[a] (%)	IR[b] (95% CI)	n[a] (%)	IR[b] (95% CI)	n[a] (%)	IR[b] (95% CI)	n[a] (%)	IR[b] (95% CI)
Infections												
Serious infections	0	0.00 (0.00, 5.06)	0	0.00 (0.00, 4.97)	0	0.00 (0.00, 3.34)	0	0.00 (0.00, 3.48)	2 (0.8)	0.86 (0.14, 2.85)	12 (0.8)	0.66 (0.35, 1.14)
OIs[c]	0	0.00 (0.00, 5.06)	0	0.00 (0.00, 4.97)	1 (0.5)	1.11 (0.05, 5.50)	0	0.00 (0.00, 3.48)	0	0.00 (0.00, 1.29)	2 (0.1)	0.10 (0.01, 0.35)
HZ[d]	2 (1.5)	3.42 (0.56, 11.30)	0	0.00 (0.00, 4.97)	3 (1.5)	3.37 (0.86, 9.20)	1 (0.5)	1.17 (0.05, 5.78)	6 (2.3)	2.61 (1.06, 5.44)	21 (1.4)	1.17 (0.74, 1.76)
HS[d]	2 (1.5)	3.43 (0.57, 11.34)	3 (2.3)	5.06 (1.28, 13.77)	4 (2.0)	4.51 (1.43, 10.89)	4 (2.0)	4.51 (1.43, 10.95)	3 (1.1)	1.30 (0.33, 3.55)	32 (2.1)	1.72 (1.19, 2.41)
Malignancy												
Malignancy (excluding NMSC)[c]	0	0.00 (0.00, 5.06)	0	0.00 (0.00, 4.97)	0	0.00 (0.00, 3.34)	0	0.00 (0.00, 3.48)	2 (0.8)	0.86 (0.14, 2.85)	7 (0.5)	0.37 (0.16, 0.75)
NMSC (BCC-SCC)[c]	0	0.00 (0.00, 5.06)	0	0.00 (0.00, 4.97)	0	0.00 (0.00, 3.35)	0	0.00 (0.00, 3.48)	0	0.00 (0.00, 1.29)	5 (0.3)	0.26 (0.09, 0.59)
CV												
All MACE[c]	-[e]	-	-	-	-	-	-	-	0	0.00 (0.00, 1.29)	3 (0.2)	0.15 (0.03, 0.43)
Thromboembolic events[c,f]	0	0.00 (0.00, 5.06)	0	0.00 (0.00, 4.97)	0	0.00 (0.00, 3.34)	0	0.00 (0.00, 3.48)	1 (0.4)	0.43 (0.02, 2.13)	1 (<0.1)	0.06 (0.00, 0.29)
Neurological												
Peripheral neuropathy[c]	0	0.00 (0.00, 5.06)	0	0.00 (0.00, 4.97)	0	0.00 (0.00, 3.34)	0	0.00 (0.00, 3.48)	0	0.00 (0.00, 1.29)	3 (0.2)[g]	0.16 (0.03, 0.45)[g]
Audiological												
Sensorineural hearing loss[c]	1 (0.8)	1.69 (0.08, 8.34)	0	0.00 (0.00, 4.97)	1 (0.5)	1.12 (0.05, 5.51)	0	0.00 (0.00, 3.48)	3 (1.1)	1.30 (0.33, 3.55)	15 (1.0)	0.85 (0.49, 1.39)

PCPAA and PCPAAV included data up to the end of risk period. Risk period is defined as period from the first dose of placebo or ritlecitinib to the smallest of (last dose in the placebo-controlled period + 35 days), (first dose date in the extension period - 1 day), or (death date).
OYEP included data up to the end of risk period. Risk period is defined as period from the first dose of ritlecitinib to the smallest of (last dose date in B7981015 + 35 days), (first dose date in B7981032 - 1 day), or (death date).
AEP included data up to the end of risk period. Risk period is defined as period from the first dose of ritlecitinib to the earliest of (last dose date + 35 days), (death date), or (data cutoff date).

a. n: Number of participants with the event
b. Results per 100 PY and mid-p gamma intervals (PY: Total follow up time calculated up to the day of the first event for participants with events, and up to the end of risk period for participants without events.)
c. Adjudicated events

Table 31. Proportion and Incidence Rates of Select Adverse Events of Interest by Safety Pool

	PCPAA B7981015 Sub-pool				PCPAAV B7891015 +B7981019 Sub-pool				OYEP		AEP	
	Ritlecitinib 50/50 mg N=130		Placebo N=131		Ritlecitinib 50/50 mg N=197		Placebo N=197		Ritlecitinib All 50 mg N= 261		Ritlecitinib All 50 mg N=1521	
Adverse Events	n[a] (%)	IR[b] (95% CI)	n[a] (%)	IR[b] (95% CI)	n[a] (%)	IR[b] (95% CI)	n[a] (%)	IR[b] (95% CI)	n[a] (%)	IR[b] (95% CI)	n[a] (%)	IR[b] (95% CI)

d. CMQ events
e. Not calculated
f. PE events only
g. Updated values: see Section 2.1.5.10.1.3

Source:Table 36;Table 38;Table 47; M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.2.1.1; PCPAA.14.3.1.5.3.1; PCPAA.14.3.1.5.4.1; PCPAA.14.3.1.5.5.1; PCPAA.14.3.1.5.6.1; PCPAA.14.3.1.5.7.1; PCPAA.14.3.1.5.8.1; PCPAAV.14.3.1.5.2.1.1; PCPAAV.14.3.1.5.3.1; PCPAAV.14.3.1.5.4.1; PCPAAV.14.3.1.5.5.1; PCPAAV.14.3.1.5.6.1; PCPAAV.14.3.1.5.7.1; PCPAAV.14.3.1.5.8.1; OYEP.14.3.1.5.2.1; OYEP.14.3.1.5.3; OYEP.14.3.1.5.4; OYEP.14.3.1.5.5; OYEP.14.3.1.5.6; OYEP.14.3.1.5.7; OYEP.14.3.1.5.8; OYEP.14.3.1.5.9; AEP.14.3.1.5.2.1; AEP.14.3.1.5.3; AEP.14.3.1.5.6; AEP.14.3.1.5.7

2.1.5.1. 重篤な感染症

重篤な感染症は，「感染症および寄生虫症（器官別大分類）」に含まれる重篤な有害事象と定義した。これには，非経口抗菌療法もしくは治療のための入院を要する感染症，または重篤な有害事象として報告すべき他の基準を満たす感染症を含めた。重篤な感染症が認められた場合は，各試験の治験実施計画書に従い治験を中止した。

文献調査からは，AA 患者における重篤な感染症の発現率（以下，背景発現率）を評価した研究は確認されなかった（M5.3.5.3 Epidemiology Literature Review of Select Adverse Events Among Patients with Alopecia Areata）。リウマチ性疾患または炎症性腸疾患患者では，JAK 阻害薬の投与と重篤な感染症の発現率の上昇との関連性が認められている[12]。

要約

- 臨床試験データからは，プラセボ群と比較してリトレシチニブ群で重篤な感染症の発現率の意味のある上昇および用量反応性は示唆されなかった。
- AEP で最も多く認められた重篤な感染症は虫垂炎であった。
- リトレシチニブ群での重篤な感染症の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，PCPAA，PCPAAV，OYEP および AEP ともに低かった。
    - PCPAA の All 50 mg 群：2 例（0.6%），1.34（0.22，4.44）（Table 31 は PCPAA サブコホートの 50/50 mg 群のデータであるため，M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.2.1 を参照のこと）
    - PCPAAV の All 50 mg 群：2 例（0.4%），0.95（0.16，3.15）（Table 31 は PCPAAV サブコホートの 50/50 mg 群のデータであるため，M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.2.1 を参照のこと）
    - OYEP の All 50 mg 群：2 例（0.8%），0.86（0.14，2.85）（Table 31，M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.2.1）
    - AEP の All 50 mg 群：12 例（0.8%），0.66（0.35，1.14）（Table 31，M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.2.1）
- AEP の All 50 mg 群の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，B7981051 試験（米国）および B7981049 試験（デンマーク）の TS AA サブコホートよりも低かった［AEP の All 50 mg 群の 0.66（0.35，1.14）に対して B7981051 試験では 1.15（0.95，1.39）および B7981049 試験では 1.8（1.61，2）］。
- PCPAA および PCPAAV の 50/50 mg 群およびプラセボ群では，重篤な感染症は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.2.1，PCPAAV.14.3.1.5.2.1）。
- 重篤な感染症はいずれも消失または軽快し，死亡に至った事象は認められなかった。
- 重篤な感染症の重要なリスク因子（内因性および外因性要因）は特定されなかった。

- 第 1 相試験では，リトレシチニブを 200 mg 以上投与された 3 例に重篤な感染症が発現した（皮下組織膿瘍，毛巣嚢胞および水痘感染症）（Appendix 1）。

2.1.5.1.1. 第 24 週時までの安全性

2.1.5.1.1.1. PCPAA

重篤な感染症の発現割合はリトレシチニブ群で 0.9%以下であり（200/50 mg 群 0.9%，All 50 mg 群 0.6%，All 30 mg 群 0.4%），50/50 mg 群，10 mg 群およびプラセボ群では重篤な感染症は認められなかった（Table 32）。

- 50/50 mg 群では重篤な感染症は認められなかった。リトレシチニブ群で 2 例以上に発現した重篤な感染症はなかった。各投与群で発現した重篤な感染症が少なかったことから，用量反応性および導入投与の影響を評価することができなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.2.1）。

重篤な感染症の詳細は M5.3.5.3 SCS PCPAA.16.2.7.1.3.1 に示した。

Table 32. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Incidence of Treatment-Emergent Serious Infections by System Organ Class, High Level Term and Preferred Term Placebo-Controlled AA Pool

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (N=215)	Ritlecitinib 50/50 mg (N=130)	Ritlecitinib 50 mg (N=345)	Ritlecitinib 30 mg (N=261)	Ritlecitinib 10 mg (N=62)	Placebo (N=213)
SYSTEM ORGAN CLASS, High Level Term, and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Participants with events	2 (0.9)	0	2 (0.6)	1 (0.4)	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	2 (0.9)	0	2 (0.6)	1 (0.4)	0	0
Abdominal and gastrointestinal infections	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
Appendicitis	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
Diverticulitis	0	0	0	1 (0.4)	0	0
Infections NEC	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
Empyema	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
Sepsis, bacteraemia, viraemia and fungaemia NEC	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
Sepsis	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0

Placebo-Controlled AA Pool includes the placebo-controlled portion of studies B7931005 (0-24 weeks), B7981015 (0-24 weeks) and B7981037 (0-24 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
Participants are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may report two or more different
adverse events within the higher level category.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Source Dataset Creation: 24MAR2022 (08:52) Table Generation: 24MAR2022 (15:21)
Output File: ./aa_scs_nda/PCPAA/adae_aesi_1
Table PCPAA.14.3.1.3.1 is for Pfizer internal use.

2.1.5.1.1.2. PCPAAV

PCPAA で認められた重篤な感染症以外に，PCPAAV で新たに重篤な感染症は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.3.1）。

2.1.5.1.2. 第 48 週時までの安全性：OYEP

重篤な感染症の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，All 50 mg 群および All 30 mg 群で同様であり，10 mg 群では重篤な感染症は報告されなかった［All 50 mg 群：0.8%および 0.86（0.14, 2.85），All 30 mg 群：0.8%および 0.88（0.15，2.93），10 mg 群：0 および 0.00

（0.00，5.42）］（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.2.1）。最も多く認められた事象は虫垂炎［2 件（All 50 mg 群および All 30 mg 群各 1 件）］であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.3.1）。

- All 50 mg 群で 2 例以上に発現した重篤な感染症は認められなかった。

重篤な感染症発現までの期間

第 50 日目に蓄膿および敗血症が 1 例に，第 56 日目に憩室炎が 1 例に発現した。第 173 日目および第 240 日目に虫垂炎がそれぞれ 1 例に発現した。重篤な感染症の発現までの期間に特定の傾向はみられなかった。（M5.3.5.3 SCS OYEP.16.2.7.1.3.1）。

2.1.5.1.3. 長期的な安全性：AEP

重篤な感染症の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，All 50 mg 群で 0.8%および 0.66（0.35，1.14），リトレシチニブ全用量群で 0.9%および 0.64（0.36，1.05）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.2.1）。All 50 mg 群の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，プラセボ対照期の併合コホート［PCPAA および PCPAAV（2.1.5.1.1 項）］および OYEP（2.1.5.1.2 項）と比較して AEP で低く，より長期的な投与に伴う重篤な感染症の発現リスクの上昇は示唆されなかった。

- リトレシチニブ全用量群で最も多く認められた重篤な感染症は虫垂炎（5 例）であった（Table 33）。

- All 50 mg 群で 2 例以上に発現した重篤な感染症は，虫垂炎（4 例），COVID-19（2 例）および COVID-19 肺炎（2 例）であった。

重篤な感染症発現までの期間

ほとんどの重篤な感染症が第 104 週前までに発現した。第 104 週以降は，治験薬を投与された治験参加者も少なく，重篤な感染症はほとんど発現しなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.6.1）。

AEP での重篤な感染症の詳細は M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.3.1 に示した。

Table 33. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Incidence of Treatment-Emergent Serious Infections by System Organ Class, High Level Term and Preferred Term All-Exposure Pool

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 50 mg (N=1521)	Any Ritlecitinib (N=1628)
SYSTEM ORGAN CLASS, High Level Term, and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**
Participants with events	12 (0.8)	14 (0.9)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	12 (0.8)	14 (0.9)
Abdominal and gastrointestinal infections	4 (0.3)	6 (0.4)
Appendicitis	4 (0.3)	5 (0.3)
Diverticulitis	0	1 (0.1)
Coronavirus infections	4 (0.3)	4 (0.2)
COVID-19	2 (0.1)	2 (0.1)
COVID-19 pneumonia	2 (0.1)	2 (0.1)
Female reproductive tract infections	1 (0.1)	1 (0.1)
Vulval abscess	1 (0.1)	1 (0.1)
Infections NEC	1 (0.1)	1 (0.1)
Empyema	1 (0.1)	1 (0.1)
Sepsis, bacteraemia, viraemia and fungaemia NEC	2 (0.1)	2 (0.1)
Sepsis	1 (0.1)	1 (0.1)
Septic shock	1 (0.1)	1 (0.1)
Staphylococcal infections	1 (0.1)	1 (0.1)
Staphylococcal sepsis	1 (0.1)	1 (0.1)
Urinary tract infections	1 (0.1)	1 (0.1)
Pyelonephritis	1 (0.1)	1 (0.1)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Participants are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may report two or more different adverse events within the higher level category.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Source Dataset Creation: 29MAR2022 (09:21) Table Generation: 03MAY2022 (08:53)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adae_aesi_1
Table AEP.14.3.1.3.1 is for Pfizer internal use.

2.1.5.1.4. 日本人集団

PCPAA，PCPAAV，OYEP および AEP のいずれの併合コホートでも日本人に重篤な感染症は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.3.1.j，PCPAAV.14.3.1.3.1.j，OYEP.14.3.1.3.1.j，AEP.14.3.1.3.1.j）。

2.1.5.1.5. 重篤な感染症：イベント発現前のリンパ球絶対数別の解析，ならびに内因性および外因性要因別の解析

イベント発現前のリンパ球絶対数別の重篤な感染症の解析

JAK および TEC 阻害に関連する免疫調節薬はリンパ球数に影響を及ぼす可能性があることから[12,13]，リンパ球絶対数と重篤な感染症の潜在的な関連性を評価するために解析を実施した。

重篤な感染症を発現した治験参加者のうち，ベースライン時または重篤な感染症の発現前にリンパ球絶対数が LLN 未満であった治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.7.2，AEP 14.3.1.7.7）。

内因性および外因性要因別の重篤な感染症の解析

AEP では，重篤な感染症の発現例は少なかった（リトレシチニブ全用量群で 14 例）（Table 33）。重篤な感染症は，概して曝露期間が長い部分集団に多く認められた。各部分集団の発現率の 95% CI は大きく重なり，他の部分集団から大きく外れた部分集団はなかった。

2.1.5.1.6. 重篤な感染症の簡潔な叙述

個々の事象の詳細は，M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.3.1，B7981015 試験総括報告書 14.3.3 項および B7981032 試験中間報告書 14.3.3 項に示した。

- B7981015/10391004（200/50 mg 群）：本治験参加者は，第 50 日に敗血症（重度，関連あり，回復）および蓄膿（重度，関連あり，回復）を発現した。
- B7981015/10501014（200/50 mg 群）：本治験参加者は，第 173 日に虫垂炎（中等度，関連なし，回復，治験薬投与の一時中止）を発現した。
- B7981032/10273002（200/50 mg 群）：本治験参加者は，第 556 日に COVID-19（重度，関連なし，軽快，治験薬投与の中止）を発現した。
- B7981032/10273008（200/50 mg 群）：本治験参加者は，第 65 日に外陰部膿瘍（軽度，関連なし，回復，治験薬投与の一時中止）を発現した。
- B7981032/10323008（200/50 mg 群）：本治験参加者は，第 220 日に COVID-19 肺炎（重度，関連なし，回復，治験薬投与の中止），第 227 日に敗血症性ショック（重度，関連なし，回復，治験薬投与の中止）を発現した。
- B7981015/11321004（200/30 mg 群）：本治験参加者は，第 240 日に虫垂炎（重度，関連なし，回復，治験薬投与の一時中止）を発現した。
- B7981032/10422006（50 mg 群）：本治験参加者は，第 569 日に虫垂炎（重度，関連なし，回復，用量変更なし）を発現した。

- B7981032/10062008（50 mg 群）：本治験参加者は，第 704 日に虫垂炎（中等度，関連なし，軽快，治験薬投与の一時中止）を発現した。

- B7981032/10312003（50 mg 群）：本治験参加者は，第 493 日に虫垂炎（重度，関連なし，回復，治験薬投与の一時中止）を発現した。

- B7981032/10512003（50 mg 群）：本治験参加者は，第 936 日にブドウ球菌性敗血症（重度，関連なし，回復，治験薬投与の中止）を発現した。

- B7981032/10232001（50 mg 群）：本治験参加者は，第 502 日に腎盂腎炎（重度，関連あり，回復，治験薬投与の中止）を発現した。

- B7981032/10332004（50 mg 群）：本治験参加者は，第 669 日に COVID-19 による肺炎（重度，関連なし，回復，治験薬投与の中止）を発現した。

- B7981032/10452001（50 mg 群）：本治験参加者は，第 721 日に COVID-19（重度，関連なし，回復，治験薬投与の一時中止）を発現した。

- B7981015/11601004（30 mg 群）：本治験参加者は，第 56 日に憩室炎（中等度，関連なし，回復，治験薬投与の一時中止）を発現した。

2.1.5.2. 日和見感染

日和見感染は，細菌，ウイルス，真菌，マイコバクテリアまたは原性生物を病原とし，免疫機能が低下している患者では発症し易く，かつ慢性化および重症化し易い感染症である。日和見感染は，作用機序から JAK 阻害薬および BTK 阻害薬による治療と関連がある [12,14]。

日和見感染は独立した外部判定委員会で判定された。外部判定委員会による日和見感染の判定手順については，1.5 項および日和見感染外部判定委員会規定に示した。解析用に，日和見感染を 2 つのカテゴリー［日和見感染（結核を除く）および結核］に分類した。日和見感染に分類される帯状疱疹は，播種性帯状疱疹（7 つ以上の皮膚分節が罹患）または多神経分節性帯状疱疹（隣接していない，または 3 つ以上の隣接した皮膚分節が罹患）と定義した。注目すべき感染症の基準に該当する帯状疱疹（日和見感染ではないが隣接する 2 つの皮膚分節が罹患している斑状丘疹状皮疹または小水疱性皮疹）の要約は 2.1.5.3 項（帯状疱疹の項）に示した。

<u>要約</u>

- AEP では 2 例に日和見感染と判定された事象が発現した。いずれの事象も多神経分節性帯状疱疹であり，播種性帯状疱疹ではなかった。いずれも非重篤な事象であり，治験または投与の中止に至らなかったが，1 例で治験薬投与が一時中止された。いずれの事象も消失した。リトレシチニブ全用量群の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，0.09（0.01，0.30）であった。

PCPAA，PCPAAV，OYEP および AEP：

- PCPAA では，200/50 mg 群の 1 例（B7981037 試験 10201001）で第 30 日に水痘帯状疱疹ウイルス感染が発現し，日和見感染の基準に該当する多神経分節性帯状疱疹（軽度，関連なし，回復，用量変更なし）であると判定された（M5.3.5.3 SCS PCPAA.16.2.7.1.4，PCPAA.16.2.7.1.4.adj）。All 50 mg 群の発現例数（発現割合）および 100 人年あたりの発現

率（95% CI）は，1 例（0.3%）および 0.50（0.02，2.85）であった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.3）。本治験参加者は AEP の解析にも含まれた（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.3，AEP.16.2.7.1.4.adj）。

- PCPAAV では，PCPAA で日和見感染の基準に該当すると判定された事象を発現した治験参加者（B7981037 試験 10201001）以外に，50/50 mg 群の 1 例（B7981019 試験 10041001）で第 98 日に帯状疱疹が発現し，日和見感染の基準に該当する多神経分節性帯状疱疹（中等度，関連あり，回復，治験薬投与の一時中止）であると判定された（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.16.2.7.1.4，PCPAAV.16.2.7.1.4.adj）。50/50 mg 群の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，0.96（0.04，4.72）であった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.3）。本治験参加者は AEP の解析にも含まれた（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.3，AEP.16.2.7.1.4.adj）。

- OYEP では，日和見感染と判定された事象はなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.3）。

- AEP では，All 50 mg 群の 2 例［上述した PCPAA および PCPAAV の 2 例（B7981037 試験 10201001 および B7981019 試験 10041001）］で日和見感染の基準に該当すると判定された事象が認められ，いずれも非重篤な多神経分節性帯状疱疹であった。重症度は 1 例で軽度，1 例で中等度であった。1 例で治験薬投与が一時中止された。いずれの事象も消失した（M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.4，AEP.16.2.7.1.4.adj）。これらの事象の簡潔な叙述は 2.1.5.3.6 項に記述した。All 50 mg 群の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，0.10（0.01，0.35）であった（Table 31，M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.3）。

- 日和見感染と判定された事象が少なかったことから，用量反応性を評価することができなかった。

- 第 1 相試験では，日和見感染は報告されなかった（Appendix 1）。

- B7981005 試験（UC）の導入期では，リトレシチニブ 70 mg 群の 1 例およびプラセボ群の 1 例に帯状疱疹が発現し，日和見感染の基準に該当すると判定された。また，リトレシチニブ 200 mg 群の 1 例にリステリア性脳炎が発現し，日和見感染の基準に該当すると判定された。維持投与期では，リトレシチニブ 200/50 mg 群の 1 例でサイトメガロウイルス検査陽性および 70/50 mg 群の 2 例で帯状疱疹が発現し，日和見感染の基準に該当すると判定された。

2.1.5.2.1. 日本人集団

PCPAA，PCPAAV，OYEP および AEP のいずれの併合コホートでも日本人に日和見感染と判定された事象はなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.3.j，PCPAAV.14.3.1.5.3.j，OYEP.14.3.1.5.3.j，AEP.14.3.1.5.3.j）。

2.1.5.3. 帯状疱疹

帯状疱疹は JAK 阻害薬の使用との関連性が報告されている[12]。関節リウマチ患者では，帯状疱疹のリスクはアジア地域で，またステロイド剤の併用で最も高い[15,16]。本項では，日和見感染と判定されたか否かに関わらず，CMQ（Appendix 3.1）で特定されたすべての帯状疱疹について記述した。

要約

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

- 50/50 mg 群の帯状疱疹の発現割合（発現例数）は，PCPAA で 1.5%（2 例），PCPAAV で 1.5%（3 例）であった。プラセボ群では，PCPAA では認められなかったが，PCPAAV の 1 例（0.4%）に帯状疱疹が発現した。

- OYEP の帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，All 30 mg 群［0.88（0.15，2.92）］と比較して All 50 mg 群［2.61（1.06，5.44）］で高かった。

- AEP では，帯状疱疹の発現割合（発現例数）は，All 50 mg 群で 1.4%（21 例）およびリトレシチニブ全用量群で 1.4%（23 例）であった。日和見感染と判定された多神経分節性帯状疱疹は 2 例に発現した。

- All 50 mg 群の帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，プラセボ対照期の併合コホート（PCPAA および PCPAAV）および OYEP と比較して，AEP で低く，より長期的な投与に伴う帯状疱疹の発現リスクの上昇は示唆されなかった。各併合コホートでの発現割合（発現例数）および 100 人年あたりの発現率（95% CI）を以下に示した。

  - PCPAA：0.9%（3 例），1.85（0.46，5.15）

  - PCPAAV：1.1%（6 例），2.27（0.90，4.89）

  - OYEP：2.3%（6 例），2.61（1.06，5.44）

  - AEP：1.4%（21 例），1.17（0.74，1.76）

- AEP の All 50 mg 群での帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，B7981051 試験（米国）の TS AA サブコホートよりも高く，B7981049 試験（デンマーク）の TS AA サブコホートと同様であった［AEP の All 50 mg 群の 1.17（0.74，1.76）に対して B7981051 試験では 0.55（0.42，0.73）および B7981049 試験では 1.14（0.99，1.3）］。

- いずれの併合コホートでも，重篤な帯状疱疹および内臓が関与する帯状疱疹はなかった。帯状疱疹はリトレシチニブの投与を中止せずにおおむね消失または軽快した。AEP では帯状疱疹により治験または投与を中止した治験参加者は 1 例（0.1%）であった。

- AEP の All 50 mg 群では，帯状疱疹の発現までの期間の中央値は 36.7 日，帯状疱疹の消失までの期間の中央値は 17.5 日であった。

- 帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，ベースライン時の年齢が 65 歳以上で高かった［8.23（2.09，22.41），5.1.1.3 項］。

- 第 1 相 B7981001 試験でのリトレシチニブ 400 mg 1 日 1 回の反復投与期では，1 例が重篤な水痘を発現し，1 例が帯状疱疹により治験または投与を中止した（Appendix 1）。

2.1.5.3.1. 第 24 週時までの安全性

2.1.5.3.1.1. PCPAA

リトレシチニブ群での帯状疱疹の発現割合は 1.5%以下であった（50/50 mg 群 1.5%，All 50 mg 群 0.9%，All 30 mg 群 0.8%）。プラセボ群では帯状疱疹は報告されなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.3.2）。

帯状疱疹はいずれも軽度または中等度，かつ非重篤であり，消失した。All 30 mg 群の 1 例に投与の一時中止に至った帯状疱疹が発現した（M5.3.5.3 SCS PCPAA.16.2.7.1.3.2, PCPAA.14.3.1.2.5.1）。

200 mg の導入投与により帯状疱疹の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）が高くなることはなかったが，10 mg 群［0.00（0.00，10.69）］およびプラセボ群［0.00（0.00, 3.98）］と比較して，200/50 mg 群［0.50（0.02，4.62）］，50/50 mg 群［3.42（0.56, 11.30）］，All 50 mg 群［1.85（0.46，5.15）］および All 30 mg 群［1.72（0.28，5.67）］で発現率は高かった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.2.1，PCPAA.14.3.1.5.2.1.1）。

- PCPAA サブコホート（B7981015 試験）では，帯状疱疹の発現に PCPAA と同様の傾向が認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.2.1.1）。

- 200/50 mg 群の 1 例に日和見感染の基準に該当すると判定された水痘帯状疱疹ウイルス感染（多神経分節性帯状疱疹）が発現した（2.1.5.3.6 項）。

2.1.5.3.1.2. PCPAAV

PCPAAV の帯状疱疹の発現割合は，50/50 mg 群（1.5%），200/50 mg 群（1.1%）および All 50 mg 群（1.1%）で同様であった。これらの投与群での発現割合は，All 30 mg 群（0.6%），10 mg 群（0.0%）およびプラセボ群（0.4%）と比較して高かった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.3.2）。

- PCPAA で認められた日和見感染と判定された帯状疱疹以外に，PCPAAV の 50/50 mg 群の 1 例に新たに日和見感染と判定された帯状疱疹（多神経分節性帯状疱疹）が発現した（2.1.5.3.6 項）。

- PCPAAV の All 50 mg 群の帯状疱疹の発現割合（1.1%）は，PCPAA の All 50 mg 群（0.9%）と同様であった。

- リトレシチニブの用量の増加または導入投与により帯状疱疹の発現が増えることはなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.2.1）。

帯状疱疹はいずれも軽度または中等度，かつ非重篤であり，消失した。2 例（50/50 mg 群および All 30 mg 群の各 1 例）が帯状疱疹により治験薬の投与を一時中止した（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.16.2.7.1.3.2，PCPAAV.14.3.1.2.5.1）。

PCPAAV のサブコホート（B7981015 試験+ B7981019 試験）では，各投与群の帯状疱疹の発現に PCPAAV と同様の傾向が認められ，リトレシチニブの用量の増加に伴い帯状疱疹の発現が増えることはなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.2.1.1）。

2.1.5.3.2. 第 48 週時までの安全性：OYEP

帯状疱疹の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，All 30 mg 群［0.8%および 0.88（0.15，2.92）］および 10 mg 群［0.0%および 0（0.00，5.42）］と比較して All 50 mg 群［2.3%および 2.61（1.06，5.44）］で高く，リトレシチニブの用量の増加に伴い上昇した（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.2.1）。日和見感染と判定された帯状疱疹は認められなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.3）。

- All 50 mg 群の 6 例（2.3%）および All 30 mg 群の 2 例（0.8%）に帯状疱疹が発現した。いずれの事象も軽度または中等度，かつ非重篤であり，消失または軽快した（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.3.2，OYEP.16.2.7.1.3.2）。

- 帯状疱疹を発現した All 50 mg 群の 2 例（0.8%）および All 30 mg 群の 1 例（0.4%），ならびに水痘帯状疱疹ウイルス感染を発現した All 50 mg 群の 1 例（0.4%）は治験薬の投与を一時中止した（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.5.1）。

- OYEP の All 50 mg 群での 100 人年あたりの発現率（95% CI）は 2.61（1.06，5.44）であり，PCPAA および PCPAAV の All 50 mg 群［それぞれ 1.86（0.47，5.14）および 2.27（0.90，4.88）］と比較して高かった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.2.1，PCPAAV.14.3.1.5.2.1，OYEP.14.3.1.5.2.1）。

帯状疱疹の発現までの期間

All 30 mg 群および All 50 mg 群で帯状疱疹を発現した治験参加者は少なく，10 mg 群では帯状疱疹を発現した治験参加者はおらず，帯状疱疹発現までの期間の解析は実施できなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.6.2）。

2.1.5.3.3. 長期的な安全性：AEP

帯状疱疹の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，All 50 mg 群で 1.4%および 1.17（0.74，1.76）であり，リトレシチニブ全用量群［1.4%および 1.05（0.68，1.56）］と同様であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.2.1）。重篤な帯状疱疹は認められず，内臓が関与する事象も認められなかった。

All 50 mg 群での結果を以下に示した。

- 帯状疱疹は 21 例（1.4%）に発現した。いずれも軽度または中等度，かつ非重篤であり，消失または軽快した（Table 34，M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.3.2）。

- 帯状疱疹を発現した 6 例（0.4%）および水痘帯状疱疹ウイルス感染を発現した 1 例（0.1%）が治験薬の投与を一時中止した（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.5.1）。帯状疱疹を発現した 1 例（0.1%）が治験または投与を中止した（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.4.1）。

- 帯状疱疹発現までの期間の中央値は，All 50 mg 群で 36.7 日，リトレシチニブ全用量群で 37.2 日であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.9.1）。

- 帯状疱疹の消失までの期間の中央値は，All 50 mg 群およびリトレシチニブ全用量群ともに 17.5 日であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.10.1）。

- 日和見感染と判定された多神経分節性帯状疱疹が 2 例で認められた（2.1.5.2 項，M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.4.adj）。

治験または投与中止に至った帯状疱疹，ならびに日和見感染と判定された帯状疱疹の簡潔な叙述は 2.1.5.3.6 項に記述した。帯状疱疹の詳細は M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.3.2 に示した。

帯状疱疹の発現までの期間

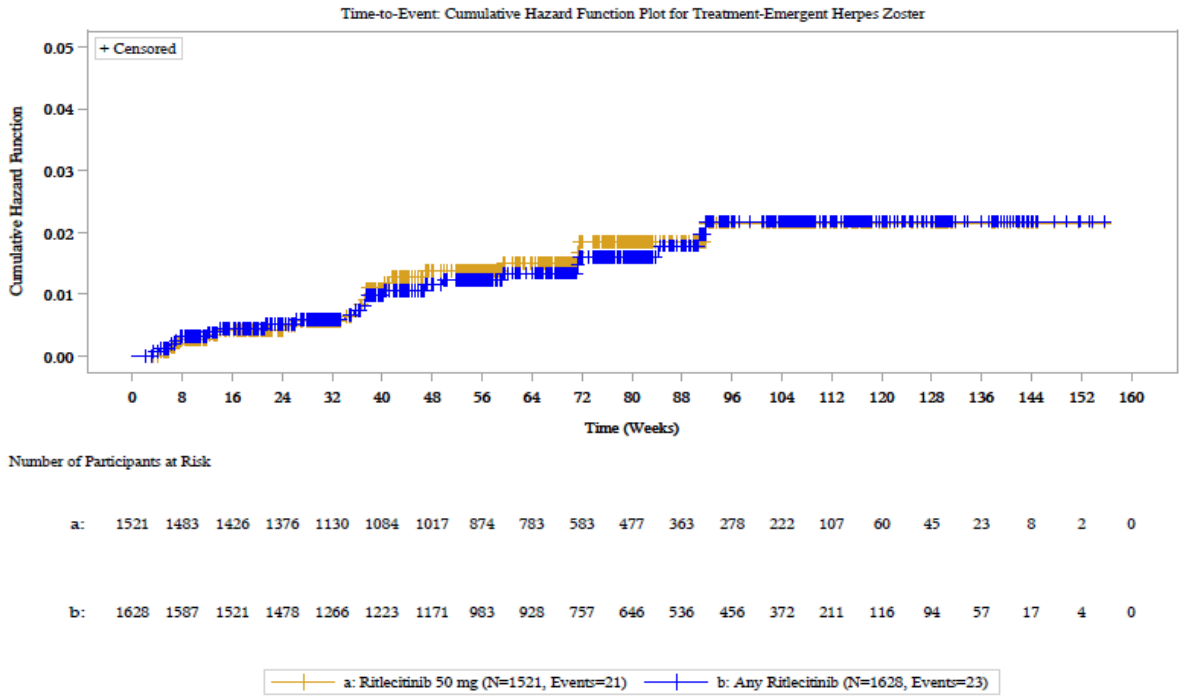
All 50 mg 群およびリトレシチニブ全用量群では，多くの帯状疱疹が第 48 週までに発現した。曝露期間が第 96 週を超えた治験参加者数は限られているが，第 96 週を超えてから新たに発現した帯状疱疹はなかった（Figure 5）。

Table 34. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Incidence of Treatment-Emergent Herpes Zoster (CMQ) by System Organ Class, High Level Term and Preferred Term All-Exposure Pool

Number of Participants Evaluable for AEs SYSTEM ORGAN CLASS, High Level Term, and Preferred Term	Ritlecitinib 50 mg (N=1521) n (%)	Any Ritlecitinib (N=1628) n (%)
Participants with events	21 (1.4)	23 (1.4)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	21 (1.4)	23 (1.4)
Herpes viral infections	21 (1.4)	23 (1.4)
Herpes zoster	18 (1.2)	20 (1.2)
Herpes zoster infection neurological	1 (0.1)	1 (0.1)
Varicella zoster virus infection	2 (0.1)	2 (0.1)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (0.1)	1 (0.1)
Sensory abnormalities NEC	1 (0.1)	1 (0.1)
Post herpetic neuralgia	1 (0.1)	1 (0.1)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Participants are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may report two or more different adverse events within the higher level category.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Source Dataset Creation: 29MAR2022 (09:21) Table Generation: 03MAY2022 (08:53)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adae_aesi_2
Table AEP.14.3.1.3.2 is for Pfizer internal use.

Figure 5. Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for Treatment-Emergent HZ - AEP



All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data up to the end of risk period. Risk period is defined as period from the first dose of ritlecitinib to the earliest of [last dose date + 35 days], [death date], or [data cutoff date].
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Source Dataset Creation: 29MAR2022 (09:24) Table Generation: 05APR2022 (11:49)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adae_km_hz_f1

Source: Figure AEP.14.3.1.6.2 for Pfizer internal use only

2.1.5.3.4. 日本人集団

PCPAA の日本人に帯状疱疹は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.3.2.j）。PCPAAV の日本人では，200/50 mg 群の 1 例に帯状疱疹が認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.3.2.j）。OYEP の日本人では，All 50 mg 群の 2 例に帯状疱疹が認められた（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.3.2.j）。AEP の日本人では，All 50 mg 群の 4 例に帯状疱疹が認められた（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.3.2.j）。AEP の All 50 mg 群の帯状疱疹の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，4.2%（4 例）および 2.83（0.90，6.90）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.2.1.j）。

2.1.5.3.5. 帯状疱疹：イベント発現前のリンパ球絶対数別の解析，ならびに内因性および外因性要因別の解析

本項では，すべての帯状疱疹のリンパ球絶対数別の解析結果，ならびに内因性および外因性要因別のリスクの要約を記述した。

<u>イベント発現前のリンパ球絶対数別の帯状疱疹の解析</u>

リンパ球絶対数減少と帯状疱疹の発現に関連性はなかった。

- 帯状疱疹を発現した治験参加者のうち，ベースライン時にリンパ球絶対数が LLN 未満であった治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.7.5）。

- 大部分の帯状疱疹は，帯状疱疹発現前のリンパ球絶対数が LLN 以上の治験参加者で発現した。帯状疱疹発現前のリンパ球絶対数の範囲が $0.8\times10^3/mm^3$ 以上 LLN 未満であった 1 例の治験参加者で，帯状疱疹（1 件）が発現した（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.7.10）。

内因性および外因性要因別の帯状疱疹の解析

AEP の All 50 mg 群での結果を以下に示した。

- 全体：100 人年あたりの発現率（95% CI）は，1.17（0.74，1.76）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.2.1）。帯状疱疹を発現した治験参加者が少なかったため（21 例），内因性および外因性要因別の 100 人年あたりの発現率の 95% CI の幅が広かった。

    - 年齢別：青少年で帯状疱疹は認められなかったが，組み入れ基準として，青少年は水痘ワクチン接種（2 回）の文書による記録またはスクリーニング時の血清学的検査による水痘帯状疱疹ウイルスへの曝露歴（水痘帯状疱疹ウイルスに対する IgG 抗体陽性）を確認する必要があったことに留意する必要がある。成人の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，年齢とともに高くなる傾向が認められた［18 歳以上 50 歳未満で 1.11（0.63，1.84），50 歳以上で 2.20（0.95，4.38），65 歳以上で 8.23（2.09，22.41）］（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.2.1.age）。

    - 性別：100 人年あたりの発現率（95% CI）は，女性で 1.52（0.91，2.40），男性で 0.60（0.18，1.46）］であり，95% CI が重なった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.2.1.sex）。

    - 人種別，地域別およびベースライン時の AA 重症度別の帯状疱疹の解析では，意味のある差は認められなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.2.1.aasev，AEP.14.3.1.5.2.1.race，AEP.14.3.1.5.2.1.region）。

2.1.5.3.6. 帯状疱疹の簡潔な叙述

日和見感染と判定された帯状疱疹，神経合併症を伴う帯状疱疹およびヘルペス後神経痛を発現した治験参加者，ならびに帯状疱疹により治験または投与を中止した治験参加者の簡潔な叙述を以下に記述した（B7981015 試験総括報告書 14.3.3 項，B7981037 試験総括報告書 14.3.3 項，B7981019 試験総括報告書 14.3.3 項，B7981032 試験中間報告書 14.3.3 項）。

- B7981019/10041001（All 50 mg 群）：本治験参加者（30 歳代の男性）は，第 98 日に**帯状疱疹**（中等度，関連あり，回復，治験薬投与の一時中止）を発現した。本事象は外部の日和見感染判定委員会で評価され，日和見感染の基準に該当する多神経分節性帯状疱疹（隣接していない，または 3 つ以上の隣接した皮膚分節が罹患）であると判定された。

- B7981037/10201001（All 50 mg 群）：本治験参加者（30 歳代の女性）は，第 30 日に**水痘帯状疱疹ウイルス感染**（軽度，関連なし，回復，用量変更なし）を発現した。本事象は外部の日和見感染判定委員会で評価され，日和見感染の基準に該当する多神経分節性帯状疱疹（隣接していない，または 3 つ以上の隣接した皮膚分節が罹患）であると判定された。

- B7981019/10671003（All 50 mg 群）：本治験参加者（30 歳代の女性）は，第 347 日に**神経合併症を伴う帯状疱疹**［三叉神経の第 2 枝（非重篤，軽度，関連あり，回復）］を発現した。

本治験参加者は本事象発現前の第 344 日に治験薬の投与を完了していた。本事象の治療薬として，prednisone，paracetamol および valacyclovir が経口投与された。

- B7981032/11383004（All 50 mg 群）：本治験参加者（20 歳代の女性）は，第 499 日に**帯状疱疹**（非重篤，中等度，関連あり，回復，用量変更なし）を発現した。治験薬投与の一時中止はなく，第 505 日に本事象は消失した。第 506 日に**ヘルペス後神経痛**（非重篤，軽度，関連あり，回復，用量変更なし）が発現し，第 638 日に消失した。

- B7981032/10772004（All 50 mg 群）：本治験参加者（70 歳代の女性）は，第 172 日に**帯状疱疹**（中等度，関連あり，軽快，治験薬投与の中止）を発現した。本治験参加者は，第 173 日に治験薬を最終投与され，第 204 日に治験を中止した。

2.1.5.3.7. PMAR：帯状疱疹に関するリトレシチニブの曝露-反応関係

帯状疱疹に関するリトレシチニブの曝露-反応関係を以下に要約した（M2.7.2.3.4.3.2）。

- 帯状疱疹の平均発現頻度に対する時間加重 C_{av} の影響についてモデルで推定した傾きは統計的に有意ではなかった（推定値の 95% CI が 0 を含む）。このため，リトレシチニブの全身曝露と帯状疱疹の発現頻度に関連性がないことが示唆された。

- 年齢（34 歳を基準とした連続的な関連性）が，帯状疱疹のベースライン発現頻度に統計的に有意な影響を及ぼす共変量として特定された。

共変量解析のより詳細な説明は M5.3.3.5.8 PMAR-EQDD-B798d-DP4-1306-Amendment-1 5.6 項に記載した。

2.1.5.4. 単純ヘルペス

本項では，CMQ（Appendix 3.2）で特定されたすべての単純ヘルペスについて記述した。単純ヘルペスの感染と JAK 阻害薬の使用との関連性が報告されている[17]。

要約

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

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

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

- 各安全性の併合コホートでの All 50 mg 群の単純ヘルペスの発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）を以下に示した。

  - PCPAA：0.9%，1.85（0.46，5.15）

  - PCPAAV：1.7%，3.25（1.57，6.13）

- OYEP：1.1%，1.30（0.33，3.55）
- AEP：2.1%，1.72（1.19，2.41）

- AEP の All 50 mg 群の単純ヘルペスの 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，B7981051 試験（米国）の TS AA サブコホートよりも高かったが［AEP の All 50 mg 群の 1.72（1.19，2.41）に対して B7981051 試験では 1.29（1.08，1.55）］，95% CI は重なっていた。
- 重篤または重度の単純ヘルペスは認められず，投与の中止または一時中止に至った単純ヘルペスもなかった。
- 陰部ヘルペスは認められなかった。
- 内因性および外因性要因別の解析では，単純ヘルペスの発現に意味のある差は認められなかった。
- 日和見感染と判定された単純ヘルペスは認められなかった。
- AEP の All 50 mg 群では，単純ヘルペスの発現までの期間の中央値は 29.1 週，単純ヘルペスの消失までの期間の中央値は 8 日であった。

2.1.5.4.1. 日本人集団

PCPAA の日本人では，50/50 mg 群（All 50 mg 群）の 1 例に単純ヘルペスが認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.3.3.j）。PCPAAV の日本人では，PCPAA で認められた単純ヘルペス以外に，新たに 200/50 mg 群の 1 例に単純ヘルペスが発現した（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.3.3.j）。OYEP の日本人では新たに認められた単純ヘルペスはなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.3.3.j）。PCPAA および PCPAAV で認められた単純ヘルペス以外に，AEP の日本人では All 50 mg 群の 1 例に新たに単純ヘルペスが発現した。AEP の All 50 mg 群の単純ヘルペスの発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，3.1%（3 例）および 2.05（0.52，5.68）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.3.3.j，M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.2.1.j）。

2.1.5.5. 結核

要約

- PCPAA，PCPAAV，OYEP および AEP のいずれの併合コホートでも，活動性結核は認められなかった。
- 報告された潜伏結核および結核菌検査陽性関連事象は，日和見感染判定委員会により活動性結核の基準に該当しないと判定された（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.3.4，PCPAAV.14.3.1.3.4，OYEP.14.3.1.3.4，AEP.14.3.1.3.4）。

AEP での結核関連事象［CMQ を用いて特定（Appendix 3.3）］の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，All 50 mg 群［1.6%および 1.31（0.86，1.94）］とリトレシチニブ全用量群［1.6%および 1.18（0.78，1.71）］で同様であった（5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.2.1，AEP.14.3.1.3.4）。これらの結核関連事象は，潜伏結核に関連する事象または結核菌検査陽性として報告された事象であった。活動性結核はいずれの治験参加者にも報告されなかった。結核に対する適切な治療を受けた治験参加者を除き，年 1 回の再検査が治験実施計画書により必須

であった。結核菌検査が陽性であった治験参加者については，専門家による潜伏結核または活動性結核であるかの確認を受けた。潜伏結核と診断された場合は，治験依頼者による治療計画の承認を要するまで治験薬の投与を一時中止した。活動性結核と診断された場合は，治験薬の投与を中止した。

- All 50 mg 群では，10 例（0.7%）に潜伏結核が，13 例に結核菌検査陽性（潜伏結核および活動性結核のいずれも否定された，または診断がつかなかった）が認められた。

- 日和見感染と判定された結核はなかった。

- 5 例で認められた潜伏結核（2 例），インターフェロンγ応答測定陽性（2 例）またはインターフェロンγ応答測定（1 例）は回復しなかった［結核菌検査陽性（1 件）は転帰不明］（M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.3.4）。

- 1 例（0.1%）がインターフェロンγ応答測定により治験または投与を中止した。8 例（0.5%）がインターフェロンγ応答測定陽性により，2 例（0.1%）が結核菌群検査陽性により投与を一時中止した（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.4.1，AEP.14.3.1.2.5.1）。

同様に，リトレシチニブ全用量群でも 11 例（0.7%）に潜伏結核が，14 例（1.0%）に結核菌検査陽性（潜伏結核および活動性結核のいずれも否定された，または診断がつかなかった）が認められた。

結核の詳細は M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.3.4 に示した。

2.1.5.5.1. 日本人集団

PCPAA，PCPAAV，OYEP および AEP のいずれの併合コホートでも日本人に結核関連事象は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.3.4.j，PCPAAV.14.3.1.3.4.j，OYEP.14.3.1.3.4.j，AEP.14.3.1.3.4.j）。

2.1.5.6. PMAR：リトレシチニブへの曝露と感染症の関連性

リトレシチニブ曝露-反応解析の方法，結果およびデータのより詳細な説明は M5.3.3.5.8 PMAR-EQDD-B798d-DP4-1306-Amendment-1 および M2.7.2.3.4.3.1 に記載した。

感染症に関連する有害事象のうち，中等度の感染症，重度の感染症，または治験もしくは投与中止に至った感染症を示した。各分類に使用した MedDRA 基本語を M5.3.3.5.8 PMAR-EQDD-B798d-DP4-1306-Amendment-1 Table 2 に示した。

感染症（中等度の感染症，重度の感染症，または投与中止に至った感染症）に関するリトレシチニブ曝露-反応関係の要約を以下に示した。

- 感染症事象の平均発現頻度に対する時間加重 C_{av} の影響についてモデルで推定した傾きは統計的に有意であった（推定値の 95% CI が 0 を含まない）。

- 検討した用量の範囲において，リトレシチニブの濃度が約 10 倍上昇すると［C_{av} の幾何平均値 27 ng/mL（30 mg QD）対 257 ng/mL（200 mg QD）］，100 人年あたりの感染症の平均発現頻度が約 3 倍に上昇する（11.0 対 33.2）ことが推定された。

- リトレシチニブ 30 mg QD および 50 mg QD 長期投与での感染症の 100 人年あたりの発現頻度（95% CI）は，それぞれ 11.0（9.61，12.7）および 13.5（11.9，15.4）であった。

- リトレシチニブを 1 年間投与したときの 100 人年あたりの感染症の発現頻度（95% CI）は，200/50 mg 群で 14.9（13.1，16.9），50 mg 群で 13.5（11.9，15.3）であった。

2.1.5.7. 悪性腫瘍

免疫調節機序を有する薬剤では免疫監視機構が低下する可能性があるため，悪性腫瘍は免疫調節機序を有する薬剤の注目すべき事象である。JAK 阻害薬および他の免疫調節薬の影響を受ける可能性のあるサイトカインまたは細胞型（NK 細胞など）の作用により免疫システムは腫瘍抑制機能として働くと考えられている[12]。極端に免疫が抑制されている患者（HIV 感染または腎移植患者）が罹患している腫瘍を分析した結果，ウイルスまたは細菌による感染症に関連する腫瘍が過剰に発現しているが，年齢をマッチさせた対照群と比較した上皮癌（卵巣癌および前立腺癌など）の発現頻度に上昇は認められない[18]。

悪性腫瘍は，各分野の専門家で構成され，盲検下で判定を行う外部判定委員会で判定された。さらに，中央検査病理学者を含む組織病理評価委員会が生検を再評価して，悪性腫瘍の可能性について評価した。非黒色腫皮膚癌は他の悪性腫瘍と自然経過が異なるため，非黒色腫皮膚癌の発現率は他の悪性腫瘍とは別に考察した。

要約

AEP での結果を以下に示した。

- リトレシチニブの臨床開発プログラムでは，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）と判定された事象は All 50 mg 群の 7 例に認められ，これら以外にリトレシチニブ全用量群で新たに認められた悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）はなかった。All 50 mg 群の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，0.5%および 0.37（0.16，0.75）であった。

- 悪性黒色腫と判定された事象（1 件）が投与終了後 35 日目（有害事象の報告期間後）に重篤な有害事象として報告された。本事象を重篤な有害事象の要約および一覧に含めた。

- 最も多く認められた悪性腫瘍は乳癌（女性 4 例）であった。All 50 mg 群の女性での発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，0.4%および 0.36（0.11，0.88）であった。

- 非黒色腫皮膚癌と判定された事象は 5 例（0.3%）に認められ，いずれも All 50 mg 群での発現であった。All 50 mg 群の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は 0.26（0.09，0.59）であった。非黒色腫皮膚癌と判定された事象の内訳は，基底細胞癌が 3 例（0.2%），扁平上皮癌およびボーエン病が各 1 例（0.1%）であった。これ以外に，リトレシチニブ全用量群で新たに非黒色腫皮膚癌と判定された事象はなかった。

- 悪性腫瘍と判定された事象はいずれもリトレシチニブ 50 mg 以上を投与された治験参加者で認められた。

- AEP の All 50 mg 群での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）と判定された事象の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，B7981051 試験（米国）の TS AA サブコホートおよび B7981049 試験（デンマーク）の TS AA サブコホートよりも低かった［AEP の All 50 mg 群

の 0.37（0.16，0.75）に対して B7981051 試験では 1.0（0.82，1.23）および B7981049 試験では 0.56（0.46，0.68）］。

第 1 相試験では，悪性腫瘍は報告されなかった（Appendix 1）。

悪性腫瘍のコンテキスト化については，2.1.8 項で記述した。

2.1.5.7.1. 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）

2.1.5.7.1.1. 第 24 週時までの安全性

2.1.5.7.1.1.1. PCPAA

200/50 mg 群の 1 例（0.5%）に乳腺浸潤性小葉癌の悪性腫瘍と判定された事象が認められた。本事象の簡潔な叙述は 2.1.5.7.2.1 項（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.4，PCPAA.16.2.7.1.5，PCPAA.16.2.7.1.5.adj）に記載した。

2.1.5.7.1.1.2. PCPAAV

PCPAA で認められた悪性腫瘍以外に，PCPAAV で新たに認められた悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）はなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.4）。

2.1.5.7.1.2. 第 48 週時までの安全性：OYEP

悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）は All 50 mg 群の 2 例（0.8%）に発現したが，All 30 mg 群および 10 mg 群では報告されなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.4）。

- 2 例に発現した悪性腫瘍はいずれも重篤な乳癌（基本語：乳腺浸潤性小葉癌および乳癌）であった。乳腺浸潤性小葉癌は PCPAA で認められた悪性腫瘍であり，OYEP では新たに乳癌が認められた。

- 内因性および外因性要因別の解析を実施するには，悪性腫瘍の発現件数が十分ではなかった。

乳腺浸潤性小葉癌および乳癌の簡潔な叙述は 2.1.5.7.2.1 項に記載した。

これらの事象の詳細は M5.3.5.3 SCS OYEP.16.2.7.1.5.adj に示した。

2.1.5.7.1.3. 長期的な安全性：AEP

リトレシチニブの臨床開発プログラムでは，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）と判定された事象は 7 例に認められた。AEP での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）と判定された事象の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，All 50 mg 群で 0.5%および 0.37（0.16，0.75），リトレシチニブ全用量群で 0.4%および 0.32（0.14，0.63）であった（Table 35，Table 36）。

- 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）と判定された事象は，乳腺浸潤性小葉癌（1 例），乳癌（3 例），精巣癌（1 例）および甲状腺乳頭癌（1 例）であった。これらの事象に加えて，投与終了後 35 日目（有害事象の報告期間後）に悪性黒色腫と判定された事象が報告された。

リトレシチニブの開発プログラムで認められた悪性腫瘍は，一般集団でよく認められる悪性腫瘍であり，免疫抑制療法を受けている患者でリスクが高いと考えられている，感染症と関連する典型的な悪性腫瘍（リンパ腫，肝臓がん，胃がんなど）ではなかった[19,20]。

悪性腫瘍の詳細は M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.5.adj に示した。悪性腫瘍リスクのコンテキスト化については，2.1.8.1.2 項で記述した。

2.1.5.7.2. 乳癌

リトレシチニブの開発プログラム

- トランスジェニックマウス（6 ヵ月）およびラット（2 年間）を用いたがん原性試験では，リトレシチニブ 50 mg QD の 29 回投与と同等の曝露量においても，乳房組織に対する影響は認められなかった（M2.4.4.8 Table 23，M2.4.4.4）。

- リトレシチニブの臨床開発プログラムでは，悪性腫瘍である乳癌と判定された事象が 4 例に認められた。AEP の All 50 mg 群の女性での年齢区分別の 100 人年あたりの発現率（95% CI）を以下に示した（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.14.sex，AEP.14.3.1.5.14.sex.age）。

  - 全年齢：0.36（0.11，0.88）
  - 18 歳以上：0.40（0.12，0.98）
  - 18 歳以上 50 歳未満：0.14（0.00，0.67）
  - 50 歳以上：1.32（0.33，3.67）
  - 65 歳以上：2.92（0.14，15.00）

- 乳癌は女性で最もよく発現する癌であり，全体でみても発現頻度が最も高い癌である。新生物の形成から測定可能な腫瘍に進行するまでの期間は長く，複雑で多くのプロセスが関与することが知られている。エストロゲン補充療法など，乳癌を誘発することが知られている薬剤に関する試験から，前治療に関連した新しい腫瘍が発現するまでに数年かかることが示されている[21]。

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

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

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

2.1.5.7.2.1. 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の簡潔な叙述

個々の事象の詳細は，M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.5.adj，B7981015 試験総括報告書 14.3.3 項および B7981032 試験中間報告書 14.3.3 項に示した。

- B7981015/10301010（200/50 mg 群）：本治験参加者（40 歳代の女性）は，第 68 日に重篤な乳腺浸潤性小葉癌を発現した。本事象は重度であり，治験責任医師および治験依頼者により治験薬との関連はないと判断された。本治験参加者は治験を中止し，転帰は未回復であった。

- B7981015/11471004（50 mg 群）：本治験参加者（50 歳代の女性）は，第 195 日に重篤な乳癌を発現した。本事象は中等度であり，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたが，治験依頼者により治験薬との関連はないと判断された。本治験参加者は治験を中止し，転帰は回復（B7981015 試験総括報告書 14.3.3 項）であった。

- B7981032/10822006（All 50 mg 群）：本治験参加者（60 歳代の女性）は，第 299 日に重篤な乳癌を発現した。本事象は重度であり，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。本治験参加者は治験を中止し，転帰は軽快であった。

- B7981032/11633001（All 50 mg 群）：本治験参加者（60 歳代の女性）は，第 90 日に重篤な乳癌（紡錘細胞癌）を発現した。本事象は重度であり，治験責任医師により治験薬との関連はないと判断された。本治験参加者は治験を中止し，転帰は死亡であった。

- B7981032/11513007（All 50 mg 群）：本治験参加者（20 歳代の男性）は，第 116 日に重篤な甲状腺乳頭癌を発現した。本事象は重度であり，治験責任医師により治験薬との関連はないと判断された。本治験参加者は治験薬の投与を中止し，同意を撤回して治験を中止した。治験中止時の転帰は未回復であった。本事象（甲状腺乳頭癌）は，悪性腫瘍判定委員会により甲状腺癌の基準に該当すると判定された。

- B7981032/11103016（All 50 mg 群）：本治験参加者（20 歳代の男性）は，第 217 日に重篤な精巣癌を発現した。本事象は重度であり，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。本治験参加者は治験を中止し，転帰は回復であった。

- B7981032/10772001（B7981015/10171001）（All 50 mg 群）：本治験参加者（50 歳代の女性）は，B7981032 試験の第 314 日に悪性黒色腫と診断された。本事象発現前の直近の治験薬投与日は第 267 日であった。本事象は中等度であり，治験責任医師および治験依頼者により治験薬と関連すると判断された。本治験参加者は第 432 日に B7981032 試験を中止した。データベースロック時点で本事象は継続していた。本事象は，悪性腫瘍判定委員会により皮膚黒色腫の基準に該当すると判定された。

2.1.5.7.3. 非黒色腫皮膚癌

PCPAA および OYEP では，基底細胞癌および扁平上皮癌を含む非黒色腫皮膚癌は報告されなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.4，OYEP.14.3.1.5.4）。

PCPAAV では，非黒色腫皮膚癌が 2 例に認められた［200/50 mg 群 1 例（0.4%）の扁平上皮癌に加えて All 50 mg 群で新たに 1 例に基底細胞癌が認められ，合計で 2 例（0.4%）に発現した］。いずれの事象も尋常性白斑の治験参加者で発現し，軽度または中等度であり，治験薬と関連なしと判断された。両治験参加者は回復した（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.4, PCPAAV.16.2.7.1.5）。

AEP では，非黒色腫皮膚癌が All 50 mg 群の 5 例（0.3%）に発現した。100 人年あたりの発現率（95% CI）は 0.26（0.09，0.59）であった（Table 36）。内訳は基底細胞癌［3 例（0.2%）］，扁平上皮癌［1 例（0.1%）］およびボーエン病［1 例（0.1%）］であった。基底細胞癌の 1 件は重篤な有害事象（重度）として報告され，投与の一時中止に至ったが，治験参加者は回復した。非黒色腫皮膚癌の簡潔な叙述を 2.1.5.7.3.1 項に記載した。

AEP の All 50 mg 群では，基底細胞癌/扁平上皮癌が All 50mg 群の 5 例（0.3%）に発現した（Table 37）。基底細胞癌および扁平上皮癌の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，それぞれ 0.16（0.03，0.45）および 0.06（0.00，0.29）であり，B7981051 試験（米国）および B7981049 試験（デンマーク）と比較して，低いまたは同様であった（2.1.8 項）。基底細胞癌と扁平上皮癌の発現率の比率は 3：2 であった。この比率は，一般集団で予測される範囲内であり，免疫抑制療法を受けている集団で予測される比率とは異なるものであった[22]。

Table 35. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies All-Exposure Pool Parameter: Malignancies (excluding non-melanoma skin cancer [NMSC])

	Ritlecitinib 50 mg	Any Ritlecitinib
N	1521	1628
Number of Participants with Event, n (%)	7 (0.5)	7 (0.4)
Total Drug Exposure (PY)	1879.95	2211.55
Incidence Rates (95% CI) [a]	0.37 (0.16, 0.75)	0.32 (0.14, 0.63)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data up to the end of risk period.Risk period is defined as period from the first dose of ritlecitinib to the earliest of [last dose date + 35 days], [death date], or [data cutoff date].
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for participants with events, and up to the end of risk period for participants without events.
n: Number of participants with the event.
a. Study-size adjusted results per 100 PY and mid-p gamma intervals.
Includes one participant with malignant melanoma with suspected causal relationship to study treatment, reported after the reporting period (35 days post last dose).
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae1 Source Dataset Creation: 27APR2022 (19:30) Table Generation: 30APR2022 (19:44)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adae_ird_hr_malig
Table AEP.14.3.1.5.4 is for Pfizer internal use.

Table 36. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies All-Exposure Pool Parameter: NMSC

	Ritlecitinib 50 mg	Any Ritlecitinib
N	1521	1628
Number of Participants with Event, n (%)	5 (0.3)	5 (0.3)
Total Drug Exposure (PY)	1878.48	2210.08
Incidence Rates (95% CI) [a]	0.26 (0.09, 0.59)	0.23 (0.07, 0.50)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data up to the end of risk period.Risk period is defined as period from the first dose of ritlecitinib to the earliest of [last dose date + 35 days], [death date], or [data cutoff date].
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for participants with events, and up to the end of risk period for participants without events.
n: Number of participants with the event.
a. Study-size adjusted results per 100 PY and mid-p gamma intervals.
Includes one participant with malignant melanoma with suspected causal relationship to study treatment, reported after the reporting period (35 days post last dose).
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae1 Source Dataset Creation: 27APR2022 (19:30) Table Generation: 30APR2022 (19:44)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adae_ird_hr_malig
Table AEP.14.3.1.5.4 is for Pfizer internal use.

Table 37. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies All-Exposure Pool Parameter: BCC/SCC

	Ritlecitinib 50 mg	Any Ritlecitinib
N	1521	1628
Number of Participants with Event, n (%)	5 (0.3)	5 (0.3)
Total Drug Exposure (PY)	1878.48	2210.08
Incidence Rates (95% CI) [a]	0.26 (0.09, 0.59)	0.23 (0.07, 0.50)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data up to the end of risk period.Risk period is defined as period from the first dose of ritlecitinib to the earliest of [last dose date + 35 days], [death date], or [data cutoff date].
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for participants with events, and up to the end of risk period for participants without events.
n: Number of participants with the event.
a. Study-size adjusted results per 100 PY and mid-p gamma intervals.
Includes one participant with malignant melanoma with suspected causal relationship to study treatment, reported after the reporting period (35 days post last dose).
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae1 Source Dataset Creation: 27APR2022 (19:30) Table Generation: 30APR2022 (19:44)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adae_ird_hr_malig
Table AEP.14.3.1.5.4 is for Pfizer internal use.

2.1.5.7.3.1. 非黒色腫皮膚癌の簡潔な叙述

個々の事象の詳細は，M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.5.adj，B7981019 試験総括報告書 14.3.3 項および B7981032 試験中間報告書 14.3.3 項に示した。

- B7981032/10233008（200/50 mg 群）：本治験参加者（60 歳代の女性）は，第 503 日に基底細胞癌を発現した。本事象に対する治験薬の用量変更はなかった。本事象は中等度であった。転帰は第 516 日に回復であった。

- B7981019/10731001（100/50 mg 群）：本治験参加者（50 歳代の女性）は，第 106 日に基底細胞癌を発現した。本事象は中等度であり，治験責任医師により治験薬との関連はなく，日射によるためと判断された。転帰は回復であった。

- B7981019/10411001（50 mg 群）：本治験参加者（60 歳代の男性）は，第 120 日に扁平上皮癌を発現した。本治験参加者には尋常性白斑の既往歴（1974 年から），ならびに有棘細胞癌の前駆症（2018 年に右脚）および扁平上皮癌（2019 年に左脚）を含む合併症があり，2019 年に左脚の扁平上皮癌に対して電気凝固術および焼灼術が実施された。本事象は軽度であり，治験責任医師により治験薬との関連はないと判断された。転帰は回復であった。

- B7981032/10182001（All 50 mg 群）：本治験参加者（70 歳代の男性）は，B7981032 試験の第 134 日に基底細胞癌を発現した。本治験参加者には皮膚癌（左手の非黒色腫皮膚癌，2018～2019 年）およびボーエン病（頭皮の上皮内扁平上皮癌，2018～2019 年）の既往歴があった。本事象は重篤かつ重度であり，投与の一時中止に至ったが，治験責任医師により治験薬との関連はないと判断された。転帰は回復であった。

- B7981032/10413006（All 50 mg 群）：本治験参加者（60 歳代の男性）は，第 645 日にボーエン病（頭皮の上皮内扁平上皮癌）を発現した。本事象に対する治験薬の用量変更はなかった。本事象は中等度であった。転帰は第 665 日に回復であった。

2.1.5.7.4. 日本人集団

PCPAA，PCPAAV，OYEP および AEP のいずれの併合コホートでも日本人に悪性腫瘍，基底細胞癌および扁平上皮癌を含む非黒色腫皮膚癌は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.4.j，PCPAAV.14.3.1.5.4.j，OYEP.14.3.1.5.4.j，AEP.14.3.1.5.4.j）。

2.1.5.8. 心血管関連事象

JAK 阻害薬による治療は，脂質パラメータ（TC，LDL-C および HDL-C を含む）の上昇と関連することが報告されている [17,23]。また心血管リスク因子を 1 つ以上有する 50 歳以上の RA 患者でトファシチニブの投与後に MACE が報告されている [11]。リトレシチニブの第 2/3 相臨床開発プログラムでは，心血管関連事象は盲検下で判定を行う外部判定委員会で判定された。MACE は，心血管死，非致死性の心筋梗塞または非致死性の脳卒中と定義した。

<u>要約</u>

- AEP のリトレシチニブ全用量群での発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，MACE と判定された事象で 0.2%（3 例）および 0.14（0.03，0.38），非致死性の MACE［心筋梗塞および虚血性脳卒中（各 1 例）］で 0.1%（2 例）および 0.09（0.01，0.30），MACE による死亡（心血管突然死）で 0.1%未満（1 例）および 0.05（0.00，0.23）であった。

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

- MACE 以外の心血管関連事象と判定された事象（経皮的冠動脈形成または経皮的冠インターベンション）は，心筋梗塞を発現した治験参加者に 1 件認められた。AEP の All 50 mg 群での MACE 以外の心血管関連事象と判定された事象の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，0.05（0.00，0.26）であった。

- AEP では肺塞栓症と判定された事象が 1 例に発現し，AEP の All 50 mg 群での 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，0.06（0.00，0.29）であった。DVT と判定された事象はなかった。

- CMQ を用いて特定された ATE は，AEP の All 50 mg 群で 2 例（0.1%）に認められた［急性心筋梗塞および網膜動脈閉塞（各 1 件）であり，MACE と判定された事象でもある］。AEP の All 50 mg 群の 100 人年あたりの ATE の発現率（95% CI）は，0.09（0.01，0.33）であった。

- 心血管関連事象と判定された事象および ATE はいずれも All 50 mg 群で認められた。

- UC 患者を対象とした B7981005 試験の 1 例で MACE と判定された事象（MACE による死亡：心筋梗塞）が認められた。

2.1.5.8.1. 心血管関連事象（VTE を除く）

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

PCPAA，PCPAAV および OYEP では，MACE（心血管死または非致死性事象）は報告されなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.5，PCPAAV.14.3.1.5.5，OYEP.14.3.1.5.5）。

AEP の All 50 mg 群では，重篤な有害事象のうち，MACE と判定された事象は 3 件であり［非致死性の心筋梗塞 1 例（基本語：急性心筋梗塞），非致死性の虚血性脳卒中 1 例（基本語：網膜動脈閉塞）および心血管突然死 1 例（基本語：急性呼吸不全および心肺停止）］，100 人年あたりの発現率（95% CI）は，0.15（0.03，0.43）であった（Table 41）。リトレシチニブ全用量群での 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，非致死性事象（2 例）で 0.09（0.01，0.30），心血管死（1 例）で 0.05（0.00，0.23）であった（Table 38，Table 39）。

MACE 以外の心血管関連事象と判定された事象は，1 例に 1 件［冠動脈血行再建（経皮的冠動脈形成または経皮的冠インターベンション）］発現した（Table 40）。本事象が認められた治験参加者は MACE［非致死性の心筋梗塞，B7981032/10183014（All 50 mg 群および 200/50 mg 群）］と判定された事象を発現した治験参加者であった。

UC 患者を対象とした B7981005 試験では，死亡に至った心筋梗塞が 1 件発現した。本事象の簡潔な叙述は 2.1.2 項に記載した。

MACE および MACE 以外の心血管関連事象の簡潔な叙述

個々の事象の詳細は，M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.6.adj および B7981032 試験中間報告書 14.3.3 項に示した。

- B7981032/10062009（All 50 mg 群）：本治験参加者（50 歳代の女性）は，第 234 日に**急性呼吸不全**および**心肺停止**（いずれも重篤）を発現し死亡した。これらの事象は MACE による死亡（Table 38）と判定された。これらの事象の簡潔な叙述は死亡の項（2.1.2 項）に記載した。

- B7981032/10183014（All 50 mg 群および 200/50 mg 群）：本治験参加者（50 歳代の男性）は，第 384 日に非致死性の MACE［重篤な**急性心筋梗塞**（重度，関連なし）］を発現した（Table 39）。第 385 日に本治験参加者に対して**経皮的冠動脈形成**または**経皮的冠インターベンション**が行われた。本治験参加者には，喫煙歴，ならびに高脂血症および糖尿病の既往歴があった。治験薬の投与は中止され，急性心筋梗塞により再開されることはなかった。第 384 日に発現した本事象［急性心筋梗塞（医師記載用語：下壁 ST 上昇型心筋梗塞）］は，外部の心血管関連事象判定委員会により心筋梗塞の基準に該当すると判定された。経皮的冠動脈形成または経皮的冠インターベンションの処置は MACE 以外の心血管関連事象と判定された。

- B7981032/10223010（All 50 mg 群および 200/50 mg 群）：本治験参加者（40 歳代の女性）は，第 442 日に非致死性の虚血性脳卒中の基準に該当すると判定された事象 2 件［基本語：**網膜動脈閉塞**（重篤，中等度，関連なし，後遺症を伴う回復）および**抗リン脂質抗体症候群**

（非重篤）］を発現した（Table 39）。本治験参加者には，先天性動脈異常（拍動性右頚動脈の先天異常），卵円孔開存および偏頭痛の既往歴があった。第 443 日に治験薬の投与は中止され，再開されることはなかった。第 445 日に本治験参加者は治験を中止した。

Table 38. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Cardiovascular Events All-Exposure Pool Parameter: Fatal MACE

	Ritlecitinib 50 mg	Any Ritlecitinib
N	1521	1628
Number of Participants with Event, n (%)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Total Drug Exposure (PY)	1880.53	2212.13
Incidence Rates (95% CI) [a]	0.06 (0.00, 0.29)	0.05 (0.00, 0.23)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data up to the end of risk period.Risk period is defined as period from the first dose of ritlecitinib to the earliest of [last dose date + 35 days], [death date], or [data cutoff date].
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for participants with events, and up to the end of risk period for participants without events.
n: Number of participants with the event.
a. Study-size adjusted results per 100 PY and mid-p gamma intervals.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Source Dataset Creation: . (.) Table Generation: 29APR2022 (23:35)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adae_ird_hr_car
Table AEP.14.3.1.5.5 is for Pfizer internal use.

Table 39. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Cardiovascular Events All-Exposure Pool Parameter: Non-Fatal MACE

	Ritlecitinib 50 mg	Any Ritlecitinib
N	1521	1628
Number of Participants with Event, n (%)	2 (0.1)	2 (0.1)
Total Drug Exposure (PY)	1880.34	2211.94
Incidence Rates (95% CI) [a]	0.09 (0.01, 0.33)	0.09 (0.01, 0.30)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data up to the end of risk period.Risk period is defined as period from the first dose of ritlecitinib to the earliest of [last dose date + 35 days], [death date], or [data cutoff date].
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for participants with events, and up to the end of risk period for participants without events.
n: Number of participants with the event.
a. Study-size adjusted results per 100 PY and mid-p gamma intervals.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Source Dataset Creation: . (.) Table Generation: 29APR2022 (23:35)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adae_ird_hr_car
Table AEP.14.3.1.5.5 is for Pfizer internal use.

Table 40. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Cardiovascular Events All-Exposure Pool Parameter: Non-MACE

	Ritlecitinib 50 mg	Any Ritlecitinib
N	1521	1628
Number of Participants with Event, n (%)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Total Drug Exposure (PY)	1880.44	2212.04
Incidence Rates (95% CI) [a]	0.05 (0.00, 0.26)	0.05 (0.00, 0.23)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data up to the end of risk period.Risk period is defined as period from the first dose of ritlecitinib to the earliest of [last dose date + 35 days], [death date], or [data cutoff date].
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for participants with events, and up to the end of risk period for participants without events.
n: Number of participants with the event.
a. Study-size adjusted results per 100 PY and mid-p gamma intervals.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Source Dataset Creation: . (.) Table Generation: 29APR2022 (23:35)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adae_ird_hr_car
Table AEP.14.3.1.5.5 is for Pfizer internal use.

Table 41. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Cardiovascular Events All-Exposure Pool Parameter: All MACE

	Ritlecitinib 50 mg	Any Ritlecitinib
N	1521	1628
Number of Participants with Event, n (%)	3 (0.2)	3 (0.2)
Total Drug Exposure (PY)	1880.34	2211.94
Incidence Rates (95% CI) [a]	0.15 (0.03, 0.43)	0.14 (0.03, 0.38)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data up to the end of risk period.Risk period is defined as period from the first dose of ritlecitinib to the earliest of [last dose date + 35 days], [death date], or [data cutoff date].
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for participants with events, and up to the end of risk period for participants without events.
n: Number of participants with the event.
a. Study-size adjusted results per 100 PY and mid-p gamma intervals.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Source Dataset Creation: . (.) Table Generation: 29APR2022 (23:35)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adae_ird_hr_car
Table AEP.14.3.1.5.5 is for Pfizer internal use.

2.1.5.8.2. VTE（肺塞栓症および DVT）

VTE と判定された事象には肺塞栓症および DVT を含めた。これらの事象の簡潔な叙述は 2.1.5.8.2.1 項に記述した。これらの症例では，共通するリスク因子は特定されなかった。

要約

肺塞栓症

AEP では，重篤な有害事象のうち，肺塞栓症の基準に該当すると判定された事象が 1 例に認められた。All 50 mg 群での 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，0.06（0.00，0.29）であった（M5.3.5.3. SCS AEP.14.3.1.5.6）。

DVT

DVT の基準に該当すると判定された有害事象はなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.6）。

2.1.5.8.2.1. VTE の簡潔な叙述

- B7981015/11301008（50 mg 群）：本治験参加者（50 歳代の女性）は，第 169 日に重篤な肺塞栓症（中等度）を発現した。潜在的なリスク因子として，第 60～86 日に症状を伴う COVID-19 感染（第 60 日に SARS-CoV-2 検査陽性）を発現し，重症度不明の単クローン性免疫グロブリン血症，病的肥満，睡眠時無呼吸症候群および心疾患（高血圧および高脂血症）の既往歴を有していた。本事象は，治験責任医師により治験薬との関連はないと判

断されたが，治験依頼者により治験薬と関連すると判断された。本治験参加者は本事象により治験を中止し，転帰は回復であった（B7981015 試験総括報告書 14.3.3 項）。

心血管関連事象および血栓塞栓関連事象，ならびに判定結果の一覧は M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.6.adj に示した。

2.1.5.8.3. ATE

CMQ（Appendix 3.4）を用いて ATE を示唆する有害事象を特定した。AEP の All 50 mg 群では，2 例（0.1%）に ATE［急性心筋梗塞および網膜動脈閉塞（各 1 件）］が発現し，100 人年あたりの発現率（95% CI）は，0.09（0.01，0.33）であった。これらの事象については，2.1.5.8.1 項で記載した（M5.3.5.3 AEP.14.3.1.5.10，AEP.16.2.7.1.9）。

2.1.5.8.4. 心房細動関連事象

心房細動は一部の BTK 阻害薬の副作用として報告されている [14]。

PCPAAV および AEP を対象に，SMQ（Appendix 3.6）を用いて心房細動を示唆する有害事象を特定した結果を以下に要約した。

PCPAAV では，心房細動（基本語）は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.3.7）。

AEP でも，心房細動（基本語）は認められなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.3.7）。

- All 50 mg 群では，2 例（0.1%）に洞性頻脈（1 例：軽度，関連あり，回復，用量変更なし）および上室性頻脈（1 例：軽度，関連なし，用量変更なし，回復）が認められた。
- リトレシチニブ全用量群では，心房頻脈が新たに 1 例に認められた（軽度，関連なし，回復，用量変更なし）（M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.13）。

心電図検査で臨床的に重要な変化は特定されなかった（4.2 項）。

2.1.5.8.5. 日本人集団

PCPAA，PCPAAV，OYEP および AEP のいずれの併合コホートでも日本人に心血管関連事象（VTE および ATE を含む）は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.5.j，PCPAAV.14.3.1.5.5.j，OYEP.14.3.1.5.5.j，AEP.14.3.1.5.5.j，PCPAA.14.3.1.5.6.j，PCPAAV.14.3.1.5.6.j，OYEP.14.3.1.5.6.j，AEP.14.3.1.5.6.j，PCPAA.14.3.1.5.10.j，PCPAAV.14.3.1.5.10.j，OYEP.14.3.1.5.10.j，AEP.14.3.1.5.10.j）。また，日本人の PCPAAV および AEP では心房細動関連事象は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.3.7.j，AEP.14.3.1.3.7.j）。

2.1.5.9. 出血関連事象

血小板減少症の有無に関わらず，出血リスクの上昇と一部の BTK 阻害薬の関連性が報告されている [14]。PCPAAV および AEP を対象に「出血（SMQ）（Appendix 3.5）」を用いて出血関連事象を特定した結果を以下に要約した。各安全性の併合コホートでの血小板数の変化量の評価は 3.1.5 項に記載した。

要約

- 「出血（SMQ）」に該当する有害事象の発現は，リトレシチニブの用量増加に伴い意味のある増加を示さず，プラセボ群と比較しても意味のある差は認められなかった。

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

2.1.5.9.1. 第 24 週時までの安全性：PCPAAV

- 「出血（SMQ）」に該当する有害事象の発現割合は，10 mg 群（1.8%）およびプラセボ群（2.9%）と比較して，200/50 mg 群（3.9%），50/50 mg 群（4.6%），All 50 mg 群（4.0%）および All 30 mg 群（4.8%）で高かった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.3.8）。

- いずれかの投与群で 2 例以上に発現した出血関連事象（基本語）を以下に示す。

    - 挫傷：200/50 mg 群 4 例（1.4%），50/50 mg 群 2 例（1.0%），All 50 mg 群 7 例（1.3%），All 30 mg 群 5 例（1.6%），10 mg 群 1 例（0.9%），プラセボ群 0 例

    - 鼻出血：200/50 mg 群 2 例（0.7%），50/50 mg 群 1 例（0.5%），All 50 mg 群 4 例（0.7%），All 30 mg 群 1 例（0.3%），10 mg 群 1 例（0.9%），プラセボ群 1 例（0.4%）

    - 尿中血陽性：リトレシチニブ群 0 例，プラセボ群 2 例（0.7%）

    - 斑状出血：200/50 mg 群 1 例（0.4%），50/50 mg 群 1 例（0.5%），All 50 mg 群 2 例（0.4%），All 30 mg 群 1 例（0.3%），10 mg 群 0 例，プラセボ群 1 例（0.4%）

    - 血腫：200/50 mg 群 2 例（0.7%），50/50 mg 群 0 例，All 50 mg 群 2 例（0.4%），All 30 mg 群 0 例，10 mg 群 1 例（0.9%），プラセボ群 0 例

特定された出血関連事象はいずれも軽度かつ非重篤であり，治験または投与の中止に至らなかった。「出血（SMQ）」に該当する有害事象が認められた治験参加者のうち，2 例が事象発現前に血小板数が LLN 未満であった。

- PCPAAV では，血小板数が $75 \times 10^3/mm^3$ 未満（CTCAE グレード 2 以上）の治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.1.4）。

「出血（SMQ）」を用いて特定された有害事象の詳細は M5.3.5.3 SCS PCPAAV.16.2.7.1.12 に示した。

2.1.5.9.2. 長期的な安全性：AEP

「出血（SMQ）」を用いて特定された有害事象の発現割合は，All 50 mg 群（6.1%）およびリトレシチニブ全用量群（7.0%）で同様であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.3.8）。

- All 50 mg 群では，2 例（0.1%）以上に発現した出血関連事象（基本語）は，挫傷［24 例（1.6%）］，鼻出血［22 例（1.4%）］，重度月経出血［8 例（0.5%）］，血尿および腟出血［各 5 例（0.3%）］，月経中間期出血および斑状出血［各 4 例（0.3%）］，尿中血陽性［3 例（0.2%）］，ならびに結膜出血，血便排泄，外傷性血腫および血腫［各 2 例（0.1%）］であった。

- 重篤な出血関連事象として，硬膜下血腫（1 件）が認められた。

- AEP では，血小板数が 50 × 10^3/mm^3 以上 75 × 10^3/mm^3 未満（CTCAE グレード 2），25 × 10^3/mm^3 以上 50 × 10^3/mm^3 未満（CTCAE グレード 3）および 25 × 10^3/mm^3 未満（CTCAE グレード 4）の治験参加者は認められなかった（Table 75）。

- 「出血（SMQ）」に該当する有害事象が認められた治験参加者のうち，4 例が事象発現前に血小板数が LLN 未満であった。これら 4 例で認められた出血関連事象はいずれも軽度かつ非重篤であり，治験または投与の中止に至らなかった。これらの事象および重篤な事象（硬膜下血腫）の説明を以下に記述した（B7931005 試験総括報告書 14.3.3 項，B7981015 試験総括報告書 14.3.3 項，B7981019 試験総括報告書 14.3.3 項，B7981032 試験中間報告書 14.3.3 項）。

    - B7931005/10161006（200/50 mg 群）：本治験参加者は，第 31 日に損傷に起因する，軽度で非重篤な**挫傷（出血増加）**を発現した。血小板数は，ベースライン時に 140 × 10^3/mm^3，第 29 日に 113 × 10^3/mm^3 および第 34 日に 148 × 10^3/mm^3 であった。本治験参加者は，本事象に対する治験薬の用量が変更されることなく第 141 日に回復した。

    - B7981032/10111009（50 mg 群）：本治験参加者は，第 340 日に軽度で非重篤な**血便排泄**（血便）を発現した。血小板数は，ベースライン時に 180 × 10^3/mm^3，第 334 日に 132 × 10^3/mm^3 および第 350 日に 140 × 10^3/mm^3 であった。本治験参加者は，本事象に対する治験薬の用量が変更されることなく第 340 日に回復した。

    - B7981019/10281013（50 mg 群）：本治験参加者は，第 109 日に軽度で非重篤な**挫傷**（左大腿部の挫傷）を発現した。血小板数は，ベースライン時に 151 × 10^3/mm^3，第 83 日に 134 × 10^3/mm^3 および第 142 日に 164 × 10^3/mm^3 であった。本治験参加者は，本事象に対する治験薬の用量が変更されることなく第 115 日に回復した。

    - B7981032/11342001（50 mg 群）：本治験参加者は，第 80 日に重篤な**硬膜下血腫**を発現した。本事象は重度であり，治験薬との関連はなく，転倒による頭部挫傷に起因すると判断された。治験薬の投与が一時中止され，第 107 日に本事象は消失した。血小板数は，ベースライン時に 174 × 10^3/mm^3，第 29 日に 160 × 10^3/mm^3 および第 98 日に 240 × 10^3/mm^3 であった（Appendix 9）。

    - B7981015/11881002（10 mg 群）：本治験参加者は，第 61 日に軽度で非重篤な**歯肉出血**（歯肉の出血）を発現した。血小板数は，ベースライン時に 160 × 10^3/mm^3，第 40 日に 130 × 10^3/mm^3，第 64 日に 145 × 10^3/mm^3 であった。本治験参加者は，本事象に対する治験薬の用量が変更されることなく第 61 日に回復した。また，本治験参加者は，第 20 日に軽度で非重篤な**鼻出血**も発現した。本治験参加者は，本事象に対する治験薬の用量が変更されることなく第 20 日に回復した。

「出血（SMQ）」を用いて特定された有害事象の詳細は M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.12 に示した。

2.1.5.9.3. 日本人集団

PCPAAV の日本人では，50/50 mg 群の 1 例に「出血（SMQ）」に該当する有害事象［挫傷（基本語）］が認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.3.8.j）。

AEP の日本人では，All 50 mg 群の 8 例に「出血（SMQ）」に該当する有害事象が認められた。基本語別では，挫傷（6 例）ならびに硬膜下血腫，腟出血，鼻出血および皮下出血（各 1 例）で

あった。これらの事象以外に，リトレシチニブ全用量群で新たに認められた「出血（SMQ）」に該当する有害事象はなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.3.8.j）。

2.1.5.10. 神経聴覚関連事象

イヌを用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験で認められた種特異的（イヌに限定）な軸索ジストロフィー（腫脹）が，ヒトでの推奨用量（50 mg）の 7.4 倍以上の曝露量で中枢神経系（小脳）に，ヒトでの推奨用量（50 mg）の 14 倍以上の曝露量で中枢神経系（上オリーブ核，脊髄および外側毛帯）および末梢神経系（迷走神経枝，アウエルバッハ神経叢およびマイスナー神経叢）に認められた。軸索ジストロフィー（腫脹）と顕微鏡で確認された神経変性，軸索変性，炎症，脱髄および異常シナプスとの関連性は認められなかった。本所見は，機能試験（BAEP 検査または一般状態観察）に変化がないことから毒性所見ではないと考えられ，休薬により完全に回復した。全身的な高曝露量（ヒトでの推奨用量 50 mg の 33 倍）では，所見は可逆的であったが，BAEP 検査における聴覚中枢系への影響に関連していたため，毒性所見であるとみなされた（M2.4.4.9.1）。ヒトでの長期投与の推奨用量（50 mg）に対する安全性マージンが広いこと，軸索腫脹以外にニューロンの組織学的異常が認められないこと，および所見が可逆的であることを考慮すると，非臨床試験で認められた軸索ジストロフィーは，ヒトでの推奨用量での投与ではヒトへの外挿性は低いと考えた（M2.4.4.9.1）。

リトレシチニブの臨床開発プログラムでは，上記結果のヒトでの関連性をさらに評価するために神経学的安全性の標準的および専門的な評価を実施した。

- 神経学的安全性の評価：第 2/3 相臨床試験では，神経学的安全性の評価を治験実施計画書で規定する間隔で定期的に実施した。聴覚専門家による聴覚学的評価を実施し，神経学的評価（神経学的所見が示唆される場合，神経専門家への照会を含む）を身体検査に含めた。

- 神経聴覚関連事象の判定：神経聴覚関連事象の可能性がある事象は，神経学的安全性の基準に該当するか否かを判断するために，神経学的安全性判定委員会で判定された。神経学的安全性判定委員会とは，盲検下で判定を行う外部判定委員会で，神経専門家に加えて，特定の聴覚関連事象を評価する神経聴覚分野の専門家も構成された。

- B7981037 試験：AA 患者を対象とした第 2 相安全性試験では，9 ヵ月間のプラセボ対照期間（本項に結果を記載）およびその後の 15 ヵ月間のリトレシチニブ継続投与期間で，BAEP ならびに皮膚パンチ生検による IENF 密度および軸索腫脹を評価した。

非臨床試験では，臨床での曝露量とは異なる高い曝露量で中枢神経系および末梢神経系の様々な部位で軸索ジストロフィーが認められ，機能的な所見は BAEP のみで認められた。特定の臨床的な相互関係は分かっていないことから，リトレシチニブの臨床プログラムでは，神経系全体を対象に神経学的評価を行い，神経学的安全性判定委員会が幅広い事象を評価した。頭痛および浮動性めまいなどよく認められる有害事象については，すべての重度の事象を神経学的安全性判定委員会での判定対象とし，中等度の事象は，発現期間が 30 日を超える場合（間欠性事象を含む），重症度が悪化した場合，または発現頻度が上昇した場合のみ対象とした（1.5 項）。

2.1.5.10.1. 神経関連事象

要約

潜在的な神経関連事象と判定された事象および臨床データを評価した結果，リトレシチニブ投与に伴う神経毒性を示唆するエビデンスはなかった。つまり，これらのデータからは，中枢神

経系および末梢神経系の軸索への損傷が，投与直後または用量に依存して発現し，経時的に悪化して慢性化するなど，中枢神経系および末梢神経系の軸索への慢性かつ蓄積性の損傷パターンは認められなかった[24,25,26,27]。さらに，臨床安全性データベース以外でも，イヌを用いた非臨床毒性試験で認められた軸索ジストロフィー（腫脹）に関する特定の評価項目を設定したB7981037 試験（参考資料）で，リトレシチニブ 9 ヵ月間投与した後（200 mg 4 週間，その後 50 mg 投与）に IENF を評価してプラセボと比較した結果，軸索ジストロフィーに対する影響は認められなかった。また，リトレシチニブ群およびプラセボ群の IENF 密度の平均値および中央値に明らかな変化はなかった。これらの結果は，臨床安全性データベースにおいても神経学的安全性に対する懸念を示唆するエビデンスはなかったとする結果と一致した。具体的なこれらの結果を以下に記述した。

PCPAA：

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

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

- 錯感覚および異常感覚と判定された事象の発現割合はいずれの投与群でも低く（2%未満），50/50 mg 群で 1.5%およびプラセボ群で 0.9%であった。末梢性ニューロパチーの基準に該当すると判定された事象は，All 30 mg 群の 1 例（0.4%）に認められた。

OYEP：

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

- All 50 mg 群では，錯感覚および異常感覚の基準に該当すると判定された事象の発現割合は 0.8%（2 例）であり，All 30 mg 群［1.5%（4 例）］および 10 mg 群［1.6%（1 例）］と同様であった。

- 末梢性ニューロパチーの基準に該当すると判定された事象は，All 30 mg 群の 1 例（0.4%）に認められた。

AEP：

データベースロック後の最終判定で，判定事象名が「末梢性ニューロパチー」から「錯感覚および異常感覚」へ変更となった事象が 1 件，判定結果が錯感覚および異常感覚の基準に「該当しない」から「該当する」へ変更となった事象が 1 件あった。このため，現行の要約表（Table 43，Table 44，Table 45）には，末梢性ニューロパチーの発現例数（発現割合）および発現率には本来含まれるべきではない事象が 1 件多く含まれており，錯感覚および異常感覚の発現例数（発現割合）および発現率では 2 件少ないデータが示されている（B7981032 試験中間報告書正誤表）。なお，これらはいずれも長期継続投与試験（B7981032 試験）で報告された事象であるため，長期安全性を評価する AEP での集計にのみ影響があり，B7981032 試験を含まない他の併合コホート（PCPAA，PCPAAV および OYEP）での集計結果には影響がない。

- 神経関連事象と判定された事象のうち，いずれかの投与群で発現割合が 1.0%以上であった事象を以下に示した。
    - 錯感覚および異常感覚：All 50 mg 群で 1.6%（更新前は 1.4%），リトレシチニブ全用量群で 1.8%（更新前は 1.7%）
    - 頭痛：All 50 mg 群で 0.9%，リトレシチニブ全用量群で 1.1%
- All 50 mg 群では，錯感覚および異常感覚の基準に該当すると判定された事象の更新後の発現例数（発現割合）は 24 例（1.6%），末梢性ニューロパチーの基準に該当すると判定された事象の更新後の発現例数（発現割合）は 3 例（0.2%）であった。これらの更新後の発現割合は，プラセボ対照期の併合コホート（PCPAA および PCPAAV）および OYEP と同様であった。
    - リトレシチニブ全用量群では，錯感覚および異常感覚と判定された事象の更新後の発現例数（発現割合）は 29 例（1.8%），末梢性ニューロパチーと判定された事象の更新後の発現例数（発現割合）は 4 例（0.2%）であった。
- All 50 mg 群の更新後の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，末梢性ニューロパチーで 0.16（0.03，0.45），錯感覚および異常感覚で 1.28（0.84，1.89）であり，B7981051 試験（米国）の TS AA サブコホート［末梢性ニューロパチーで 4.9（4.4，5.3），錯感覚および異常感覚で 3.2（2.9，3.6）］と比較して低かった。

B7981037 試験（安全性試験）：

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

2.1.5.10.1.1. 第 24 週時までの安全性

2.1.5.10.1.1.1. PCPAA

- 神経関連事象の基準に該当すると判定された事象の発現割合は，リトレシチニブ群とプラセボ群で同様であった（200/50 mg 群で 2.8%，50/50 mg 群で 1.5%，All 50 mg 群で 2.3%，All 30 mg 群で 4.6%，10 mg 群で 6.5%，プラセボ群で 4.2%）（Table 42）。
- 神経関連事象と判定された事象のうち，いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象は，錯感覚および異常感覚，頭痛，失神，ならびに浮動性めまい（回転性めまいや失神寸前の状態のいずれでもない）であった。
- 神経関連事象と判定された事象のうち，錯感覚および異常感覚の発現割合が最も高かったが，その発現割合はいずれの投与群でも低く（2%未満），50/50 mg 群で 1.5%およびプラセボ群で 0.9%であった。
- 末梢性ニューロパチーの基準に該当すると判定された事象は，All 30 mg 群の 1 例（0.4%）に認められた（2.1.5.10.1.4 項，M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.7，PCPAA.16.2.7.1.7.1）。

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

PCPAA のサブコホート（B7981015 試験）では，各投与群の神経関連事象の発現に PCPAA と同様の傾向が認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.7.1）。

神経関連事象と判定された事象の詳細は M5.3.5.3 SCS PCPAA.16.2.7.1.7.1.adj に示した。

Table 42. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary of Adjudicated Events that Met Criteria for Neurological Safety Placebo-Controlled AA Pool

Customized HLG of Adjudicated EOI Term Adjudicated EOI Term	Ritlecitinib 200/50 mg (N=215) n (%)	Ritlecitinib 50/50 mg (N=130) n (%)	Ritlecitinib 50 mg (N=345) n (%)	Ritlecitinib 30 mg (N=261) n (%)	Ritlecitinib 10 mg (N=62) n (%)	Placebo (N=213) n (%)
With any adjudicated event that met criteria	6 (2.8)	2 (1.5)	8 (2.3)	12 (4.6)	4 (6.5)	9 (4.2)
Coordination and balance disturbance	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Coordination and balance disturbance	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Disorders of Cranial Nerve Function	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Inner Ear and VIIIth CN Disorders	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Disorders of lethargy and somnolence	0	0	0	1 (0.4)	1 (1.6)	1 (0.5)
Asthenia	0	0	0	1 (0.4)	0	0
Somnolence	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.5)
Disorders of the autonomic nervous system including presyncope and syncope	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (1.6)	3 (1.4)
Presyncope	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)
Syncope	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (1.6)	2 (0.9)
Disorders of the integrative visual system	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Visual Disorder	0	0	0	0	1 (1.6)	0
Dizziness (Not vertigo or presyncope)	0	0	0	2 (0.8)	1 (1.6)	0
Dizziness (Not vertigo or presyncope)	0	0	0	2 (0.8)	1 (1.6)	0
Headache	1 (0.5)	0	1 (0.3)	4 (1.5)	0	2 (0.9)
Headache	1 (0.5)	0	1 (0.3)	4 (1.5)	0	2 (0.9)
Other Neurological signs, symptoms, and imaging	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Neurological Signs and Symptoms (NOS)	0	0	0	0	0	1 (0.5)

Table 42. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary of Adjudicated Events that Met Criteria for Neurological Safety Placebo-Controlled AA Pool

Customized HLG of Adjudicated EOI Term Adjudicated EOI Term	Ritlecitinib 200/50 mg (N=215) n (%)	Ritlecitinib 50/50 mg (N=130) n (%)	Ritlecitinib 50 mg (N=345) n (%)	Ritlecitinib 30 mg (N=261) n (%)	Ritlecitinib 10 mg (N=62) n (%)	Placebo (N=213) n (%)
Paraesthesia and Dysesthesia	4 (1.9)	2 (1.5)	6 (1.7)	4 (1.5)	0	2 (0.9)
Paraesthesia and Dysesthesia	4 (1.9)	2 (1.5)	6 (1.7)	4 (1.5)	0	2 (0.9)
Peripheral Neuropathy	0	0	0	1 (0.4)	0	0
Peripheral Neuropathy	0	0	0	1 (0.4)	0	0

Placebo-Controlled AA Pool includes the placebo-controlled portion of studies B7931005 (0-24 weeks), B7981015 (0-24 weeks) and B7981037 (0-24 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
n = participants with events. Participants may have events in more than one category.
HLG = higher level group. EOI = event of interest. CN = cranial nerve. NOS = not otherwise specified.
B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adadj Source Dataset Creation: 24MAR2022 (11:27) Table Generation: 24MAR2022 (11:27)
Output File: ./aa_scs_nda/PCPAA/ae_adj_ne
Table PCPAA.14.3.1.8.5 is for Pfizer internal use.

2.1.5.10.1.1.2. PCPAAV

PCPAA で神経関連事象と判定された事象以外に，PCPAAV では 10 例で新たに神経関連事象の基準に該当すると判定された事象が発現した。このうちの 3 例は All 50 mg 群（1 例は 50/50 mg 群）の治験参加者で判定事象名は錯感覚および異常感覚であった。末梢性ニューロパチーの基準に該当すると判定された事象は新たに認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.7）。

2.1.5.10.1.2. 第 48 週時までの安全性：OYEP

第 48 週までに，神経関連事象の基準に該当すると判定された事象は 30 例に発現し，各投与群での発現割合は同様であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.7）。

- All 30 mg 群の 1 例（0.4%）に末梢性ニューロパチーの基準に該当すると判定された事象が発現した。

- 錯感覚および異常感覚の基準に該当すると判定された事象の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，All 50 mg 群［0.87（0.14，2.86）］と比較して，All 30 mg 群［1.78（0.56，4.29）］および 10 mg 群［1.82（0.09，9.00）］で高かった。

- 神経関連事象の基準に該当すると判定された事象の各投与群での発現が少なく用量反応性を評価することができなかったが，大半の事象は All 30 mg 群および 10 mg 群で認められた。

神経関連事象の基準に該当すると判定された事象の詳細は M5.3.5.3 SCS OYEP.16.2.7.1.7.1.adj に示した。

2.1.5.10.1.3. 長期的な安全性：AEP

データベースロック後の最終判定で，判定事象名が「末梢性ニューロパチー」から「錯感覚および異常感覚」へ変更となった事象が 1 件，判定結果が錯感覚および異常感覚の基準に「該当しない」から「該当する」へ変更となった事象が 1 件あった。このため，現行の要約表（Table 43，Table 44，Table 45）には，末梢性ニューロパチーの発現例数（発現割合）および発現率には本来含まれるべきではない事象が 1 件多く含まれており，錯感覚および異常感覚の発現例数（発現割合）および発現率では 2 件少ないデータが示されている（B7981032 試験中間報告書正誤表）。これらはいずれも長期継続投与試験（B7981032 試験）で報告された事象であるため，長期安全性を評価する AEP での集計にのみ影響があり，B7981032 試験を含まない他の併合コホート（PCPAA，PCPAAV および OYEP）での集計結果には影響がない。

末梢性ニューロパチーと判定された事象ならびに錯感覚および異常感覚と判定された事象の AEP での発現例数（発現割合）および発現率を更新し，該当する場合は適宜，更新後のデータを示した。これらの発現率の更新は結果の解釈に影響を及ぼすものではなかった。

神経関連事象の基準に該当すると判定された事象は，All 50 mg 群で 75 例（4.9%）［更新前は 74 例（4.9%）］，リトレシチニブ全用量群で 95 例（5.8%）［更新前は 94 例（5.8%）］に発現した（Table 43）。

- 頭痛と判定された事象は，All 50 mg 群で 13 例（0.9%），リトレシチニブ全用量群で 18 例（1.1%）に発現した。

- 神経関連事象と判定された事象のうち，錯感覚および異常感覚の発現が最も多く，All 50 mg 群で 24 例（1.6%）［更新前は 22 例（1.4%）］，リトレシチニブ全用量群で 29 例（1.8%）［更新前は 27 例（1.7%）］に発現した。

    - データ更新後に All 50 mg 群およびリトレシチニブ全用量群で追加となった 1 件の錯感覚および異常感覚の要約は 2.1.5.10.1.4 項に記述した。

- 末梢性ニューロパチーと判定された事象は，All 50 mg 群で 3 例（0.2%）［更新前は 4 例（0.3%）］，リトレシチニブ全用量群で 4 例（0.2%）［更新前は 5 例（0.3%）］に発現した（Table 44）。

    - 「末梢性ニューロパチー」から「錯感覚および異常感覚」へ変更となった 1 件は更新後の解析結果に反映されている。

- 錯感覚および異常感覚と判定された事象の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，AEP の All 50 mg 群で 1.28（0.84，1.89）［更新前は 1.19（0.76，1.78）］であった（Table 45, M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.7）。

    - 錯感覚および異常感覚と判定された事象の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，PCPAA の All 50 mg 群で 3.32（1.33，7.11），PCPAAV の All 50 mg 群で 3.32（1.61，6.26）であった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.7，PCPAAV.14.3.1.5.7）。

- 末梢性ニューロパチーと判定された事象の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，AEP の All 50 mg 群で 0.16（0.03，0.45）［更新前は 0.21（0.06，0.52）］であった（Table 44）。

    - 末梢性ニューロパチーと判定された事象の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，PCPAA の All 50 mg 群で 0.00（0.00，2.01），PCPAAV の All 50 mg 群で 0.00（0.00，1.42）であった。

- All 50 mg 群の更新後の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，錯感覚および異常感覚で 1.28（0.84，1.89），末梢性ニューロパチーで 0.16（0.03，0.45）であり，B7981051 試験（米国）の TS AA サブコホート［錯感覚および異常感覚で 3.2（2.9，3.6），末梢性ニューロパチーで 4.9（4.4，5.3）］と比較して低かった。

内因性および外因性要因別の神経関連事象の解析

AEP では，神経関連事象と判定された事象を発現した治験参加者が少なかったため，内因性および外因性要因別の 100 人年あたりの発現率の 95% CI の幅が広かった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.7，AEP.14.3.1.5.7.aasev，AEP.14.3.1.5.7.age，AEP.14.3.1.5.7.race, AEP.14.3.1.5.7.region，AEP.14.3.1.5.7.sex）。

- リトレシチニブ全用量群では，頭痛と判定された事象の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，男性［0.3%および 0.24（0.04，0.80）］と比較して，女性［1.6%および 1.18（0.70，1.89）］で高かった。

神経関連事象と判定された事象の詳細は M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.7.1.adj に示した。

Table 43. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary of Adjudicated Events that Met Criteria for Neurological Safety All-Exposure Pool

Customized HLG of Adjudicated EOI Term Adjudicated EOI Term	Ritlecitinib 50 mg (N=1521) n (%)	Any Ritlecitinib (N=1628) n (%)
With any adjudicated event that met criteria	74 (4.9)	94 (5.8)
Coordination and balance disturbance	0	2 (0.1)
Coordination and balance disturbance	0	2 (0.1)
Demyelinating disorders	1 (0.1)	1 (0.1)
Demyelinating Disorder	1 (0.1)	1 (0.1)
Disorders of Cranial Nerve Function	9 (0.6)	10 (0.6)
Change in taste or smell	4 (0.3)	4 (0.2)
Cranial nerve disorder	2 (0.1)	2 (0.1)
Inner Ear and VIIIth CN Disorders	3 (0.2)	4 (0.2)
Disorders of higher integrative functions	4 (0.3)	4 (0.2)
Disturbance in Attention	4 (0.3)	4 (0.2)
Disorders of integrative motor functions (excluding CN and peripheral neuropathies)	6 (0.4)	6 (0.4)
Extrapyramidal Symptoms	2 (0.1)	2 (0.1)
Paralysis and Paresis (excl CN and peripheral nerves)	1 (0.1)	1 (0.1)
Spinal Cord and Nerve Root Disorder	4 (0.3)	4 (0.2)
Disorders of lethargy and somnolence	8 (0.5)	10 (0.6)
Asthenia	5 (0.3)	6 (0.4)
Somnolence	3 (0.2)	4 (0.2)
Disorders of the autonomic nervous system including presyncope and syncope	5 (0.3)	7 (0.4)
Presyncope	2 (0.1)	3 (0.2)
Syncope	3 (0.2)	4 (0.2)
Disorders of the integrative visual system	2 (0.1)	3 (0.2)
Pupillary Disorder	1 (0.1)	1 (0.1)
Visual Disorder	0	1 (0.1)
Visual Impairment and Blindness (excluding color blindness)	1 (0.1)	1 (0.1)
Dizziness (Not vertigo or presyncope)	2 (0.1)	7 (0.4)
Dizziness (Not vertigo or presyncope)	2 (0.1)	7 (0.4)
Headache	13 (0.9)	18 (1.1)
Headache	13 (0.9)	18 (1.1)
Other Neurological signs, symptoms, and imaging	5 (0.3)	6 (0.4)
Abnormal reflexes	1 (0.1)	1 (0.1)
Neurological Signs and Symptoms (NOS)	4 (0.3)	5 (0.3)

Table 43. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary of Adjudicated Events that Met Criteria for Neurological Safety All-Exposure Pool

Customized HLG of Adjudicated EOI Term Adjudicated EOI Term	Ritlecitinib 50 mg (N=1521) n (%)	Any Ritlecitinib (N=1628) n (%)
Paraesthesia and Dysesthesia	22 (1.4)	27 (1.7)
Paraesthesia and Dysesthesia	22 (1.4)	27 (1.7)
Peripheral Neuropathy	4 (0.3)	5 (0.3)
Peripheral Neuropathy	4 (0.3)	5 (0.3)
Seizures and Seizure Disorders	1 (0.1)	1 (0.1)
Seizures and Seizure Disorders	1 (0.1)	1 (0.1)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
n = participants with events. Participants may have events in more than one category.
HLG = higher level group. EOI = event of interest. CN = cranial nerve. NOS = not otherwise specified.
Upon final adjudication for 1 event, the Adjudicated EOI Term was updated from 'Peripheral Neuropathy' to 'Paraesthesia and Dysesthesia' and the Customized HLG of Adjudicated EOI Term was updated from 'Peripheral Neuropathy' to 'Paraesthesia and Dysesthesia'.
Upon final adjudication for 1 event, the Adjudication Decision was updated from 'Does Not Meet Criteria' to 'Meets Criteria' with an Adjudicated EOI term of 'Paraesthesia and Dysesthesia' and a High Level Group Term of 'Paraesthesia and Dysesthesia'.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adadj Source Dataset Creation: 04MAY2022 (11:33) Table Generation: 04MAY2022 (12:15)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/ae_adj_ne
Table AEP.14.3.1.8.5 is for Pfizer internal use.

Table 44. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Select Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest All-Exposure Pool Customized Higher Level Group of Adjudicated EOI Term : Peripheral Neuropathy

	Ritlecitinib 50 mg	Any Ritlecitinib
N	1521	1628
Number of Participants with Event, n (%)	4 (0.3)	5 (0.3)
Total Drug Exposure (PY)	1878.08	2207.19
Incidence Rates (95% CI) [a]	0.21 (0.06, 0.52)	0.23 (0.07, 0.50)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data up to the end of risk period.Risk period is defined as period from the first dose of ritlecitinib to the earliest of [last dose date + 35 days], [death date], or [data cutoff date].
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for participants with events, and up to the end of risk period for participants without events.
n: Number of participants with the event.
a. Study-size adjusted results per 100 PY and mid-p gamma intervals.
Upon final adjudication for 1 event, the Adjudicated EOI Term was updated from 'Peripheral Neuropathy' to 'Paraesthesia and Dysesthesia' and the Customized HLG of Adjudicated EOI Term was updated from 'Peripheral Neuropathy' to 'Paraesthesia and Dysesthesia'.
Upon final adjudication for 1 event, the Adjudication Decision was updated from 'Does Not Meet Criteria' to 'Meets Criteria' with an Adjudicated EOI term of 'Paraesthesia and Dysesthesia' and a High Level Group Term of 'Paraesthesia and Dysesthesia'.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Source Dataset Creation: 29MAR2022 (09:24) Table Generation: 04MAY2022 (13:50)
Output File: ./aa scs nda/AEP/adae ird hr neu1
Table AEP.14.3.1.5.7.1 is for Pfizer internal use.

Table 45. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Select Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest All-Exposure Pool Customized Higher Level Group of Adjudicated EOI Term : Paraesthesia and Dysesthesia

	Ritlecitinib 50 mg	Any Ritlecitinib
N	1521	1628
Number of Participants with Event, n (%)	22 (1.4)	27 (1.7)
Total Drug Exposure (PY)	1863.64	2187.72
Incidence Rates (95% CI) [a]	1.19 (0.76, 1.78)	1.23 (0.82, 1.77)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data up to the end of risk period.Risk period is defined as period from the first dose of ritlecitinib to the earliest of [last dose date + 35 days], [death date], or [data cutoff date].
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for participants with events, and up to the end of risk period for participants without events.
n: Number of participants with the event.
a. Study-size adjusted results per 100 PY and mid-p gamma intervals.
Upon final adjudication for 1 event, the Adjudicated EOI Term was updated from 'Peripheral Neuropathy' to 'Paraesthesia and Dysesthesia' and the Customized HLG of Adjudicated EOI Term was updated from 'Peripheral Neuropathy' to 'Paraesthesia and Dysesthesia'.
Upon final adjudication for 1 event, the Adjudication Decision was updated from 'Does Not Meet Criteria' to 'Meets Criteria' with an Adjudicated EOI term of 'Paraesthesia and Dysesthesia' and a High Level Group Term of 'Paraesthesia and Dysesthesia'.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Source Dataset Creation: 29MAR2022 (09:24) Table Generation: 04MAY2022 (13:50)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adae_ird_hr_neu1
Table AEP.14.3.1.5.7.1 is for Pfizer internal use.

2.1.5.10.1.4. 神経関連事象の簡潔な叙述

末梢性ニューロパチーと判定された事象（最終判定で判定事象名が「末梢性ニューロパチー」から「錯感覚および異常感覚」へ変更となった事象を含む）を発現した治験参加者を以下に示した。判定事象名は**太字**で示した。叙述の本文では，基本語（医師記載用語）を示して，年齢，発現日，重症度，転帰およびデータベースロック時点までの治験薬投与に関する処置を記載した。

個々の事象の詳細は，M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.7.1 および AEP.16.2.7.1.7.1.adj，ならびに B7981015 試験総括報告書 14.3.3 項および B7981032 試験中間報告書 14.3.3 項に示した。

- B7981015/10121019（30 mg 群）**末梢性ニューロパチー**：本治験参加者（40 歳代）は，第 50 日に錯感覚（指および腕のピリピリ感）を発現した（軽度，軽快，用量変更なし）。

- B7981015/11541004（200/50 mg 群）**末梢性ニューロパチー**：本治験参加者（20 歳代）は，第 166 日に錯感覚（手足のピリピリ感）を発現した（軽度，第 171 日に回復，用量変更な

し）。第 247 日に錯感覚（下腿を含む手足のピリピリ感）を発現した（軽度，非対称性，軽快，用量変更なし）。

- B7981032/10742001（50 mg 群）**末梢性ニューロパチー**：本治験参加者（60 歳代）は，B7981032 試験の第 183 日に感覚鈍麻（両足の感覚鈍麻）を発現した（中等度，未回復，用量変更なし）。本治験参加者は，B7981032 試験へ移行する前に，B7981015 試験（10091003）の 200/30 mg 群に 328 日間組み入れられていた。

- B7981032/10513021（200/50 mg 群）**末梢性ニューロパチー**：本治験参加者は，第 21 日に錯感覚（脚の異常感覚）を発現した（軽度，未回復，用量変更なし）。本事象は，最終判定で判定事象名が「末梢性ニューロパチー」から「**錯感覚および異常感覚**」へ変更となった（B7981032 試験中間報告書正誤表）。

- B7981032/10233007（50 mg 群）**末梢性ニューロパチー**：本治験参加者（40 歳代）は，第 70 日に錯感覚（足および下腿のピリピリ感）を発現し（軽度，第 101 日に回復，治験薬投与の一時中止），第 101 日に末梢性ニューロパチーを発現した（中等度，未回復，治験薬投与の中止）。

2.1.5.10.1.5. 日本人集団

PCPAA の日本人では，神経関連事象と判定された事象は 10 mg 群の 1 例に発現し，判定事象名は失神寸前の状態および失神を含む自律神経障害であった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.7.j）。PCPAAV の日本人では，PCPAA で認められた神経関連事象と判定された事象以外に，All 50 mg 群の 1 例に錯感覚および異常感覚が発現した（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.7.j）。

OYEP の日本人では，PCPAA で認められた神経関連事象と判定された事象以外に，神経関連事象と判定された事象はなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.7.j）。

AEP の日本人では，神経関連事象と判定された事象として，脳神経機能障害（All 50 mg 群で 3 例，リトレシチニブ全用量群で 3 例，以下同順），その他の神経学的徴候，症状および画像（2 例，2 例），中枢性ニューロパチーおよび末梢性ニューロパチーを除く運動統合機能障害（1 例，1 例），錯感覚および異常感覚（1 例，1 例），頭痛（1 例，1 例），ならびに失神寸前の状態および失神を含む自律神経障害（0 例，1 例）が認められた（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.7.j）。

2.1.5.10.1.6. B7981037 試験

B7981037 試験では，第 9 ヵ月時点の IENF 密度の平均値および中央値の CFB，ならびに第 9 ヵ月時点の軸索腫脹を伴う IENF の割合の CFB はいずれもわずかであり，200/50 mg 群とプラセボ群で同様であった。このため，9 ヵ月間のリトレシチニブ投与後に IENF 軸索病変（腫脹を含む）が発現したエビデンスは示されなかった。

皮膚パンチ生検によるベースライン時の IENF 密度［平均値（SD）および中央値（Q1，Q3）］は，200/50 mg 群［10.2（3.81）/mm および 9.8（7.4，13.3）/mm］とプラセボ群［11.0（3.95）/mm および 10.7（7.7，13.6）/mm］で同様であった。ベースライン時およびプラセボ対照期の終了時（第 9 ヵ月[a]）のいずれでも，200/50 mg 群およびプラセボ群の IENF 密度の平均値

[a] 第 6 ヵ月に実薬継続投与期に移行した 2 例では第 6 ヵ月

（SD）および中央値（Q1，Q3）は，公表されている正常範囲［平均値：9.8（3.6）/mm～13.8（6.7）/mm[28,29]，中央値：6.6（5.3，9.0）/mm[30]］と一貫していた。プラセボ対照期の終了時では，リトレシチニブ群およびプラセボ群の IENF 密度の平均値および中央値に明らかな変化は認められなかった。

表皮内軸索腫脹は健康人でも低頻度で発現し，その発現頻度は様々であることが知られている[30]。B7981037 試験では，皮膚パンチ生検による軸索腫脹を伴う IENF の割合のベースライン時の中央値（Q1，Q3）は，200/50 mg 群［1.0%（0.0%，3.0%）］とプラセボ群［1.0%（0.0%，3.0%）］で同様であった。プラセボ対照期の終了時（第 9 ヵ月 [a]）の軸索腫脹を伴う IENF の割合の CFB はわずかであり，200/50 mg 群とプラセボ群で同様であった。

リトレシチニブを 9 ヵ月間投与し，IENF の軸索腫脹（イヌの 9 ヵ月反復毒性試験で認められた種特異的所見）に対する影響がプラセボと比較して認められなかったこと，また IENF 密度に変化が認められなかったことは，臨床安全性データに神経学的安全性に対する懸念を示唆するエビデンスが認められなかったことと一致している。

2.1.5.10.2. 聴覚関連事象

第 2/3 相開発プログラムでは，聴力の潜在的な変化を評価するために，事前に規定した時点で聴覚検査（純音聴力検査，語音聴力検査およびイミタンス聴力検査を含む）を定期的に実施した。外部の神経学的安全性判定委員会は，治験実施計画書で規定した聴覚検査の結果（自発的に報告された難聴に関連する有害事象が認められない場合でも）および自発的に報告された難聴に関連する有害事象の両方について，聴覚関連事象の基準に該当するか否かを判断した。

なお，「難聴」の臨床上の定義は「音が増幅されても，聴覚によって発話を理解することができない状態」であるため，リトレシチニブの臨床開発プログラムで難聴の有害事象に適用された MedDRA 用語（感音性難聴など）は，臨床的に誤解を招く恐れがある[31]。

<u>要約</u>

潜在的な聴覚関連事象と判定された事象を評価した結果，リトレシチニブ投与に伴う蝸牛聴器毒性（感音性難聴など）および後迷路性聴器毒性（中枢性聴覚障害など）を示唆するエビデンスは認められなかった。イヌを用いた非臨床毒性試験で認められた BAEP の所見（本所見は聴覚中枢系の影響と考えられた）に関する特定の評価項目を設定した B7981037 試験（参考資料）で，リトレシチニブを 9 ヵ月間投与し，ヒト脳幹の聴覚伝達路の完全性評価に標準的に用いられる測定法 [9] である刺激強度 80 dB での BAEP の I-V 波間潜時をプラセボと比較した結果，BAEP に対する影響は認められなかった。さらに，刺激強度 80 dB での BAEP の V 波振幅に対してもリトレシチニブ投与による影響は認められなかった。

- 中枢性聴覚障害の基準に該当すると判定された事象はなかった。

- 全体として，感音性難聴の基準に該当すると判定された事象は，文献で報告されている既知の聴器毒性薬物の典型的なパターンと一致しなかった。具体的な結果を以下に記述した。

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

- OYEP では，感音性難聴の基準に該当すると判定された事象が 5 例に発現した。内訳は，All 50 mg 群で 3 例（1.1%）および All 30 mg 群で 2 例（0.8%）であった。

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

- 各併合コホートの All 50 mg 群での感音性難聴の基準に該当すると判定された事象の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）を以下に示した。投与期間が長くなることに伴い，感音性難聴のリスクが高くなることはなかった。

  - PCPAA：0.3%，0.67（0.03，3.32）

  - PCPAAV：0.2%，0.48（0.02，2.35）

  - OYEP：1.1%，1.30（0.33，3.55）

  - AEP：1.0%，0.85（0.49，1.39）

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

- AEP のリトレシチニブ全用量群での感音性難聴と判定された事象の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，成人と比較して高齢者で高かったが，95% CI の幅は広かった［高齢者の 6.79（1.72，18.48）に対して成人では 0.94（0.57，1.47）］。

- 青少年では感音性難聴と判定された事象は認められなかった。

B7981037 試験（安全性試験）：

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

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

2.1.5.10.2.1. 第 24 週時までの安全性

2.1.5.10.2.1.1. PCPAA

- 感音性難聴の基準に該当すると判定された事象の発現割合は各投与群で 0.8%以下であり，発現例数は 2 例（50/50 mg 群および All 30 mg 群の各 1 例）であった。プラセボ群では，感音性難聴の基準に該当すると判定された事象はなかった（Table 46，M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.8）。

- 中枢性聴覚障害の基準に該当すると判定された事象は認められなかった。

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

PCPAA のサブコホート（B7981015 試験）では，各投与群の聴覚関連事象の発現に PCPAA と同様の傾向が認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.8.1）。

聴覚関連事象と判定された事象の詳細は M5.3.5.3 SCS PCPAA.16.2.7.1.7.2.adj に示した。

Table 46. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary of Adjudicated Events that Met Criteria for Audiological Safety Placebo-Controlled AA Pool

Customized HLG of Adjudicated EOI Term Adjudicated EOI Term	Ritlecitinib 200/50 mg (N=215) n (%)	Ritlecitinib 50/50 mg (N=130) n (%)	Ritlecitinib 50 mg (N=345) n (%)	Ritlecitinib 30 mg (N=261) n (%)	Ritlecitinib 10 mg (N=62) n (%)	Placebo (N=213) n (%)
With any adjudicated event that met criteria	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
Sensorineural hearing loss	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0
Sensorineural Hearing Loss	0	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0

Placebo-Controlled AA Pool includes the placebo-controlled portion of studies B7931005 (0-24 weeks), B7981015 (0-24 weeks) and B7981037 (0-24 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
n = participants with events. Participants may have events in more than one category.
HLG = higher level group. EOI = event of interest.
B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adadj Source Dataset Creation: 24MAR2022 (11:27) Table Generation: 24MAR2022 (11:27)
Output File: ./aa_scs_nda/PCPAA/ae_adj_aud
Table PCPAA.14.3.1.8.6 is for Pfizer internal use.

2.1.5.10.2.1.2. PCPAAV

PCPAA で認められた聴覚関連事象と判定された事象以外に，PCPAAV では 10 mg 群の 1 例（0.9%）で新たに感音性難聴の基準に該当すると判定された事象が発現した（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.8）。

2.1.5.10.2.2. 第 48 週時までの安全性：OYEP

- 感音性難聴の基準に該当すると判定された事象の発現割合は，All 50 mg 群で 1.1%（3 例），All 30 mg 群で 0.8%（2 例）であった。10 mg 群では感音性難聴の基準に該当すると判定された事象は認められなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.8）。

- 中枢性聴覚障害の基準に該当すると判定された事象は認められなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.8）。

- 全体として，感音性難聴の基準に該当すると判定された事象は少なく，All 50 mg 群と All 30 mg 群での発現例数は同様であった。

聴覚関連事象と判定された事象の詳細は M5.3.5.3 SCS OYEP.16.2.7.1.7.2.adj に示した。

2.1.5.10.2.3. 長期的な安全性：AEP

感音性難聴の基準に該当すると判定された事象が All 50 mg 群の 15 例（1.0%）およびリトレシチニブ全用量群の 18 例（1.1%）に発現し，その 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，それぞれ 0.85（0.49，1.39）および 0.82（0.50，1.28）であった（Table 47）。

中枢性聴覚障害の基準に該当すると判定された事象は認められなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.7.2.adj）。

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

内因性および外因性要因別の聴覚関連事象の解析

AEP では，感音性難聴と判定された事象を発現した治験参加者が少なかったため，内因性および外因性要因別の 100 人年あたりの発現率の 95% CI の幅が広かった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.8.age，AEP.14.3.1.5.8.aasev，AEP.14.3.1.5.8.sex，AEP.14.3.1.5.8.race，AEP.14.3.1.5.8.region）。

- 年齢別：リトレシチニブ全用量群での感音性難聴と判定された事象の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，18 歳以上と比較して，65 歳以上で高かったが，95% CI の幅は広かった［65 歳以上の 6.79（1.72，18.48）に対して 18 歳以上では 0.94（0.57，1.47）］。青少年（12 歳以上 18 歳未満）では感音性難聴と判定された事象は認められなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.8.age）。

聴覚関連事象と判定された事象の詳細は M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.7.2.adj に示した。

Table 47. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events of Interest All-Exposure Pool Customized Higher Level Group of Adjudicated EOI Term : Sensorineural hearing loss

	Ritlecitinib 50 mg	Any Ritlecitinib
N	1521	1628
Number of Participants with Event, n (%)	15 (1.0)	18 (1.1)
Total Drug Exposure (PY)	1869.45	2198.02
Incidence Rates (95% CI) [a]	0.85 (0.49, 1.39)	0.82 (0.50, 1.28)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data up to the end of risk period.Risk period is defined as period from the first dose of ritlecitinib to the earliest of [last dose date + 35 days], [death date], or [data cutoff date].
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for participants with events, and up to the end of risk period for participants without events.
n: Number of participants with the event.
a. Study-size adjusted results per 100 PY and mid-p gamma intervals.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Source Dataset Creation: 29MAR2022 (09:24) Table Generation: 29APR2022 (23:35)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adae_ird_hr_aud
Table AEP.14.3.1.5.8 is for Pfizer internal use.

2.1.5.10.2.4. 聴覚関連事象の簡潔な叙述

聴覚関連事象である感音性難聴の基準に該当すると判定された事象を発現した治験参加者の要約を Table 48 に示した。基本語（医師記載用語），発現日，重症度，転帰，治験薬との因果関係およびデータベースロック時点までの治験薬投与に関する処置を記載した。

個々の事象の詳細は，M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.7.2 および AEP.16.2.7.1.7.2.adj，ならびに B7981015 試験総括報告書 14.3.3 項および B7981032 試験中間報告書 14.3.3 項に示した。

Table 48. Participants with Audiological EOI term Sensorineural hearing loss

Study/PID (Age)	Preferred Term (verbatim term)	AE Start (Study Day)/AE End (Study Day)	Severity	Event Outcome	Causality	Action Taken for Study Drug
B7981015/ 10871004 (young adult)	Deafness neurosensory (sensorineural deafness)	174/ 286	Mild	Resolved	Related	Dose not changed
B7981032/ 10422002 (early 70's)	Deafness (worsening of hearing loss)	183/ 772	Mild	Resolved	Not related (subject had mild hearing loss)	Dose not changed
B7981015/ 10101020 (B7981032/10512013) (mid 60's)	Deafness neurosensory (worsening bilateral sensorineural hearing change)	168/ 225	Mild	Resolved	Related	Dose not changed
	Deafness unilateral (right ear hearing loss)	225/ >330	Mild	Not resolved	Related	Dose not changed
	Deafness unilateral (right ear hearing loss)	225/ 504	Mild	Resolved	Related	Dose not changed
B7981032/ 10042001 (early 60's)	Hypoacusis (hearing worsened right ear 20 dB decrease at 4000 Hz)	4/ 165	Mild	Resolved	Not related (audio test results fair to good reliability subject anxious and claustrophobic)	Dose not changed
	Audiogram abnormal (hearing worsening left ear at 4000 Hz	522/ >800	Mild	Not resolved	Not related (age related hearing decline)	Dose not changed
	Hypoacusis (hearing worsening left ear at 4000 Hz)	711/ >800	Mild	Not resolved	Not related (likely age related)	Dose not changed
B7981032/ 10992003 (late 40's)	Deafness neurosensory (sensorineural hearing loss)	714/ >714	Mild	Resolving	Related	Dose not changed

Table 48. Participants with Audiological EOI term Sensorineural hearing loss

Study/PID (Age)	Preferred Term (verbatim term)	AE Start (Study Day)/AE End (Study Day)	Severity	Event Outcome	Causality	Action Taken for Study Drug
B7981015/ 10521008 (B7981032/ 10322005) (mid 30's)	Deafness neurosensory (sensorineural hearing loss)	179/ >347	Mild	Not resolved	Not related (possible acoustic trauma)	Dose not changed
	Deafness neurosensory (left sensorineural hearing loss)	179/ >575	Mild	Not resolved	Not related (possible acoustic trauma)	Dose not changed
B7981032/ 11212004 (late 20's)	Hypoacusis (decreased binaural hearing from baseline)	175/ 272	Mild	Resolved	Related	Dose not changed
B7981032/ 10752001 (early 50's)	Hypoacusis (right ear, decreased 20 dB at 8 kHz	255/ 438	Mild	Resolved	Not related-other (the subject has a history of occupational noise exposure)	Dose not changed
B7981015/ 11551004 (early 30's)	Deafness (hearing loss of up to 30 dB at 4000 Hz)	1/ >1	Mild	Not resolved	Related	n/a
B7981032 10132001 (late 60's)	Hypoacusis (worsening of right ear decreased hearing)	189/ >202	Mild	Not resolved	Related	n/a
B7981019/ 10561005 (late 40's)	Deafness neurosensory (sensorineural hearing loss)	170/ >231	Mild	Not resolved	Related	n/a
B7981019/ 11341005 (early 50's)	Deafness neurosensory (unilateral sensorineural hearing loss)	169/ >225	Mild	Resolved	Related	Dose not changed
B7981032/ 10653005 (mid 20's)	Deafness neurosensory (sensorineural hearing loss)	365/ >548	Mild	Not resolved	Related	Dose not changed

Table 48. Participants with Audiological EOI term Sensorineural hearing loss

Study/PID (Age)	Preferred Term (verbatim term)	AE Start (Study Day)/AE End (Study Day)	Severity	Event Outcome	Causality	Action Taken for Study Drug
B7981032/ 10793001 (early 30's)	Deafness neurosensory (pathological type of hearing loss by the type of sensorineural hearing loss)	358/ 558	Mild	Resolved	Not related-other (cause is unknown)	Drug interrupted
B7981015/ 10121018 (early 50's)	Deafness neurosensory (increased sensorineural hearing loss [detected on audiology])	309/ >313	Mild	Not resolved	Not related-other (unknown)	Dose not changed
B7981015/ 11701004 (late 20's)	Deafness neurosensory (sensorineural hearing loss in the right ear)	169/ >349	Moderate	Not resolved	Related	Dose not changed
B7981032/ 11282003	Deafness neurosensory (sensorineural deafness in the left ear worsening)	169/ 279	Mild	Resolved	Related	Dose not changed
	Deafness neurosensory (sensorineural hearing loss in the right ear)	169/ 349	Moderate	Resolved	Related	Dose not changed
B7981032/ 11262001 (late 20's)	Deafness neurosensory (hearing loss of sensorineural nerve in the right ear)	677/ 771	Mild	Resolved	Related	Dose not changed
B7981019/ 10641007 (early 40's)	Deafness neurosensory (sensorineural hearing loss [left ear])	104/ 206	Mild	Resolved	Related	Drug withdrawn

Source: M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.7.2

2.1.5.10.2.5. 聴覚関連事象の解析

リトレシチニブの臨床開発プログラムで感音性難聴と判定された事象は，文献で報告されている既知の聴器毒性薬物による典型的な感音性難聴のパターンには当てはまらなかった。聴器毒性による聴覚症状は聴器毒性薬物により異なるが，聴器毒性薬物に起因する感音性難聴は一般的に高音域難聴であり，両側性，用量依存的，進行性で，不可逆的もしくは投与中断により軽快または回復する傾向があると特徴付けられている[32,33,34]。聴器毒性による感音性難聴は，一般的に投与期間中に進行し[32,33,34,35,36,37]，投与中止前に難聴が発現した場合は，投与中止後も進行が継続することがある[32,35]。既知の聴器毒性薬物の投与期間中に聴覚が回復したと報告する文献はない。

- AEP では，感音性難聴と判定された 18 例のうち 9 例で，各治験の実薬投与期間中に実施した従来の聴覚検査において聴覚の回復が認められた。

また，聴器毒性の影響は典型的に基底部から頂部へと向かうことから（蝸牛の基底部は高周波数を，頂部は低周波数を感知する）[35]，最初に高周波数が影響を受け，投与を継続または増量すると低周波数にも影響が及ぶことがある[32,34,35,36,37,38,39,40]。

- AEP では，感音性難聴と判定された 18 例中 7 例で，高周波数ではなく低周波数から感音性難聴の症状が認められた。

聴器毒性による難聴は，一側性の場合もあるが，多くの場合は両側性であり，ほとんどの場合，対称性である[32,36,38,39,41]。Kokong らが報告した薬剤誘発性毒性の研究結果では，両側性かつ対称性難聴が 127 例（81.4%），両側性かつ非対称性難聴が 15 例（9.6%），一側性難聴が 14 例（9.0%）であった[41]。

- AEP では，感音性難聴と判定された 18 例中 14 例が一側性の感音性難聴であった。

通常の聴力測定での測定誤差は周波数に関係なくランダムに生じる[42]。このため，単一の周波数を用いて真の聴力低下を検出するには検査閾値をかなり大きく設定する必要がある。一方，隣接する 2 つの検査周波数で認められる変動は，ただの測定誤差ではない可能性がある。よって，隣接する 2 つの検査周波数を用いて連続して行われた検査で得られるより小さい変動の方が，真の変動である可能性が高い。また，繰り返し複数回検査して得られた結果の方が，真の変動である可能性が高い[37]ことは Royster および Royster[43]が報告している。

重要な聴力の変動に関する基準は，過去数十年間で数多く提案されている。聴力変動の早期発見に最もよく用いられている基準は，American Speech Language Hearing Association のガイドラインおよび American Academy of Audiology Position Statement and Clinical Practice Guidelines に示されている[44,45]。これらのガイドラインの目的は，コミュニケーション能力に顕著な変化が認められる前に聴力変動を発見することである。聴力変動が顕著であるとみなされるためには，純音空気伝導閾値が次の 3 つの基準のうちいずれかに該当する必要がある：（1）単一の周波数で 20 dB 超の低下，（2）隣接する 2 つの周波数で 10 dB 超の低下，（3）連続する 3 つの周波数で以前は反応があったが反応なし。変動幅は常にベースライン時の測定値に基づき計算され，繰り返し検査による確認が必須である。しかし，これらの基準は聴力変動を早期に発見するためだけにデザインされたものであり，臨床試験で実施するような，聴力変動の程度を示したり，疾患の重症度を分類したりするものではない。

聴力変動の程度を分類し，臨床試験間や投与群間での比較をすることを目的とした採点システムがある。これらはいずれも主に従来の周波数域での純音空気伝導閾値に基づく尺度である。

米国の臨床試験で有害事象を Grade 別に分類するために最もよく使われる基準は，アメリカ国立がん研究所の CTCAE Ototoxicity Grade である [35]。

- CTCAE 第 5.0 版に基づく結果を以下に示した。
  最終の聴覚評価で CTCAE Grade 1 の基準を満たす感音性難聴と判定された事象が，AEP の 3 例で認められた。「耳および迷路障害」の CTCAE Grade 1 の基準は，1，2，3，4，6，8 kHz のオージオグラム上で 2 つの隣接する周波数での平均聴力の閾値変動が 15～25 dB である。また全般的な定義として，CTCAE Grade 1 は軽度である（症状がないまたは軽度の症状；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない）。CTCAE Grade 2，3 または 4 の基準に該当した治験参加者はいなかった。つまり，感音性難聴と判定された事象が発現した AEP の残りの治験参加者では，最終の聴覚評価で CTCAE のいずれかの Grade の基準に該当した治験参加者はいなかった[46]。CTCAE Grade 1 の基準に該当した感音性難聴と判定された事象を発現した 3 例（B7981019 試験 11341005，B7981032 試験 10042001 および B7981032 試験 10322005）の詳細は Table 48 に示した。

- リトレシチニブの臨床開発プログラムでは，感音性難聴と判定された事象を発現した 18 例のうち，聴力の閾値におけるベースラインからの変化は 17 例でやや軽度，1 例で中等度であり，難聴の定義に該当する治験参加者はいなかった。

2.1.5.10.2.6. 日本人集団

PCPAA，PCPAAV および OYEP の日本人では，聴覚関連事象と判定された事象は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.8.j，PCPAAV.14.3.1.5.8.j，OYEP.14.3.1.5.8.j）。

AEP の日本人では，感音性難聴の基準に該当すると判定された事象が All 50 mg 群の 1 例（1.0%）およびリトレシチニブ全用量群の 1 例（1.0%）に発現した。100 人年あたりの発現率（95% CI）は，それぞれ 0.68（0.03，3.46）および 0.59（0.03，2.94）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.8.j）。

2.1.5.10.2.7. B7981037 試験

イヌの非臨床毒性試験で聴覚中枢系への影響と考えられる BAEP 所見が認められたことから，B7981037 試験（参考資料）ではこれに関連する特定の評価項目を設定した。BAEP に基づく主要評価項目である刺激強度 80 dB での BAEP の I-V 波間潜時の CFB は，ヒト脳幹の聴覚伝達路の完全性を評価するための標準的な評価項目である [9]。

第 9 ヵ月まで，200/50 mg 群およびプラセボ群ともに BAEP の I-V 波間潜時の CFB の平均値に顕著な変化はなく，I-V 波間潜時の平均値に 2 群間で顕著な差はなかった。I-V 波間潜時の平均値は，公表された標準データの範囲内であった。プラセボ群の 1 例では，第 9 ヵ月時の BAEP の I-V 波間潜時の CFB は公表された標準データの 2SD 超であった。200/50 mg 群の 1 例は，低刺激強度での BAEP の V 波が欠如（片側）しており，聴覚は正常（両側），刺激強度 80 dB での BAEP は正常（両側），ならびに機能障害または有害事象の報告はなかった。本症例を神経聴覚学分野の専門家委員会が検討したところ，聴神経および聴性脳幹のいずれにも神経伝達異常の所見はなく，BAEP の波形パターンはイヌの所見とは異なり，ヒトでは I 波が欠如し，イヌでは V 波が欠如していた。専門家委員会は，BAEP の波形の欠如の原因として，誘発された反応の振幅が小さすぎて脳波図で確認できなかったと結論付けた。

- リトレシチニブの臨床開発プログラムでの判定結果および神経聴覚学分野の専門家委員会による B7981037 試験の第 9 ヵ月までの BAEP データの評価結果において，脳幹の聴神経に神

経伝達異常の所見はなく，判定された事象は文献で報告されている既知の聴覚毒性薬物の典型的なパターンと一致しなかった。

2.1.5.11. 皮膚関連事象

リトレシチニブの臨床開発プログラムでは，発疹，ざ瘡および毛包炎などの皮膚に関連する有害事象が報告されている。また，リトレシチニブおよびその他の JAK 阻害経口薬の投与後に蕁麻疹を含む過敏症関連の事象も報告されている。皮膚関連事象は CMQ（Appendix 3.7）を用いて定義した。本項で示した皮膚関連事象の要約では，発疹および皮疹 NEC（高位語），ざ瘡（高位語），毛包炎（基本語）および蕁麻疹（高位語）を中心に記述した。帯状疱疹および単純ヘルペスは，それぞれ 2.1.5.3 項および 2.1.5.4 項で要約した。

要約

- PCPAA のいずれかの投与群で発現割合が 2%超であった皮膚関連事象（基本語別）は，蕁麻疹，毛包炎，ざ瘡，アトピー性皮膚炎，接触皮膚炎，そう痒症および発疹であった。
    - プラセボ群と比較して 50/50 mg 群で発現割合が 2%以上高かった皮膚関連事象は，蕁麻疹（50/50 mg 群 4.6%，プラセボ群 1.4%，以下同順）および発疹（3.8%，0.9%）であった。
    - ざ瘡，蕁麻疹および毛包炎の発現割合は，リトレシチニブの用量の増加に伴い高くなり，200/50 mg 群で最も高かった。
- OYEP および AEP では，All 50 mg 群で最も多く認められた皮膚関連事象（基本語）は，蕁麻疹，毛包炎，ざ瘡および発疹であった。
- OYEP では，ざ瘡およびそう痒症は，All 50 mg 群と比較して All 30 mg 群で多く認められた。
- AEP では，蕁麻疹の発現は治験薬の投与開始から最初の 8 週間に多く認められた。
- 大部分の皮膚関連事象は軽度または中等度であり，重篤な皮膚関連事象は 1 件（湿疹）であった。投与の中止または一時中止に至った事象は少なかった。投与の中止または一時中止に至った事象で最も多かったのは蕁麻疹であった。
- AEP の All 50 mg 群では，蕁麻疹および毛包炎は，アジア人で多く発現した。

2.1.5.11.1. 第 24 週時までの安全性

2.1.5.11.1.1. PCPAA

皮膚関連事象（CMQ）の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，10 mg 群［21.0%および 41.72（23.19，69.55）］およびプラセボ群［20.2%および 53.06（38.05，72.32）］と比較して，200/50 mg 群，50/50 mg 群，All 50 mg 群および All 30 mg 群で同様であった［範囲：200/50 mg 群の 22.3%および 57.09（41.61，76.76）～50/50 mg 群の 25.4%および 52.92（37.03，73.46）］（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.9，PCPAA.14.3.1.5.9.1）。

- 主な皮膚関連事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）のうち，プラセボ群と比較してリトレシチニブ群で発現割合が高く，リトレシチニブの用量増加に伴い発現割合が上昇した事象は，蕁麻疹，毛包炎およびざ瘡であった。また，アトピー性皮膚炎は，発現割合が 5%

未満であったものの，リトレシチニブの用量増加に伴う発現割合の上昇が認められ，プラセボ群と比較してリトレシチニブ群で発現割合が高かった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.3.5）。

- プラセボ群と比較して 50/50 mg 群で発現割合が 2%以上高かった皮膚関連事象は，蕁麻疹（50/50 mg 群 4.6%，プラセボ群 1.4%，以下同順）および発疹（3.8%，0.9%）であった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.3.5）。

- 重篤な皮膚関連事象として，第 147 日に 1 例［B7981015 試験 10971007（10 mg 群）］に湿疹（中等度，関連あり，回復，治験中止）が発現した（M5.3.5.3 SCS PCPAA.16.2.7.1.8）。本治験参加者にはアトピー性皮膚炎の既往歴があった。

発疹および皮疹 NEC（高位語）

- 発疹および皮疹 NEC（高位語）の発現割合は，50/50 mg 群で 4.6%，All 50 mg 群で 3.2%，200/50 mg 群で 2.3%，All 30 mg 群で 1.9%，10 mg 群で 1.6%およびプラセボ群で 1.4%であった。

- 最も多く認められた発疹および皮疹 NEC（高位語）に該当する基本語は発疹であった。

- 発疹および皮疹 NEC（高位語）に該当する事象のうち，All 30 mg 群の 1 例に重度の斑状皮疹が発現し，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。治験薬の投与を一時中止したプラセボ群の 1 例を除き，いずれの発疹および皮疹 NEC（高位語）に該当する事象も治験の中止，投与の中止または一時中止を要さずに消失した。

ざ瘡［高位語（ざ瘡様皮膚炎を含む）］

- ざ瘡（高位語）の発現割合は，10 mg 群（4.8%）およびプラセボ群（4.7%）と比較して，200/50 mg 群（6.5%），50/50 mg 群（7.7%），All 50 mg 群（7.0%）および All 30 mg 群（7.3%）で高かった。

- 最も多く認められたざ瘡（高位語）に該当する基本語はざ瘡であった。ざ瘡様皮膚炎は，10 mg 群およびプラセボ群を除いてすべての投与群で報告され，All 30 mg 群で発現割合が最も高かった（1.9%）。

- ざ瘡（高位語）に該当する事象はいずれも軽度または中等度，かつ非重篤であり約半数は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。投与を一時中止，治験または投与を中止した治験参加者はいなかった。また，大部分の事象は治験薬の投与中止または一時中止を要さずに消失した。

毛包炎（基本語）

- 毛包炎（基本語）の発現割合は，プラセボ群（1.9%）と比較して，200/50 mg 群（5.6%），50/50 mg 群（3.1%），All 50 mg 群（4.6%），All 30 mg 群（4.2%）および 10 mg 群（3.2%）で高かった。

- 50/50 mg 群での毛包炎（基本語）の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，白人［2.5%および 4.30（0.72，14.21）］および黒人［0%および 0.00（0.00，83.77）］と比

較して，アジア人［4.7%および 10.00（1.67，33.05）］で高かったが，95% CI の幅は広かった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1.race）。

- いずれの毛包炎（基本語）も軽度または中等度，かつ非重篤であり，大部分は治験責任医師により治験薬との関連はないと判断された。大部分の事象は治験薬の投与中止または一時中止を要さずに消失した。1 例で治験薬の投与が一時中止されたが，治験または投与を中止した治験参加者はいなかった。

蕁麻疹（高位語）

- 蕁麻疹（高位語）の発現割合は，10 mg 群（1.6%）およびプラセボ群（1.4%）と比較して，200/50 mg 群（5.6%），50/50 mg 群（4.6%），All 50 mg 群（5.2%）および All 30 mg 群（4.2%）で高かった。

- 50/50 mg 群での蕁麻疹（基本語）の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，白人［1.3%および 2.14（0.10，10.56）］および黒人［0%および 0.00（0.00，85.05）］と比較して，アジア人［11.6%および 25.25（9.25，55.98）］で高かったが，95% CI の幅は広かった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1.race）。

- 蕁麻疹（高位語）に該当する事象はいずれも軽度または中等度，かつ非重篤であり，大部分は治験責任医師により治験薬との関連はないと判断された。ほとんどの事象は治験薬の投与中止または一時中止を要さずに消失した。2 例で投与が一時中止され，2 例で治験薬の投与が中止された。

用量反応性および導入投与の評価（B7981015 試験）

- 皮膚関連事象（CMQ）の発現割合は，50/50 mg 群で 25.4%であり，30/30 mg 群（22.0%），10/10 mg 群（21.0%）およびプラセボ群（21.4%）と同様であった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.9.1）。50/50 mg 群と比較して，200/50 mg 群（22.3%）で発現割合が高くなることはなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.9）。

- 毛包炎（基本語）の発現割合は，50/50 mg 群（3.1%）と比較して，200/50 mg 群（5.6%）で高かった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.3.5）。

皮膚関連事象の詳細は M5.3.5.3 SCS PCPAA.16.2.7.1.8 に示した。

2.1.5.11.1.2. PCPAAV

PCPAAV の皮膚関連事象の発現状況は，PCPAA と同様であった（2.1.5.11.1.1 項，M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.3.5）。

PCPAAV または PCPAAV サブコホートでの皮膚関連事象の一覧，発現割合，発現率，発現率の差，ハザード比およびイベント発現までの期間のデータは，以下に示す表または図に含めた。

M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.9	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ)
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.9.1	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Dermatological Events (CMQ) of Interest (B7981015, B7981019)
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.6.9	Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ)
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.16.2.7.1.8	Listing of Treatment-Emergent Dermatological Events of Special Interest (CMQ)

2.1.5.11.2. 第 48 週時までの安全性：OYEP

皮膚関連事象（CMQ）の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，10 mg 群［27.4%および 37.46（22.54，58.76）］と比較して，All 50 mg 群［32.6%および 46.78（37.59，57.55）］および All 30 mg 群［32.2%および 48.32（38.78，59.52）］で高かった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.9）。

重篤な湿疹（基本語）が 1 例に発現した（2.1.5.11.1.1 項）。

All 50 mg 群で最も多く認められた皮膚関連事象（基本語）は，毛包炎（7.3%），ざ瘡（6.9%），蕁麻疹（6.1%）および発疹（4.2%）であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.3.5）。

- 発疹は，All 30 mg 群（1.5%）および 10 mg 群（0%）と比較して，All 50 mg 群（4.2%）で多く発現した。蕁麻疹は，All 30 mg 群（5.4%）および 10 mg 群（1.6%）と比較して，All 50 mg 群（6.1%）で多く発現した。

- All 50 mg 群と比較して All 30 mg 群で多く認められた皮膚関連事象は，ざ瘡（All 30 mg 群 8.4%，All 50 mg 群 6.9%，以下同順）およびそう痒症（3.8%，1.9%）であった。

皮膚関連事象の詳細は M5.3.5.3 SCS OYEP.16.2.7.1.8 に示した。

2.1.5.11.3. 長期的な安全性：AEP

皮膚関連事象（CMQ）の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，All 50 mg 群［27.8%および 28.76（26.11，31.63）］とリトレシチニブ全用量群［31.6%および 30.99（28.39，33.77）］で同様であった（Table 49）。

AEP での All 50 mg 群の皮膚関連事象（CMQ）の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，PCPAA，PCPAAV および OYEP の All 50 mg 群と比較して低かった［PCPAA の All 50 mg 群 60.12（47.97，74.47），PCPAAV の All 50 mg 群 59.96（50.06，71.34），OYEP の All 50 mg 群 46.80（37.61，57.58）］（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.9，PCPAAV.14.3.1.5.9，OYEP.14.3.1.5.9）。

- 重篤な湿疹（基本語）が 1 例に発現した（2.1.5.11.1.1 項）。

- All 50 mg 群で最も多く認められた皮膚関連事象（基本語）は，ざ瘡（8.2%），蕁麻疹（5.0%），毛包炎（4.3%）および発疹（2.0%）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.3.5）。

発疹および皮疹 NEC（高位語）

- 発疹および皮疹 NEC（高位語）の発現割合は，All 50 mg 群（2.8%）とリトレシチニブ全用量群（3.0%）で同様であった。

- All 50 mg 群で最も多く認められた発疹および皮疹 NEC（高位語）に該当する基本語は発疹（2.0%）であった。

- 発疹および皮疹 NEC（高位語）に該当する事象はいずれも軽度または中等度，かつ非重篤であり，大部分は治験責任医師により治験薬との関連はないと判断され，治験薬の投与中止または一時中止を要さずに消失した。発疹（基本語）による投与の一時中止は 3 例（0.2%），治験または投与の中止は 2 例（0.1%）で認められた。

- All 50 mg 群では，発疹および皮疹 NEC（高位語）に該当する事象の発現までの期間の中央値は 14.3 週であり，消失までの期間の中央値は 8 日であった。

ざ瘡［高位語（ざ瘡様皮膚炎を含む）］

- ざ瘡（高位語）の発現割合は，All 50 mg 群（9.1%）とリトレシチニブ全用量群（10.4%）で同様であった。

- All 50 mg 群で最も多く認められたざ瘡（高位語）に該当する基本語はざ瘡（8.2%）であった。ざ瘡様皮膚炎の発現割合は，All 50 mg 群で 0.9%，リトレシチニブ全用量群で 1.2%であった。

- ざ瘡（高位語）に該当する事象はいずれも軽度または中等度，かつ非重篤であった。大部分の事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され，消失または軽快した。治験薬投与の一時中止は 1 例（0.1%），治験または投与の中止（合併症のざ瘡の悪化）は 1 例（0.1%）で認められた。

- All 50 mg 群では，ざ瘡（高位語）に該当する事象の発現までの期間の中央値は 19 週であり，消失までの期間の中央値は 133 日であった。

毛包炎（基本語）

- 毛包炎（基本語）の発現割合は，All 50 mg 群（4.3%）とリトレシチニブ全用量群（5.2%）で同様であった。

- All 50 mg 群での毛包炎（基本語）の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，白人［2.8%および 2.40（1.65，3.40）］および黒人［1.8%および 1.94（0.09，10.54）］と比較して，アジア人［9.3%および 7.83（5.44，10.95）］で高かった。

- いずれの毛包炎（基本語）も軽度または中等度，かつ非重篤であった。大部分の事象は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたが，治験薬の投与中止または一時中止を要さずに消失または軽快した。投与の一時中止は 1 例で認められ，治験または投与を中止した治験参加者はいなかった。

- All 50 mg 群では，毛包炎（基本語）の発現までの期間の中央値は 22 週であり，消失までの期間の中央値は 67 日であった。

蕁麻疹（高位語）

- 蕁麻疹（高位語）の発現割合は，All 50 mg 群（5.3%）とリトレシチニブ全用量群（6.0%）で同様であった。

- All 50 mg 群での蕁麻疹（基本語）の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，白人［3.3%および 2.66（1.88，3.68）］と比較して，アジア人［10.5%および 8.60（6.10，11.82）］および黒人［7.0%および 6.68（2.12，17.52）］で高かった。

- 蕁麻疹（高位語）に該当する事象はいずれも軽度または中等度，かつ非重篤であった。大部分の有害事象は治験責任医師により治験薬との関連はないと判断され，治験薬の投与中止または一時中止を要さずに消失した。蕁麻疹（基本語）を発現した 93 例（5.7%）のうち，16 例（1%）が投与を一時中止し，7 例（0.4%）が治験または投与を中止した。

- All 50 mg 群では，蕁麻疹（高位語）に該当する事象の発現までの期間の中央値は 8.1 週であり，消失までの期間の中央値は 7 日であった。

過敏症

AEP のリトレシチニブ全用量群での結果を以下に示した。

- アナフィラキシー反応が 1 例（0.1%）に認められ，重篤な有害事象と判断された。

- 過敏症が 6 例（0.4%）に認められた。このうち 1 例では，第 13 日に過敏症が発現し，重篤な有害事象と判断され，治験または投与が中止された。残りの 5 例で発現した過敏症は，非重篤で，軽度または中等度の有害事象であり，治験薬との関連はなく，アレルギーが原因であると判断された。これらの過敏症の発現日は第 73 日～第 526 日であった。これらの非重篤の過敏症はいずれも，投与を一時中止することなく消失した。

上述した重篤な有害事象の簡潔な叙述を以下に記載した（B7981032 試験中間報告書 14.3.3 項）。

- B7981032/10232011（All 50 mg 群）：本治験参加者（40 歳代）は，第 113 日に重篤な**アナフィラキシー反応**を発現した。本事象は重度であり，治験責任医師により治験薬との関連はないと判断されたが，原因は不明であった。本治験参加者にはリトレシチニブ以外の薬剤に対する薬物過敏症の既往歴があった［2018 年に発現した sulfasalazine 投与に伴う好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS 症候群）を含む］。第 113 日に咽頭に蕁麻疹および腫脹を呈した。その後，失神し，緊急救命室に運ばれた。本治験参加者は promethazine の投与を受け，その後 prednisolone も投与された。治験薬の投与は一時中止され，治験薬の最終投与日は第 118 日であった。第 121 日に本事象は消失した。第 127 日に重度の湿疹が発現し，prednisolone による治療の継続が必要であった。治験薬の投与は再開されることなく，湿疹に対する反応により治験を中止した。

- B7981032/10203003（All 50 mg 群）：本治験参加者（20 歳代）は，第 13 日に重篤な**過敏症**を発現した。本事象は中等度であり，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。本治験参加者には cefprozil に対する薬物アレルギーの既往歴があり，体に発赤および赤色斑

の発現が予測されたが，発熱および呼吸困難は予測されていなかった。第 13 日に非重篤の頭痛が発現し，paracetamol を服用した後に全身に発赤および赤色斑が認められ，発熱および呼吸困難が伴った。第 15 日に予約外で診療所を訪れ，diphenhydramine が投与され，その後，症状が改善しなかったため，緊急救命室に搬送された。緊急救命室では，浮動性めまいおよび頭痛以外に，非重篤の悪心および嘔吐が認められた。本治験参加者は metoclopramide，cetirizine，epinephrine および prednisone の投与を受けた。治験薬の投与は中止され，第 18 日に本事象は消失した。低血圧，呼吸窮迫およびアナフィラキシーショックは認められなかったため，アナフィラキシー反応の定義は満たさなかった。

皮膚関連事象の詳細は M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.8，蕁麻疹の詳細は M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.14 に示した。

蕁麻疹の発現までの期間

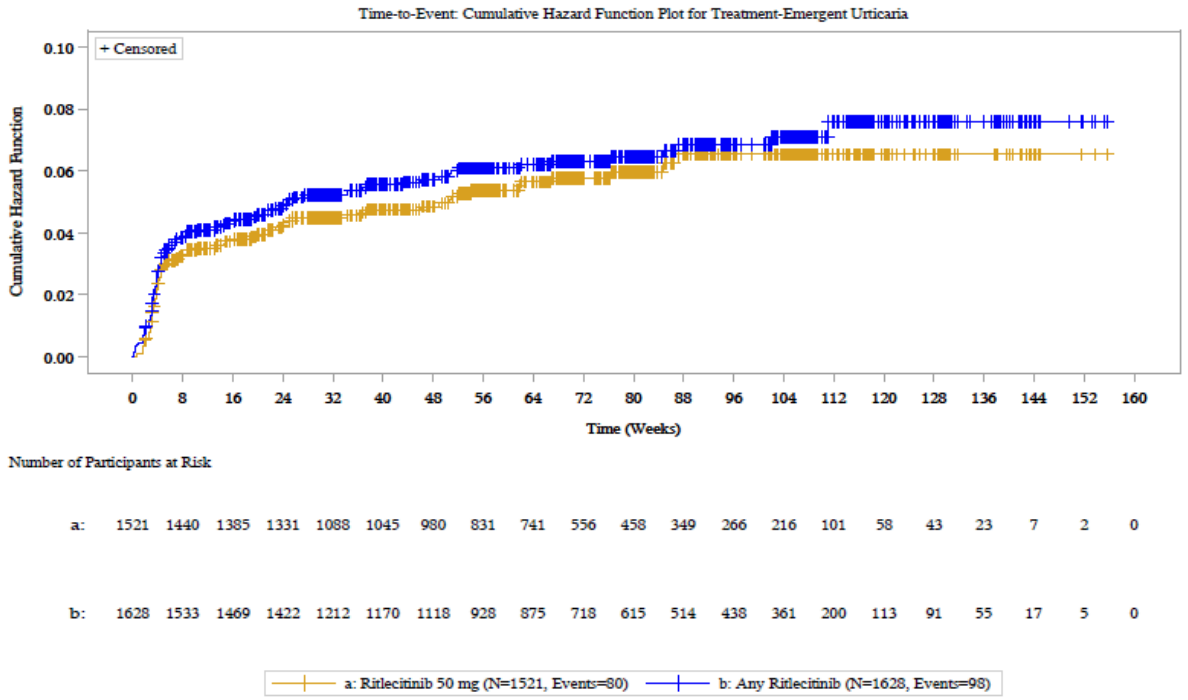
All 50 mg 群およびリトレシチニブ全用量群では，主に治験薬の投与開始から最初の 8 週間で蕁麻疹が認められた。曝露期間が第 112 週を超えた治験参加者数は限られているものの，第 112 週を超えてから新たに発現した蕁麻疹はなかった（Figure 6）。

Table 49. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ) All-Exposure Pool

	Ritlecitinib 50 mg	Any Ritlecitinib
N	1521	1628
Number of Participants with Event, n (%)	423 (27.8)	514 (31.6)
Total Drug Exposure (PY)	1473.87	1658.38
Incidence Rates (95% CI) [a]	28.76 (26.11, 31.63)	30.99 (28.39, 33.77)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data up to the end of risk period.Risk period is defined as period from the first dose of ritlecitinib to the earliest of [last dose date + 35 days], [death date], or [data cutoff date].
PY (Patient-Year): Total follow up time calculated up to the day of the first event for participants with events, and up to the end of risk period for participants without events.
n: Number of participants with the event.
a. Study-size adjusted results per 100 PY and mid-p gamma intervals.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Source Dataset Creation: 29MAR2022 (09:24) Table Generation: 29APR2022 (23:27)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adae_ird_hr_rash
Table AEP.14.3.1.5.9 is for Pfizer internal use.

Figure 6. Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for Treatment-Emergent Urticaria – All Exposure Pool



All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data up to the end of risk period. Risk period is defined as period from the first dose of ritlecitinib to the earliest of [last dose date + 35 days], [death date], or [data cutoff date].
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtteae Source Dataset Creation: 29MAR2022 (09:24) Table Generation: 05APR2022 (11:49)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adae_km_urt_f1

Source: Figure AEP.14.3.1.6.3 for Pfizer internal use only

2.1.5.11.4. 日本人集団

PCPAA

- PCPAA の日本人では，皮膚関連事象（CMQ）は，200/50 mg 群の 1 例（12.5%），50/50 mg 群の 2 例（22.2%），All 50 mg 群の 3 例（17.6%），All 30 mg 群の 7 例（43.8%），10 mg 群の 2 例（40.0%）およびプラセボ群の 1 例（11.1%）に発現した。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した皮膚関連事象（基本語）は，All 30 mg 群の蕁麻疹［4 例（25.0%）］および毛包炎［2 例（12.5%）］であり，他に 2 例以上に発現した事象はなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.3.5.j）。

- 発疹および皮疹 NEC（高位語）に該当する事象を発現した日本人はいなかった。

- ざ瘡（高位語）に該当する事象として，50/50 mg 群の 1 例（11.1%）に嚢胞性ざ瘡（基本語）が発現した。

- 毛包炎（基本語）は，All 30 mg 群の 2 例（12.5%）および 10 mg 群の 1 例（20.0%）に発現した。

- 蕁麻疹（高位語）に該当する事象として，All 30 mg 群の 4 例（25.0%），200/50 mg 群の 1 例（12.5%）およびプラセボ群の 1 例（11.1%）に蕁麻疹（基本語）が発現した。

- 皮膚関連事象（CMQ）の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，200/50 mg 群で 30.56（1.52，150.74），50/50 mg 群で 59.49（9.96，196.54），All 50 mg 群で 45.22（11.50，123.08），All 30 mg 群で 134.99（59.03，267.04），10 mg 群で 128.84（21.59，425.67），プラセボ群で 24.71（1.24，121.89）であった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.9.j）。

PCPAAV

- PCPAAV の日本人では，PCPAA で認められた皮膚関連事象（CMQ）以外に，200/50 mg 群の各 1 例に単純ヘルペスおよび帯状疱疹，50/50 mg 群の各 1 例にアトピー性皮膚炎，接触皮膚炎および蕁麻疹，10 mg 群の各 1 例にアトピー性皮膚炎および接触皮膚炎，プラセボ群の各 1 例に毛包炎および皮脂欠乏性湿疹が新たに認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAAV. PCPAA.14.3.1.3.5.j）。

- 皮膚関連事象（CMQ）の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，200/50 mg 群で 25.0%および 62.58（15.92，170.78），50/50 mg 群で 33.3%および 147.27（40.79，399.14），All 50 mg 群で 23.3%および 56.17（24.20，114.70），All 30 mg 群で 38.9%および 89.57（39.87，212.42），10 mg 群で 42.9%および 147.24（36.69，424.48），プラセボ群で 13.3%および 32.11（5.39，106.70）であった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.9.j）。

OYEP

- OYEP の日本人では，皮膚関連事象（CMQ）は，All 50 mg 群の 9 例（52.9%），All 30 mg 群の 8 例（50.0%）および 10 mg 群の 2 例（40.0%）に発現した。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した皮膚関連事象（基本語）は，蕁麻疹［All 50 mg 群で 1 例（5.9%），All 30 mg 群で 5 例（31.3%）］，毛包炎［All 50 mg 群で 2 例（11.8%），All 30 mg 群で 3 例（18.8%），10 mg 群で 1 例（20.0%）］，ざ瘡［All 50 mg 群で 2 例（11.8%），All 30 mg 群で 1 例（6.3%）］，ならびに帯状疱疹およびアトピー性皮膚炎［All 50 mg 群で各 2 例（11.8%）］であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.3.5.j）。

- 発疹および皮疹 NEC（高位語）に該当する事象を発現した日本人はいなかった。

- 皮膚関連事象（CMQ）の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，All 50 mg 群で 79.63（38.83，146.14），All 30 mg 群で 89.36（41.50，169.69），10 mg 群で 81.08（13.59，267.88）であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.9.j）。

AEP

- 皮膚関連事象（CMQ）の日本人での発現例数（発現割合）および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，All 50 mg 群で 50 例（52.1%）および 52.75（39.59，69.10），リトレシチニブ全用量群で 55 例（55.6%）および 56.45（42.94，72.94）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.9.j）。

- All 50 mg 群で最も多く認められた皮膚関連事象（基本語）は，ざ瘡（13.5%），蕁麻疹（12.5%），接触皮膚炎（10.4%），アトピー性皮膚炎（7.3%），毛包炎（6.3%），ならびに帯状疱疹および湿疹（各 4.2%）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.3.5.j）。

- 発疹および皮疹 NEC（高位語）に該当する事象として，All 50 mg 群およびリトレシチニブ全用量群の各 1 例（1.0%）に発疹（基本語）が発現した。

- ざ瘡（高位語）の発現割合は，All 50 mg 群で 15.6%，リトレシチニブ全用量群で 16.2%であった。基本語別の内訳は，ざ瘡（All 50 mg 群で 13.5%，リトレシチニブ全用量群で 14.1%），ならびに嚢胞性ざ瘡およびざ瘡様皮膚炎（いずれの投与群でも各 1.0%）であった。

- 毛包炎（基本語）の発現割合は，All 50 mg 群で 6.3%，リトレシチニブ全用量群で 10.1%であった。

- 蕁麻疹（高位語）の発現割合は，All 50 mg 群で 12.5%，リトレシチニブ全用量群で 17.2%であった。

- アナフィラキシー反応および過敏症が発現した日本人はいなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1.j）。

2.1.5.11.5. PMAR：発疹に関するリトレシチニブの曝露-反応関係

発疹を，発疹または皮膚炎，薬疹，蕁麻疹，ならびにざ瘡に分類した。本分類に用いた MedDRA 基本語を M5.3.3.5.8 PMAR-EQDD-B798d-DP4-1306-Ammendment-1 Table 2 に示した。

発疹に関するリトレシチニブの曝露-反応解析の結果を以下に要約した。

- 発疹の平均発現頻度に対する時間加重 C_{av} の影響についてモデルで推定した傾きは統計的に有意であった。

- 検討した用量範囲で，リトレシチニブ濃度が約 10 倍上昇すると［C_{av} の幾何平均値 27 ng/mL（30 mg QD）対 257 ng/mL（200 mg QD）］，100 人年あたりの発疹の平均発現頻度が約 4.4 倍に上昇する［18.3 対 80.1］ことが推定された。

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

- 発疹の 100 人年あたりの平均累積発現頻度（95% CI）は，200/50 mg 群で 27.5（25.0，30.2）であったが，50/50 mg 群では 23.9（21.7，26.3）であった。

- 対象集団（健康治験参加者，AA 患者，尋常性白斑患者），地理的な地域（アジア），年齢（34 歳を基準とした連続関係として）および性別（女性）が，発疹のベースライン発現率に統計的に有意な影響を及ぼす共変量として特定された。

2.1.6. 青少年の成長および発達に関連する事象

<u>骨および成長</u>

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

リトレシチニブの臨床試験での身長 SDS および体重 SDS

身長または体重のデータは，平均値付近からのばらつきの大きさまたはデータ群の分布を表す SDS に変換することができる。平均値を SDS 0 とした。SDS 低値の場合は，測定値が平均値に近いことを示す。反対に，SDS 高値の場合は，測定値が平均値から離れていることを示す。SDS が負の値の場合は測定値が平均値未満，SDS が正の値の場合は測定値が平均値を超えていることを示す。

身長 SDS は，標準成長曲線を指標として個人の成長を評価するスコアである[47]。身長 SDS を用いると年齢別および性別での身長評価が可能となり，データを有効に活用することができるため，臨床試験では骨の成長および伸長を評価するための基準となっている。

青少年を組み入れたリトレシチニブの臨床試験で，各時点で身長および体重の計測値がある場合は，アメリカ人集団の年齢別および性別で標準化した身長 SDS を算出した。第 6 ヵ月および第 12 ヵ月時点で，All 50 mg 群の身長 SDS の範囲は-1.1～2.2 であり，SDS の平均値および中央値は 0 に近かったことから，治験参加者の成長曲線に意味のある変化はないことが示唆された。

同様に，体重 SDS においても意味のある変化は認められなかった。第 6 ヵ月および 12 ヵ月時の体重 SDS の変化は-4.0～1.7 の範囲であり，中央値はいずれの時点でも 0 であった。AEP では，All 50 mg 群の青少年 2 例（1.2%）に体重増加の有害事象が認められた（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1.age，AEP.14.3.5.3.2）。

青少年での骨折

CMQ を用いて骨折に関連する有害事象を特定した（Appendix 3.8）。AEP のリトレシチニブ全用量群では，青少年 4 例（2.2%）に骨折が認められた（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1.age，AEP.14.3.1.5.13.age）。骨折の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，1.35（0.43，3.33）であり，一般的な青少年集団（1.33/100 人年）の範囲内であった[48]。

骨折の症例を以下に示した（B7981015 試験総括報告書 14.3.3 項，B7981032 試験中間報告書 14.3.3 項）。

- B7981015/10841001（30 mg 群）：本治験参加者（青少年）は，第 93 日に**手骨折**（中手骨の骨折）を発現した。本事象は中等度であり，治験責任医師により治験薬との関連はなく，事故が原因と判断された。治験薬の処置はなく，本事象は第 140 日に消失した。

- B7981032/11102006（All 50 mg 群）：本治験参加者（青少年）は，第 648 日に**脛骨骨折**（左脛骨プラトーのわずかな骨折）を発現した。本事象は軽度であり，治験責任医師により治験薬との関連はなく，バスケットボール中の怪我が原因と判断された。治験薬の処置はなく，本事象は第 683 日に消失した。

- B7981032/10782007（All 50 mg 群）：本治験参加者（青少年）は，第 353 日に**鎖骨骨折**（右鎖骨の骨折）を発現した。本事象は軽度であり，治験責任医師により治験薬との関連はなく，怪我が原因と判断された。治験薬の処置はなく，本事象は第 421 日に消失した。第 694 日に，本治験参加者は**橈骨骨折**（右の閉鎖性橈骨遠位端関節内骨折）を発現した。本事象は中等度であり，治験責任医師によりバスケットボール中の怪我が原因と判断された。治験薬の処置はなく，本事象はデータカットオフ時継続中であった。

- B7981032/10282002（All 50 mg 群）：本治験参加者（青少年）は，第 347 日に**手骨折**（右小指の骨折）を発現した。本事象は中等度であり，治験責任医師により治験薬との関連はなく，重量挙げによる怪我が原因と判断された。治験薬の処置はなく，本事象は第 422 日に消失した。

タナー段階

タナー段階を用いて，青少年の二次性徴の発現を記録した。ベースライン時に 18 歳未満であった治験参加者を対象に，タナー段階のベースラインから第 12 ヵ月および第 24 ヵ月までの変化量を年齢区分別に要約し，B7981032 試験中間報告書 Table 14.3.7.2.1 および Table 14.3.7.2.2 に示した。概して，タナー段階により，ベースラインから第 12 ヵ月までの青少年の思春期の進行が示された。第 24 ヵ月時点では，青少年数が少なく，意味のある結果が得られなかった。

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

成長に関連する有害事象

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

神経心理学的発達

B7981032 試験では，BRIEF®2（探索的評価項目）を用いて青少年（12 歳以上 18 歳未満）の実行機能の障害を評価した[a]。本尺度には，行動制御指数（BRI），情緒制御指数（ERI）および認知制御指数（CRI）の 3 つの指標が含まれた。各指標の T スコアを算出して，標準化された標本回答者のスコアに対する各治験参加者のデータを示した（B7981032 試験中間報告書 11.1.1.2 項）。

- ベースラインから第 6 ヵ月までの変化量は，新規の治験参加者および先行試験から移行した治験参加者のいずれでもわずかであったが，結果の解釈は症例数が少ないため限界がある。

- ベースライン時の青少年では，BRIEF®2 を評価した新規の治験参加者および先行試験から移行した治験参加者のほとんどで，BRI，ERI および CRI の T スコアが 60 未満であり，スコアの上昇は認められなかった。

- シフト表を解析した結果，新規の治験参加者および先行試験から移行した治験参加者の大部分で，ベースラインから第 6 ヵ月までにカテゴリーの変更はなく，上昇なしの区分（T スコア 60 未満）を維持した。ベースラインから第 6 ヵ月までに BRI，ERI および CRI の T スコアに臨床的に意味のある上昇（T スコア 70 以上）を示した治験参加者は少なかった。

2.1.7. その他の補足的なデータ

B7981006 試験，B7921023 試験，B7981005 試験および B7981007 試験から入手した安全性に関する補足的なデータを Appendix 2 に示した。

[a] BRIEF®2 を用いた評価は一部の国でのみ実施され，日本では実施されなかった。

2.1.8. 特定の安全性リスクのコンテキスト化

リトレシチニブ投与における注目すべき有害事象の背景発現率を裏付ける観察データは限られていることから，これを補完するために，集団ベースの 2 つの外部コホート研究（米国疫学研究：B7981051 試験，デンマーク疫学研究：B7981049 試験）を実施した（1.6.2 項）。AEP の All 50 mg 群および各試験の TS AA サブコホートでの注目すべき有害事象の結果を Table 50 に示した。TS AA サブコホートには，AA を適応とする開発プログラムの第 3 相試験と同様の特性をもつ AA 患者が含まれる。加えて，公開された観察研究の文献調査を実施し，AA 患者で注目すべき有害事象に関連する安全性データを特定した。

なお，第 2/3 相開発プログラムでは，聴覚の潜在的変化を評価できるように，定期的な聴覚検査（例，純音聴力検査，語音聴力検査およびイミタンス聴力検査）を治験実施計画書で事前に規定された時点で実施した。聴覚関連事象は，治験実施計画書で規定された聴覚検査の結果および聴力低下に関連する有害事象の自発的な報告を反映している。

Table 50. Incidence Rates for Safety Events of Interest Among the AEP All 50 mg Group, US TS AA Subcohort, and Danish TS AA Subcohort by Age and Severity

Safety Events	Categories	AEP All 50 mg IR/100 PY (95% CI)	US TS AA Subcohort IR/100 PY (95% CI) (n= 5370)	Danish TS AA Subcohort IR/100 PY (95% CI) (n=2232)
Serious Infection[a]	All ages	0.66 (0.35, 1.14)	1.15 (0.95, 1.39)	1.8 (1.61, 2)
	≥12 to <18 years	0.81 (0.13, 2.79)	0.35 (0.09, 1.39)	1.54 (1.06, 2.17)
	≥18 years	0.64 (0.32, 1.16)	1.2 (0.99, 1.45)	1.83 (1.63, 2.05)
HZ	All ages	1.17 (0.74, 1.76)	0.55 (0.42, 0.73)	1.14 (0.99, 1.3)
	≥12 to <18 years	No observed cases	No observed cases	0.96 (0.59, 1.46)
	≥18 years	1.34 (0.85, 2.03)	0.59 (0.45, 0.78)	1.16 (1, 1.34)
HS	All ages	1.72 (1.19, 2.41)	1.29 (1.08, 1.55)	Not calculated
	≥12 to <18 years	No observed cases	0.17 (0.02, 1.23)	Not calculated
	≥18 years	1.97 (1.37, 2.77)	1.37 (1.14, 1.64)	Not calculated
Malignancy (excluding NMSC)	All ages	0.37 (0.16, 0.75)	1 (0.82, 1.23)	0.56 (0.46, 0.68)
	≥12 to <18 years	No observed cases	No observed cases	0.17 (0.05, 0.45)
	≥18 years	0.42 (0.18, 0.86)	1.07 (0.87, 1.31)	0.61 (0.5, 0.74)
BCC[b]	All ages	0.16 (0.03, 0.45)	0.59 (0.45, 0.77)	0.11 (0.07, 0.17)
	≥12 to <18 years	No observed cases	No observed cases	No observed cases
	≥18 years	0.18 (0.04, 0.52)	0.63 (0.49, 0.83)	0.13 (0.08, 0.19)
SCC[b]	All ages	0.06 (0.00, 0.29)	0.39 (0.28, 0.54)	0.02 (0.01, 0.05)
	≥12 to <18 years	No observed cases	No observed cases	No observed cases
	≥18 years	0.06 (0.00, 0.33)	0.42 (0.3, 0.58)	0.02 (0.01, 0.06)
Breast Cancer[c]	All ages	0.36 (0.11, 0.88)	0.29 (0.17, 0.49)	0.14 (0.08, 0.23)
	≥12 to <18 years	No observed cases	No observed cases	No observed cases
	≥18 years	0.40 (0.12, 0.98)	0.31 (0.18, 0.52)	0.16 (0.09, 0.26)
MACE[d]	All ages	0.15 (0.03, 0.43)	1.2 (0.99, 1.45)	0.58 (0.44, 0.74)
	≥12 to <18 years	No observed cases	0.17 (0.02, 1.23)	No observed cases
	≥18 years	Not calculated	1.27 (1.05, 1.53)	0.65 (0.5, 0.83)
PE[e]	All ages	0.06 (0.00, 0.29)	0.07 (0.03, 0.14)	0.04 (0.01, 0.07)
	≥12 to <18 years	No observed cases	No observed cases	-
	≥18 years	0.07 (0.00, 0.33)	0.07 (0.03, 0.15)	0.04 (0.02, 0.08)
Arterial Thrombosis	All ages	0.09 (0.01, 0.33)	0.05 (0.02, 0.13)	0.02 (0.01, 0.05)
	≥12 to <18 years	No observed cases	No observed cases	0.04 (0, 0.24)
	≥18 years	0.10 (0.01, 0.37)	0.06 (0.02, 0.14)	0.02 (0, 0.05)

Table 50. Incidence Rates for Safety Events of Interest Among the AEP All 50 mg Group, US TS AA Subcohort, and Danish TS AA Subcohort by Age and Severity

Safety Events	Categories	AEP All 50 mg IR/100 PY (95% CI)	US TS AA Subcohort IR/100 PY (95% CI) (n= 5370)	Danish TS AA Subcohort IR/100 PY (95% CI) (n=2232)
Peripheral Neuropathy	All ages	0.16 (0.03, 0.45)[f]	4.9 (4.4, 5.3)	Not calculated
	≥12 to <18 years	No observed cases	1.6 (0.8, 3.1)	Not calculated
	≥18 years	0.19 (0.04, 0.52)[f]	5.1 (4.6, 5.6)	Not calculated
Paresthesia and Dysesthesia	All ages	1.28 (0.84, 1.89)[f]	3.2 (2.9, 3.6)	Not calculated
	≥12 to <18 years	0.46 (0.02, 2.28)	0.2 (0, 1.2)	Not calculated
	≥18 years	1.40 (0.90, 2.08)[f]	3.4 (3.1, 3.9)	Not calculated
Sensorineural Hearing Loss[g]	All ages	0.85 (0.49, 1.39)	2.72 (2.4, 3.09)	0.32 (0.24, 0.41)
	≥12 to <18 years	No observed cases	1.23 (0.59, 2.58)	0.09 (0.01, 0.32)
	≥18 years	0.98 (0.57, 1.59)	2.82 (2.49, 3.21)	0.35 (0.26, 0.45)

a. US TS AA Subcohort: in hospital
b. BCC and SCC values for AEP All 50 mg based on PT (M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1, AEP.14.3.1.2.1.1.age)
c. Females only
d. MACE data for AEP All 50 mg is "All MACE" from Table 38
e. PE (US TS AA Subcohort) and Danish TS AA Subcohort: DVT or PE or ATE only
f. Updated values: see Section 2.1.5.10.1.3
g. US TS AA Subcohort included deafness or hypoacusis

-: To comply with the Danish data protection regulations that aim at prevention identification of individuals, cell counts between 1 and 4 were masked by replacing relevant entries with "-".

Source: Table 36; Table 38; Table 47; M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.2.1; AEP.14.3.1.5.2.1.age; AEP.14.3.1.5.4.age; AEP.14.3.1.2.1.1; AEP.14.3.1.2.1.1.age; AEP.14.3.1.5.5.age; AEP.14.3.1.5.6; AEP.14.3.1.5.6.age; AEP.14.3.1.5.7; AEP.14.3.1.5.7.age; AEP.14.3.1.5.8.age; AEP.14.3.1.5.10; AEP.14.3.1.5.10.age; AEP.14.3.1.5.14; B7981051 Report Table 4; B7981049 Report Table 4

2.1.8.1. 注目すべき安全性事象のリスクのコンテキスト化

外部コホート研究（米国疫学研究：B7981051 試験，デンマーク疫学研究：B7981049 試験）では，AA コホートおよび B7981015 試験対象集団と同様の特性をもつ TS AA サブコホートについて，注目すべき有害事象の発現率および有病率を要約した。安全性リスクをコンテキスト化するために，AA コホート，TS AA サブコホートおよび非 AA コホート（利用可能な場合）について発現率を示した。AEP All 50mg 群および各試験の TS AA サブコホートの注目すべき有害事象の主な結果は Table 50 および 2.1.5 項に適宜示した。以下に，TS AA サブコホートの 100 人年あたりの発現率（95% CI）を示した。

2.1.8.1.1. 感染症リスクのコンテキスト化

重篤な感染症：

- 米国疫学研究の TS AA サブコホート（以降，米国 TS AA サブコホート）およびデンマーク疫学研究の TS AA サブコホート（以降，デンマーク TS AA サブコホート）全体の重篤な感染症の発現率はそれぞれ 1.15（0.95，1.39）および 1.8（1.61，2）であった。米国 TS AA サブコホートの青少年および成人の重篤な感染症の発現率は，それぞれ 0.35（0.09，1.39）および 1.2（0.99，1.45）であった。デンマーク TS AA サブコホートの青少年および成人の重篤な感染症の発現率は，それぞれ 1.54（1.06，2.17）および 1.83（1.63，2.05）であった。

- AEP All 50 mg 群全体の重篤な感染症の発現率は 0.66（0.35，1.14）であり，米国 TS AA サブコホートおよびデンマーク TS AA サブコホートで報告された発現率より低かった。

帯状疱疹：

- 米国 TS AA サブコホート全体の帯状疱疹の発現率は 0.55（0.42，0.73），デンマーク TS AA サブコホート全体の帯状疱疹の発現率は 1.14（0.99，1.30）であった。成人の帯状疱疹の発現率は，米国 TS AA サブコホートでは 0.59（0.45，0.78），デンマーク TS AA サブコホートでは 1.16（1，1.34）であった。51 歳以上の成人（高齢者）の帯状疱疹の発現率は，米国 TS AA サブコホートでは 0.91（0.64，1.32），デンマーク TS AA サブコホートでは 1.74（1.37，2.17）であった。青少年の帯状疱疹は，米国 TS AA サブコホートでは発現がなく，デンマーク TS AA サブコホートの発現率は 0.96（0.59，1.46）であった。

- AEP All 50 mg 群全体の帯状疱疹の発現率は 1.17（0.74，1.76）であり，米国 TS AA サブコホートで報告された発現率より高く，デンマーク TS AA サブコホートと同様であった。AEP All 50 mg 群の成人および高齢者の帯状疱疹の発現率は，それぞれ 1.34（0.85，2.03）および 8.23（2.09，22.41）であり，高齢者での発現率が高かった。

単純ヘルペス：

- 米国 TS AA サブコホート全体の単純ヘルペスの発現率は 1.29（1.08，1.55）であった。米国 TS AA サブコホートの成人および青少年の単純ヘルペスの発現率は，それぞれ 1.37（1.14，1.64）および 0.17（0.02，1.23）であった。デンマーク TS AA サブコホートでは，単純ヘルペスの発現率は算出されなかった。

- AEP All 50 mg 群全体の単純ヘルペスの発現率は 1.72（1.19，2.41），成人の単純ヘルペスの発現率は 1.97（1.37，2.77）であり，米国 TS AA サブコホートで報告された発現率より高かった。AEP All 50 mg 群は青少年での単純ヘルペスの発現はなかった。

米国 TS AA サブコホートおよびデンマーク TS AA サブコホートと比較して，AA を適応とする開発プログラムの臨床試験での重篤な感染症の発現率は低く，帯状疱疹と単純ヘルペスの発現率は高かった（2.1.5 項，1.6.2.1.1 項および 1.6.2.1.2 項）。

2.1.8.1.2. 悪性腫瘍リスクのコンテキスト化

- AA 患者集団における原発性悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率はいずれも，文献レビューに基づく非 AA 患者集団と比較して高くなかった。

- AA を適応とする開発プログラム（全用量群）での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）および非黒色腫皮膚癌の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，米国 TS AA サブコホートおよびデンマーク TS AA サブコホートと比較して低く，乳癌の発現率は米国 TS AA サブコホートと同様であり，デンマーク TS AA サブコホートと比較して高かった。

悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）：

- 米国疫学研究（B7981051 試験）では，原発性悪性腫瘍全体の発現率は AA コホート［1.25（1.08，1.45）］と非 AA コホート［1.16（1.08，1.26）］で同様であった（B7981051 試験報告書）。TS AA サブコホートの原発性悪性腫瘍全体の発現率は 1（0.82，1.23）であった。

- デンマーク疫学研究（B7981049 試験）では，TS AA サブコホートの原発性悪性腫瘍（基底細胞癌および扁平上皮癌は除く）の発現率は 0.56（0.46，0.68）であった（B7981049 試験報告書）。

- AEP All 50 mg 群では，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は 0.37（0.16，0.75）であり，米国およびデンマークの疫学研究のコホートで報告された発現率より低かった。

非黒色腫皮膚癌：

- 米国疫学研究（B7981051 試験）では，基底細胞癌全体の発現率は，TS AA サブコホートで 0.59（0.45，0.77），非 AA コホートで 0.63（0.57，0.70）であった。また，扁平上皮癌全体の発現率は，TS AA サブコホートで 0.39（0.28，0.54），非 AA コホートで 0.40（0.36，0.46）であった（B7981051 試験報告書 Table 4）。

- デンマーク疫学研究（B7981049 試験）では，TS AA サブコホートの基底細胞癌の発現率は 0.11（0.07，0.17），扁平上皮癌の発現率は 0.02（0.01，0.05）であった。

- AEP All 50 mg 群では，基底細胞癌の発現率は 0.16（0.03，0.45），扁平上皮癌の発現率は 0.06（0.00，0.29）であり，米国およびデンマークの疫学研究のコホートで報告された発現率と比べて，低いまたは同様であった。

乳癌：

- 米国疫学研究（B7981051 試験）では，女性の乳癌全体の発現率は，AA コホートで 0.46（0.33，0.63），TS AA サブコホートで 0.29（0.17，0.49），非 AA コホートで 0.47（0.40，0.55）であった。年齢のカテゴリー別にみると，3 コホートのいずれにおいても，18 歳以上 50 歳以下［AA コホート 0.19（0.09，4），TS AA サブコホート 0.05（0.01，0.32），非 AA コホート 0.2（0.14，0.29）］に比較して，51 歳以上［AA コホート 0.72（0.51，1.02），TS AA サブコホート 0.55（0.32，0.95），非 AA コホート 0.72（0.6，0.85）］の発現率が高かった（B7981051 試験報告書 Table 4）。

- デンマーク疫学研究（B7981049 試験）では，女性での乳癌全体の発現率は AA コホートで 0.136（0.08，0.21），TS AA サブコホートで 0.143（0.08，0.23）であった。いずれのコホートでも，18 歳以上 50 歳以下［AA コホート 0.08（0.03，0.16），TS AA サブコホート 0.07（0.02，0.16）］に比較して，50 歳超［AA コホート 0.32（0.17，0.54），TS AA サブコホート 0.35（0.18，0.61）］の発現率が高かった。

- AEP All 50 mg 群の女性での乳癌の発現率は，18 歳以上 50 歳未満で 0.14（0.00，0.67），50 歳以上で 1.32（0.33，3.67）であり，米国（B7981051 試験）およびデンマーク（B7981049 試験）の疫学研究の TS AA サブコホートで報告された発現率と比べて高かった（2.1.5.7.2 項）。

2.1.8.1.3. 心血管関連事象リスクのコンテキスト化

- 米国の疫学研究（B7981051 試験）では，TS AA サブコホートの全年齢の治験参加者の MACE および肺塞栓症の発現率は，それぞれ 1.2（0.99，1.45）および 0.07（0.03，0.14）であった。MACE および肺塞栓症の発現率は，成人ではそれぞれ 1.27（1.05，1.53）および 0.07（0.03，0.15）であり，青少年では MACE が 0.17（0.02，1.23）で，肺塞栓症の発現はなかった。

- デンマークの疫学研究（B7981049 試験）では，全年齢の治験参加者の MACE，DVT および肺塞栓症の発現率は，それぞれ 0.58（0.44，0.74），0.06（0.03，0.10）および 0.04（0.01，0.07）であった。MACE，DVT および肺塞栓症の発現率は，成人ではそれぞれ 0.65（0.5，0.83），0.06（0.03，0.11）および 0.04（0.02，0.08）であった。青少年では MACE，DVT および肺塞栓症の発現はなかった。

- AEP All 50 mg 群では，全年齢の治験参加者の MACE および肺塞栓症の発現率は，それぞれ 0.15（0.03，0.43）および 0.06（0.00，0.29）であった。

AA を適応とする開発プログラムでの MACE の発現率は，米国の疫学研究（B7981051 試験）およびデンマークの疫学研究（B7981049 試験）と比較して低かった。AA を適応とする開発プログラムで肺塞栓症の発現率は両疫学研究の発現率と同様であった（Table 50，2.1.5.8 項）。

2.1.8.1.4. 神経聴覚関連事象リスクのコンテキスト化

2.1.8.1.4.1. 神経関連事象リスクのコンテキスト化

- AEP All 50 mg 群の末梢性ニューロパチーの更新後の発現率［0.16（0.03，0.45）］ならびに錯感覚および異常感覚の更新後の発現率［1.28（0.84，1.89）］は，いずれも米国の疫学研究（B7981051 試験）で報告された発現率より低かった［末梢性ニューロパチー4.9（4.4，5.3）ならびに錯感覚および異常感覚［3.2（2.9，3.6）］。

末梢性ニューロパチー

- 米国の疫学研究（B7981051 試験）では，AA コホートの末梢性ニューロパチーの発現率［6（5.6，6.4）］は，TS AA サブコホート［4.9（4.4，5.3）］および非 AA コホート［3.2（3.1，3.4）］より高かった。末梢性ニューロパチーの発現率は，青少年が最も低く［AA コホート 2.4（1.5，3.8），TS AA サブコホート 1.6（0.8，3.1）および非 AA コホート 0.8（0.5，1.2）］，51 歳以上が最も高かった［AA コホート 7.8（7.1，8.5），TS AA サブコホート 6.4（5.6，7.4）および非 AA コホート 4.6（4.3，4.9）］（M5.3.5.3 Review of Neurological Events of Interest Among Patients with Alopecia Areata）。

- AEP All 50 mg 群では，全年齢の治験参加者の末梢性ニューロパチーの更新後の発現率［0.16（0.03，0.45）］は米国の疫学研究（B7981051 試験）の TS AA サブコホートの発現率［4.9（4.4，5.3）］より低かった。

錯感覚および異常感覚

- 米国の疫学研究（B7981051 試験）では，AA コホートの錯感覚および異常感覚の発現率［4.7（4.4，5.1）］は，TS AA サブコホート［3.2（2.9，3.6）］および非 AA コホート［3.6（3.4，3.7）］より高かった。錯感覚および異常感覚の発現率は，青少年が最も低く［AA コホート 0.3（0.1，1），TS AA サブコホート 0.2（0，1.2）および非 AA コホート 0.3（0.1，0.6）］，51 歳以上が最も高かった［AA コホート 8.8（8.1，9.6），TS AA サブコホート 6.4（5.5，7.4）および非 AA コホート 6.7（6.4，7）］。

- AEP All 50 mg 群では，全年齢の治験参加者の錯感覚および異常感覚の更新後の発現率［1.28（0.84，1.89）］は米国の疫学研究（B7981051 試験）の TS AA サブコホートの発現率［3.2（2.9，3.6）］より低かった。

2.1.8.1.4.2. 聴覚関連事象リスクのコンテキスト化

- 米国の疫学研究（B7981051 試験）では，感音性難聴全体の発現率は，AA コホート［3.42（3.14，3.73）］で TS AA サブコホート［2.72（2.4，3.09）］および非 AA コホート［2.34（2.22，2.46）］に比べて高かった（B7981051 試験報告書 Table 4）。感音性難聴の発現率は，青少年が最も低く［AA コホート 1.04（0.52，2.08），TS AA サブコホート 1.23（0.59，2.58）および非 AA コホート 0.55（0.33，0.91）］，51 歳以上が最も高かった［AA コホート 6.24（5.63，6.92），TS AA サブコホート 5.17（4.41，6.05）および非 AA コホート 4.38（4.13，4.66）］。

- デンマークの疫学研究（B7981049 試験）では，感音性難聴全体の発現率は，AA コホート［0.334（0.264，0.417）］と TS AA サブコホート［0.317（0.242，0.407）］で同様であった。感音性難聴の発現率は，青少年が最も低く［AA コホート 0.16（0.044，0.410）および TS AA サブコホート 0.09（0.01，0.32）］，50 歳超が最も高かった［AA コホート 0.786（0.569，1.058）および TS AA サブコホート 0.774（0.536，1.081）］。

- AEP の All 50 mg 群全体の感音性難聴の発現率は 0.85（0.49，1.39）であり，米国疫学研究の TS AA サブコホートと比較して低く，デンマーク疫学研究の TS AA サブコホートと比較して高かった。50 歳以上の成人および高齢者の感音性難聴の発現率は，それぞれ 1.95（0.78，4.05）および 8.50（2.15，23.14）であった（2.1.5.10.2 項）。

2.1.9. 米国の疫学的解析による安全性データ

B7981051 試験は，米国の Optum Claims Database に登録された 12 歳以上の患者を対象とした，後ろ向きコホート研究であった（1.6.2.1.1 項，B7981051 試験報告書）。

本項では，米国の疫学研究の TS AA サブコホートおよび AEP の All 50 mg 群（以降，AEP All 50 mg 群）の結果を要約した。AEP All 50◦mg 群および TS AA サブコホートにおける注目すべき有害事象の発現率は Table 50 に示した。

全年齢：

- 米国 TS AA サブコホートの重篤な感染症，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く），基底細胞癌，扁平上皮癌，MACE，末梢性ニューロパチー，錯感覚および異常感覚ならびに感音性難聴の発現率は，AEP All 50 mg 群より高かった。

- 米国 TS AA サブコホートの帯状疱疹および単純ヘルペスの発現率は，AEP All 50 mg 群より低かった。

- 米国 TS AA サブコホートの肺塞栓症および ATE の発現率は，AEP All 50 mg 群と同様であり，乳癌の発現率は AEP All 50 mg 群より低かった。

青少年：

- AEP の青少年では，帯状疱疹，単純ヘルペス，悪性腫瘍，基底細胞癌，扁平上皮癌，MACE，血栓塞栓関連事象，ATE および感音性難聴の発現はなかった（5.1.1.1 項）。

- TS AA サブコホートの青少年の重篤な感染症の発現率は，AEP All 50 mg 群より低かった。

AA の重症度：

- 米国 TS AA サブコホートの AT/AU 治験参加者の重篤な感染症，単純ヘルペス，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く），基底細胞癌，扁平上皮癌，MACE，血栓塞栓関連事象，ATE および難聴の発現率は，AEP All 50 mg 群より高かった。一方，米国 TS AA サブコホートの AT/AU の治験参加者の帯状疱疹の発現率は，AEP All 50 mg 群より低かった（B7981051 試験報告書 Table 4，Appendix 4 Table 5，Appendix 4 Table 6）。

- 米国 TS AA サブコホートの非 AT/AU 治験参加者の重篤な感染症，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く），基底細胞癌，扁平上皮癌，MACE，血栓塞栓関連事象，ATE および難聴の発現率は，AEP All 50 mg 群より高かった。一方，米国 TS AA サブコホートの非 AT/AU の治験参加者の帯状疱疹および単純ヘルペスの発現率は，AEP All 50 mg 群より低かった（B7981051 試験報告書 Table 4，Appendix 4 Table 5，Appendix 4 Table 6）。

2.1.10. デンマークの疫学的解析による安全性データ

B7981049 試験はデンマークの国民健康登録簿のデータに基づいた，一般集団を対象とした，後ろ向きコホート研究であった（1.6.2.1.2 項）。

本項では，デンマークの疫学研究の TS AA サブコホートおよび AEP All 50 mg 群の結果を要約した。AEP All 50◦mg 群および TS AA サブコホートにおける注目すべき有害事象の発現率は Table 50 に示した。

全年齢：

- デンマーク TS AA サブコホートの重篤な感染症，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）および MACE の発現率は，AEP All 50 mg 群より高かった。

- デンマーク TS AA サブコホートの乳癌および感音性難聴の発現率は，AEP All 50 mg 群より低かった。

- デンマーク TS AA サブコホートの全年齢での帯状疱疹，基底細胞癌，扁平上皮癌，肺塞栓症および ATE の発現率は同様であった。

青少年：

- AEP の青少年では，帯状疱疹，悪性腫瘍，基底細胞癌，扁平上皮癌，MACE，血栓塞栓関連事象，ATE および感音性難聴は認められなかった（5.1.1.1.3 項）。

- デンマーク TS AA サブコホートの青少年の重篤な感染症の発現率は，AEP All 50 mg 群より高かった。

AA の重症度：

- デンマーク TS AA サブコホートの AT/AU 治験参加者の重篤な感染症，帯状疱疹，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く），基底細胞癌，扁平上皮癌，MACE および ATE の発現率は，AEP All 50 mg 群より高かった。一方，デンマーク TS AA サブコホートの AT/AU の治験参加者の VTE および難聴の発現率は，AEP All 50 mg 群より低かった（B7981049 試験報告書 Table 4，Table 8～Table 13，Table 16，Table 18，Table 28，Table 30，Table 31）。

- デンマーク TS AA サブコホートの非 AT/AU 治験参加者の重篤な感染症，帯状疱疹，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）および MACE の発現率は，AEP All 50 mg 群より高かった。一方，デンマーク TS AA サブコホートの非 AT/AU 治験参加者の難聴の発現率は，AEP All 50 mg 群より低く，基底細胞癌，扁平上皮癌，血栓塞栓関連事象および ATE の発現率は両集団で同様であった（B7981049 試験報告書 Table 4，Table 8～Table 13，Table 16，Table 18，Table 28，Table 30，Table 31）。

2.1.11. 文献の安全性データ（観察研究）

AA 患者で注目すべき有害事象に関連した安全性データを特定するために，公表された観察研究の文献検索を実施した。AA 患者で注目すべき有害事象の発現率，発現割合または推定有病率を報告している研究の概要を M5.3.5.3 Epidemiology Literature Review of Select Adverse Events Among Patients with Alopecia Areata に示した。

AA 患者を対象として，重篤な感染症，帯状疱疹，単純ヘルペス，結核，DVT，肺塞栓症，ATE，MACE，自然流産，末梢性ニューロパチー，錯感覚および異常感覚の背景発現率を調査した試験は特定できなかった。

これらの観察研究で観察報告された注目すべき有害事象は以下の通りであった：

- **悪性腫瘍**：All 50 mg 群の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）全体の 100 人年あたりの発現率（95%CI）［0.37（0.16，0.75）］は，Lee らの報告[49]［非 AT/AU 患者で 0.37，AT/AU 患者で 0.43，対照群で 0.36］と同様であった。なお，本研究では悪性腫瘍に非黒色腫皮膚癌が含まれている可能性があることに留意が必要である。

- **乳癌**：Lee らは，AA のサブタイプおよびそれとマッチした（非 AA の）対照群での乳癌の発現率を national claims database を用いて検討した。その結果，非 AT/AU 患者，AT/AU 患者および対照群の乳癌の発現率はそれぞれ 0.096，0.12 および 0.1 であった[49]。

- Chen らは，AA と診断されてから 6 ヵ月後の悪性腫瘍の発現状況を claims database を用いて評価し，予測される患者数と全国的な罹患率から求めた標準化罹患比を報告した。その結果，乳癌の標準化罹患比は 2.93（2.67，3.22）であった[50]。

- Conic らによる脱毛症患者のレジストリを用いたカルテ審査研究（chart review study）では，AA 患者での乳癌の点有病率は 1.73%と報告され，対照群の年齢をマッチさせた脱毛のない脂漏性皮膚炎の患者での点有病率は 1.4%であった[51]。

- **基底細胞癌：**Mostaghimi らは，AA コホートとそれにマッチした脂漏性皮膚炎のコホートでの癌の発現状況について，clinical data registry を用いて調査した。AA 患者での基底細胞癌の有病率は 1.7%，対照の脂漏性皮膚炎の患者での基底細胞癌の有病率は 3.2%であった。また AA 患者での扁平上皮癌の有病率は 0.64%，対照の脂漏性皮膚炎の患者での扁平上皮癌の有病率は 0.64%であった[52]。

- **聴覚関連事象：**All 50 mg 群の感音性難聴の 100 人年あたりの発現率（95% CI）［0.85（0.49，1.39）］は，Ma らの報告より高かった。Ma らは，皮膚科専門医が AA と診断した患者およびそれにマッチした非 AA 患者での新たな難聴の発現について，claims database を用いて検討した。難聴は，ICD-9-CM のコードを用いて伝音性難聴，感音性難聴，それらの混合型およびその他の難聴と定義した[53]。AA 患者での全体の難聴の発現率は 0.077，対照群の発現率は 0.018 であった。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

有害事象の叙述を各試験の報告書（B7931005 試験総括報告書 14.3.3 項，B7981015 試験総括報告書 14.3.3 項，B7981037 試験総括報告書 14.3.3 項，B7981019 試験総括報告書 14.3.3 項，B7981032 試験中間報告書 14.3.3 項）に記載した。

死亡，重篤な有害事象，治験中止に至った有害事象，妊娠および注目すべき有害事象［帯状疱疹，単純ヘルペス，聴覚関連事象，外部判定委員会で判定される事象（日和見感染，心血管関連事象，悪性腫瘍，神経関連事象など）］を発現した治験参加者について，Submission Safety Narrative Plan の追加の詳細情報を含め叙述を作成した。

現在実施中の臨床試験については，盲検化された一覧表を基に，死亡，重篤な有害事象，治験の中止に至った有害事象および妊娠について叙述を記載した。現在実施中の B7921023 試験と B7981007 試験については，それぞれ 2022 年 2 月 28 日および 2022 年 3 月 4 日現在，治験依頼者に報告されている情報について記載した。

なお，日本人に発現した重篤な有害事象の叙述の要約は Appendix 9 に示した。日本人での重篤な有害事象は B7981032 試験のみで認められた。

3. 臨床検査値の評価

第 2 相試験および第 3 相試験では，治験実施計画書で規定された臨床検査値異常がスクリーニング時に認められた患者を除外した。感染症や出血などの続発症状を伴う値以上に維持するため，血液学的検査（血小板，ヘモグロビン，リンパ球，および好中球）および生化学検査（AST，ALT，TBili，および CK）のモニタリング基準および中止基準を各試験の治験実施計画書で事前に規定した。第 3 相試験では，これらの中止基準は共通であった。第 2 相試験では，血小板，ヘモグロビン，リンパ球，および好中球の中止基準が試験間で異なっていた（Appendix 5）。

本項で考察した臨床検査項目について，CTCAE の各グレードに対応する検査値の範囲を Appendix 4 に示した。

AA 患者における臨床検査値の評価結果の概要は Appendix 6 に要約した。

3.1. 血液学的検査値

JAK の阻害は，造血細胞の発生および機能に複雑な相互作用をもたらす。従って，全体的な影響または血液学的パラメータに及ぼす影響の程度に関して，JAK 阻害薬のクラス間にみられる違いはその選択性で説明できる可能性がある。TEC キナーゼ阻害薬は，B 細胞および T 細胞表面の抗原受容体からのシグナル伝達に関与している[54,55]。TEC キナーゼは，NK 細胞，肥満細胞およびその他の造血細胞の活性化シグナルを伝達するうえで重複する役割を果たしている[56]。リトレシチニブには JAK3 および TEC キナーゼファミリーへの選択性があり，他の JAK のシグナル伝達に関連する有害作用，例えば JAK2 のサイトカインシグナル伝達に関連する好中球減少症，血小板減少症および貧血を免れる可能性がある[57]。

リトレシチニブの投与に関連した血液学的検査パラメータの短期的変動がみられ，そのうちのいくつかは用量増加に伴い変動が大きくなった。全体的に，長期継続投与中の血液学的検査パラメータの推移は安定した状態を維持した。

要約

- **ヘモグロビン（3.1.1 項）**：50/50 mg 群のベースラインからの減少量の中央値はプラセボ群と同程度であった。投与開始後最初の第 2～4 週に中央値がベースライン時からわずかに減少し，200/50 mg 群および All 50 mg 群でより顕著であった。その後のヘモグロビン値はベースラインに近い値で安定した状態を維持した。1 例（0.1%未満）でヘモグロビン値の変動が治験実施計画書で規定された中止基準に抵触した。

- **白血球数（3.1.2 項）**：リトレシチニブ投与開始後最初の数週間は，白血球数はベースラインからわずかに変動したが，第 48 週時まで安定した状態を維持していた。

- **好中球絶対数（3.1.3 項）**：リトレシチニブおよびプラセボ投与開始後最初の 2 週間は、中央値にベースラインから一過性のわずかな増加が認められた。プラセボ群と比較して 50/50 mg 群で増加は顕著であった。その後，好中球絶対数はベースラインの値に近づき，安定した状態を維持した。好中球絶対数の変動が治験実施計画書で規定された中止基準（0.75 × 10^3/mm^3 未満）に抵触した治験参加者はいなかった。

- **リンパ球絶対数（3.1.4.1 項）**：プラセボ群と比較してリトレシチニブ群では，投与開始後最初の 2 週間に中央値がベースラインから減少し，高用量群でより顕著に減少が認められた。第 4 週時の減少はプラセボ群（-0.030 × 10^3/mm^3）と比較して 50/50 mg 群（-0.270 × 10^3/mm^3）で顕著であった。その後のリンパ球絶対数の値は部分的に回復し，安定した状態を維持した。1 例（0.1%未満）で，リンパ球絶対数の変動が治験実施計画書で規定された中止基準に抵触した。

- **リンパ球サブセット（3.1.4.2 項）**：

  - **CD3 リンパ球（T リンパ球），CD4 リンパ球および CD8 リンパ球（T リンパ球サブセット）**：投与開始後早期に減少が認められ，高用量群でより顕著に減少が認められた。T リンパ球の値は早期に減少した後，投与継続中に完全または部分的に回復し，安定した状態を維持した。

  - **CD16/56 リンパ球（NK 細胞）**：投与開始後早期の減少は，200 mg を導入投与された群で顕著であった。

- **CD19 リンパ球（B リンパ球）**：リトレシチニブ群にプラセボ群と比較して意味のある変化は認められなかった。

- **血小板数（3.1.5 項）**：いずれのリトレシチニブ群も第 2 週時に中央値がベースラインから減少し［PCPAA の 50/50 mg 群-35 × 10^3/mm^3（ベースライン 256 × 10^3/mm^3），プラセボ群 4.0 × 10^3/mm^3（ベースライン 261 × 10^3/mm^3）］，長期継続投与中も LLN を上回る値で安定した状態を維持していた（AEP の All 50 mg 群の第 108 週時は-40.0 × 10^3/mm^3）。血小板数が治験実施計画書で規定された中止基準（75 × 10^3/mm^3 未満）に抵触した治験参加者はいなかった。

3.1.1. ヘモグロビン

要約

- 投与開始後最初の 2～4 週間に，中央値がベースラインからわずかに減少した。CFB は 50/50 mg 群およびプラセボ群で第 2 週時に-0.2 g/dL，200/50 mg 群で第 4 週時に-0.35 g/dL，All 50 mg 群で第 2 週時に-0.3 g/dL であった。

- 50/50 mg 群で認められた減少はプラセボ群と同程度であった。

- 第 2 週以降，ヘモグロビン値はベースラインの値に近づき安定した状態を維持した（第 24 週時，-0.1◦g/dL）。

- AEP では第 48 週時，ヘモグロビン値の中央値がベースラインからわずかに減少した（All 50 mg 群で-0.3 g/dL）。

- 1 例（0.1%未満）でヘモグロビン値の変化量が治験実施計画書で規定された中止基準（再検査で 9.0 g/dL 未満またはベースラインからの減少 30%超）に抵触した。ヘモグロビン値が 8.0 g/dL 未満となった治験参加者はいなかった。

3.1.1.1. ヘモグロビン：第 24 週時までの安全性

3.1.1.1.1. ヘモグロビン：PCPAA

ヘモグロビン値のベースライン時の中央値は，プラセボ群とリトレシチニブ群で同様であった。投与開始後最初の 2 週間はヘモグロビン値の中央値がベースラインからわずかに減少し，200/50 mg 群および All 50 mg 群でより顕著であった。その後，ヘモグロビン値はベースラインの値に近づき，安定した状態を維持した。いずれの投与群も第 24 週時のヘモグロビン値に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（Figure 7，Table 51）。

- CTCAE グレード 3 以上のヘモグロビン値（8.0 g/dL 未満）は認められなかった（Table 52）。

- 有害事象として，貧血が 200/50 mg 群の 1 例（0.5%）［All 50 mg 群の 1 例（0.3%）と同一例］，All 30 mg 群の 2 例（0.8%）およびプラセボ群の 1 例（0.5%）で認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1）。

- 貧血による治験中止，投与中止または投与の一時中止に至った治験参加者は認められなかった。（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1，PCPAA.14.3.1.2.5.1）。

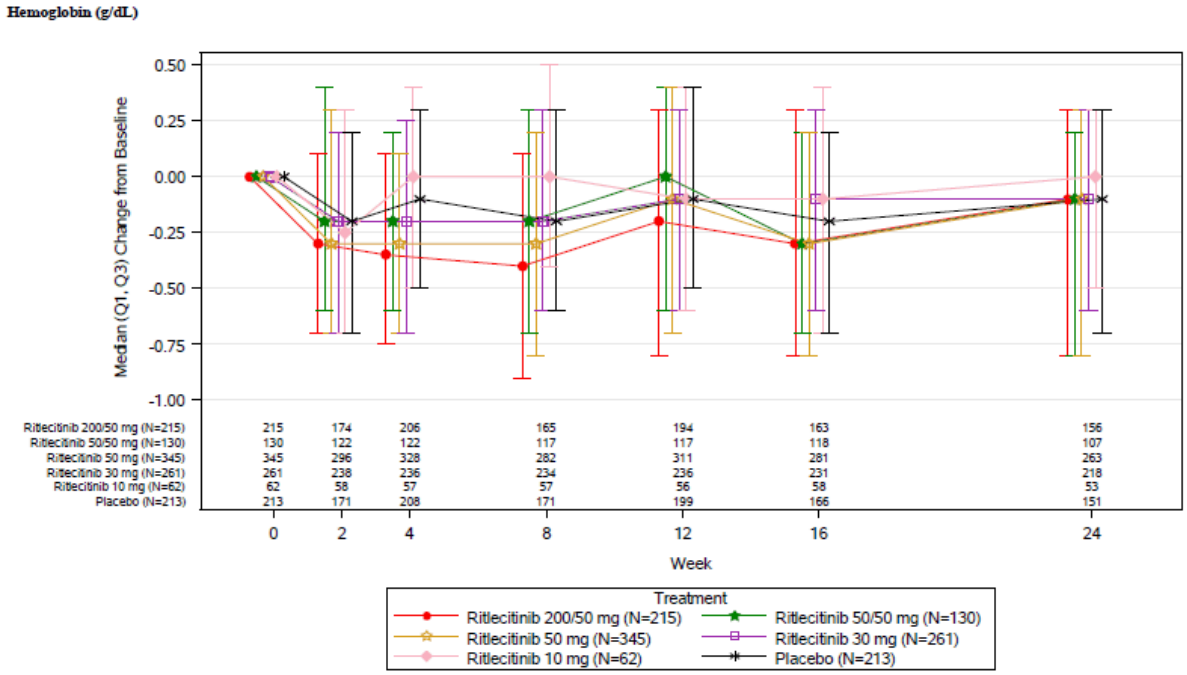
- ヘモグロビン値が各治験実施計画書で規定された中止基準に該当した治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.9.2）。

Table 51. PCPAA—BL Median Hemoglobin (g/dL) and Change from Baseline

Treatment Group	BL	Change from BL		
		Week 2	Week 4	Week 24
200/50 mg	13.70	-0.30	-0.35	-0.10
50/50 mg	13.95	-0.20	-0.20	-0.10
All 50 mg	13.80	-0.30	-0.30	-0.10
All 30 mg	13.80	-0.20	-0.20	-0.10
10 mg	13.60	-0.25	0.00	0.00
Placebo	13.80	-0.20	-0.10	-0.10

Source: M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.2.1; PCPAA.14.3.4.2.3.1

Figure 7. Change from Baseline in Hemoglobin Level by Visit – PCPAA



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

Source: Figure PCPAA.14.3.4.2.3.2 for Pfizer internal use only

Table 52. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hemoglobin) Placebo-Controlled AA Pool

Parameter	CTCAE Grade	Ritlecitinib 200/50 mg (N=214) n (%)	Ritlecitinib 50/50 mg (N=130) n (%)	Ritlecitinib 50 mg (N=344) n (%)	Ritlecitinib 30 mg (N=257) n (%)	Ritlecitinib 10 mg (N=62) n (%)	Placebo (N=212) n (%)
ANEMIA	Grade 1	23 (10.7)	8 (6.2)	31 (9.0)	13 (5.1)	6 (9.7)	16 (7.5)
	Grade 2	0	0	0	1 (0.4)	1 (1.6)	2 (0.9)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0

Placebo-Controlled AA Pool includes the placebo-controlled portion of studies B7931005 (0-24 weeks), B7981015 (0-24 weeks) and B7981037 (0-24 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
CTCAE v5 applied.
N = total number of participants with at least one post-baseline observation of the given laboratory test for each treatment group; n = number of participants meeting each CTCAE Grade criteria; (%) = n/N x 100%.
B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 24MAR2022 (02:18) Table Generation: 24MAR2022 (02:31)
Output File: ./aa_scs_nda/PCPAA/adlb_hgb_s3
Table PCPAA.14.3.4.2.1.1 is for Pfizer internal use.

PCPAA でのヘモグロビンに関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表および一覧に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.2.1	Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.2.2	Hemoglobin Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.3.1	Change from Baseline in Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.9.2	Proportion of Participants Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Hemoglobin
M5.3.5.3 SCS PCPAA.16.2.8.1.1	Listing of Hemoglobin Laboratory Data: CTCAE Grade >= 2

3.1.1.1.2. ヘモグロビン：PCPAAV

PCPAA と同様に，投与開始後最初の 2 週間はヘモグロビン値（中央値）が一過性にベースラインからわずかに減少し，200/50 mg 群および All 50 mg 群でより顕著であった。その後，ヘモグロビン値はベースライン値に近づき，安定した状態を維持した。プラセボを含め，いずれの投与群も第 24 週時のヘモグロビン値に意味のあるベースラインからの変化はなかった（Table 53，M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.3.2）。

- CTCAE グレード 3 以上のヘモグロビン値（8.0 g/dL 未満）は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.1.1）。PCPAA で認められた以外に，PCPAAV で有害事象として報告された貧血はなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.1）。

- 貧血による治験中止，投与中止または投与の一時中止に至った治験参加者はいなかった。（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.4.1，PCPAAV.14.3.1.2.5.1）。

- ヘモグロビン値が各治験実施計画書で規定された中止基準に該当した治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.7.2）

Table 53. PCPAAV—BL Median Hemoglobin (g/dL) and Change from Baseline

Treatment Group	BL	Change from BL		
		Week 2	Week 4	Week 24
200/50 mg	13.90	-0.40	-0.40	-0.20
50/50 mg	14.10	-0.20	-0.20	-0.10
All 50 mg	14.00	-0.30	-0.30	-0.20
All 30 mg	13.90	-0.20	-0.20	-0.10
10 mg	13.80	-0.10	0.05	-0.10
Placebo	13.90	-0.20	-0.10	-0.10

Source: M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.2.1; PCPAAV.14.3.4.2.3.1

PCPAAV でのヘモグロビンに関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表および一覧に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.1.1	Summary of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hemoglobin)
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.2.1	Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.2.2	Hemoglobin Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.3.1	Change from Baseline in Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.3.2	Change from Baseline in Hematology Laboratory Data by Visit

M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.7.2	Proportion of Participants Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Hemoglobin
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.16.2.8.1.1	Listing of Hemoglobin Laboratory Data: CTCAE Grade >= 2

3.1.1.2. ヘモグロビン：第 48 週時までの安全性（OYEP）

リトレシチニブ投与開始後最初の 2 週間はヘモグロビン値の中央値がベースラインからわずかに減少した。その後は第 48 週時まで，ヘモグロビン値は低値で安定した状態を維持していた（Table 55，Figure 8）。変化の程度は All 50 mg 群と All 30 mg 群で同様であった。

- CTCAE グレード 3 以上のヘモグロビン値（8.0 g/dL 未満）は認められなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP 14.3.4.2.1.1）。
- 有害事象として，貧血が All 50 mg 群の 1 例，All 30 mg 群の 4 例および 10 mg 群の 1 例で認められた（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1）。
- 貧血により All 30 mg 群の 1 例が治験中止および投与中止に至った。貧血による投与の一時中止はなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.4.1，OYEP.14.3.1.2.5.1）。

当該治験参加者（B7981015/10961003）は第 239 日に白血球減少症，リンパ球減少症，好中球減少症および血小板減少症を発現し，治験薬の投与中止に至った。第 246 日に貧血が認められた。いずれの事象も中等度の非重篤な有害事象であり，これらに対する治療は報告されなかった。臨床検査結果は治験実施計画書で規定された中止基準に抵触していなかったが，本治験参加者は貧血，白血球減少症，リンパ球減少症，好中球減少症および血小板減少症により，治験担当医師の判断で第 246 日に治験を中止した（Table 54，B7981015 試験総括報告書 14.3.3 項）。

Table 54. Relevant Laboratory Results for Participant ID B7981015/10961003

Date (Study Day)	Total Lymphocytes (Reference Range: 0.91-4.28 × 10^9/L)	Neutrophils (Reference Range: 1.96-7.23 × 10^9/L)	Platelets (Reference Range: 140-400 × 10^3 /mm^3)	White Blood Cell Count (Reference Range: 3.8-10.7 × 10^3/ mm^3)	Hemoglobin (Reference Range: 12.7-18.1 g/dL
29 Jan 2020 (Study Day -14)	**0.87 (L)**	2.14	170	**3.6 (L)**	15
12 Feb 2020 (Study Day 1)	**0.89 (L)**	2.12	176	**3.5 (L)**	13.7
26 Feb 2020 (Study Day 15)	**0.82 (L)**	2.67	**132 (L)**	4	12.8
11 Mar 2020 (Study Day 29)	0.95	1.97	**128 (L)**	**3.3 (L)**	14.1
08 Apr 2020 (Study Day 57)	**0.78 (L)**	2.07	**132 (L)**	**3.3 (L)**	13.6
06 May 2020 (Study Day 85)	1.05	3.18	145	4.8	13.8
17 Jun 2020 (Study Day 127)	0.94	**1.85 (L)**	**121 (L)**	**3.1 (L)**	14
29 Jul 2020 (Study Day 169)	**0.64 (L)**	2.17	**118 (L)**	**3.1 (L)**	13.2
12 Aug 2020 (Study Day 183)	**0.55 (L)**	**1.74 (L)**	**111 (L)**	**2.5 (L)**	13.8
24 Aug 2020 (Study Day 195)	**0.82 (L)**	**1.72 (L)**	**109 (L)**	**2.9 (L)**	14.2
07 Oct 2020 (Study Day 239)	**0.76 (L)**	**0.98 (L)**	**76 (L)**	**1.9 (L)**	13
14 Oct 2020 (Study Day 246)	2.6	**0.95 (L)**	**130 (L)**	4.1	**11.5 (L)**

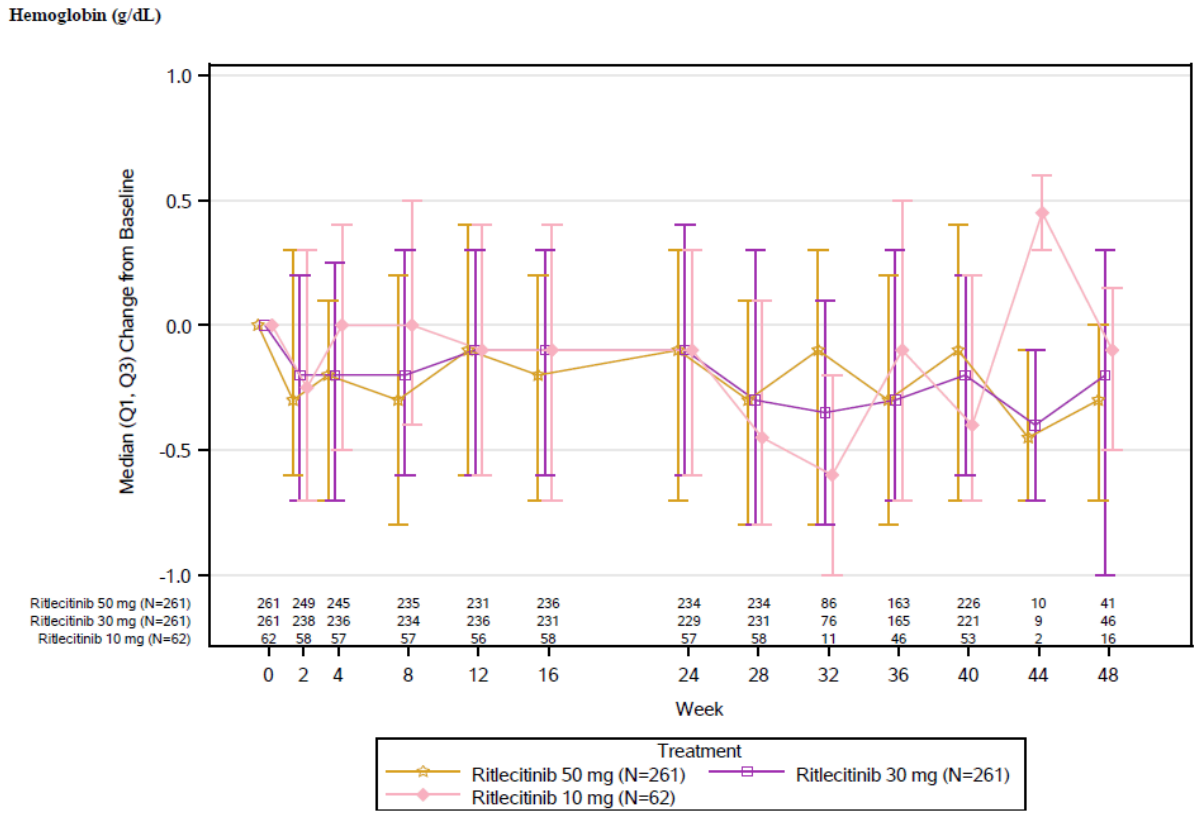
L = low.
Source: B7981015 CSR Section14.3.3

Table 55. OYEP— BL Median Hemoglobin (g/dL) and Change from Baseline

Treatment Group	BL	Change from BL		
		Week 2	Week 4	Week 48
All 50 mg	13.90	-0.30	-0.20	-0.30
All 30 mg	13.80	-0.20	-0.20	-0.20
10 mg	13.60	-0.25	0.00	-0.10

Source: M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.2.2.1; OYEP.14.3.4.2.3.1

Figure 8. Change from Baseline in Hemoglobin Level by Visit – OYEP



One-Year Exposure Pool includes participants initially randomized to active ritlecitinib treatment in study B7981015 (0-48 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
Week 0 denotes the baseline, which is the last non-missing assessment collected on or prior to the date of the first dose of study treatment.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 28MAR2022 (21:00) Table Generation: 30MAR2022 (03:36)
Output File: ./aa_scs/OYEP/adlb_hchg_f1

Source: Figure OYEP.14.3.4.2.3.2 for Pfizer internal use only

OYEP でのヘモグロビンに関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表および一覧に示した。

M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.2.1.1	Summary of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hemoglobin)
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.2.2.1	Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.2.2.2	Hemoglobin Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.2.3.1	Change from Baseline in Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.16.2.8.1.1	Listing of Hemoglobin Laboratory Data: CTCAE Grade >= 2

3.1.1.3. ヘモグロビン：長期的な安全性（AEP）

リトレシチニブの投与開始後第 4 週から，ヘモグロビンの中央値がベースラインからわずかに減少した。投与継続中，ヘモグロビン値は低値で安定した状態を維持していてた（第 108 週時経過後は，評価するには各群の例数が少なかった）（Table 56，Figure 9）。

リトレシチニブ All 50 mg 群：

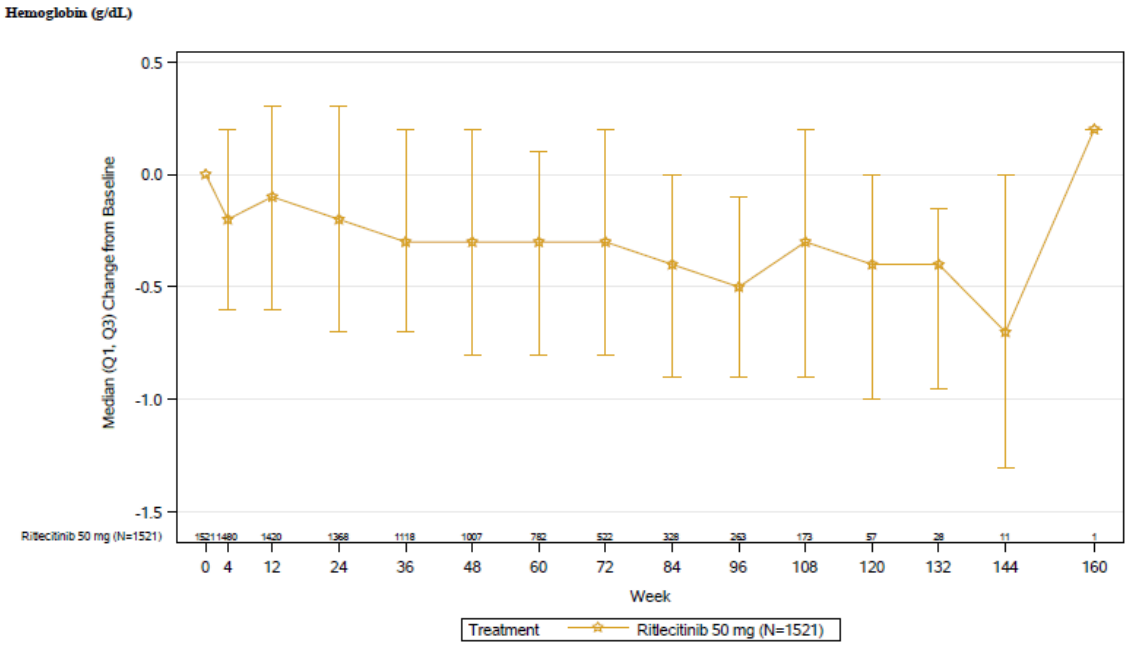
- 1 例（0.1%未満）でヘモグロビン値の変動が治験実施計画書で規定された中止基準（再検査で 9.0 g/dL 未満またはベースラインから 30%超の減少）に該当した（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.9.2）。
  - B7981032/10642012（B7981015/11091015 と同一例）：本治験参加者（40 代）は現病歴として慢性貧血およびビタミン B12 欠乏があった。ベースラインのヘモグロビン値は B7981015 試験で 14.9 g/dL，B7981032 試験で 11 g/dL であった。B7981032 試験の第 180 日，ヘモグロビン値が 8.9 g/dL となり，非重篤な有害事象として慢性貧血の悪化（中等度，治験薬と関連なし）が報告された。その後のヘモグロビン値の推移は，第 190 日で 8.6 g/dL，第 215 日で 8.9 g/dL，第 232 日で 8.3 g/dL，第 264 日で 9 g/dL であった。第 202 日に治験薬の投与が中止された。第 264 日，有害事象（慢性貧血の悪化）および治験依頼者の判断によって本治験参加者の治験は中止された。治験中止時も有害事象の貧血は未回復であった（B7981032 試験中間報告書 14.3.3 項）。
- CTCAE グレード 3 のヘモグロビン値（8.0 g/dL 未満）が All 50 mg 群の 1 例（1%未満）で認められた（Table 57）。
  - B7981032/11163003：本治験参加者（40 代）はベースラインのヘモグロビン値は 12.7 g/dL であった。第 265 日，ヘモグロビン値が 7.8 g/dL になったため，非重篤な有害事象として貧血（中等度）が報告され，治験薬の投与が一時中止された。第 288 日，治験参加者は自身の都合により治験参加の同意を撤回し，ヘモグロビン値は基準範囲内の値（11.9 g/dL）に回復した（M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.8.1.1，B7981032 試験中間報告書 14.3.3 項）。
- 有害事象として貧血が 11 例（0.7%）で認められた。ヘモグロビン減少が 9 例（0.6%）で認められた（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1）。
- 貧血により 1 例（0.1%）が治験中止および投与中止に至り，2 例（0.1%）が投与の一時中止に至った（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.4.1，AEP.14.3.1.2.5.1）。
- AEP に含まれる非重篤な貧血による治験中止は，OYEP に記載した症例のみであった。

Table 56. AEP— BL Median Hemoglobin (g/dL) and Change from Baseline

Treatment Group	BL	Change from BL		
		Week 4	Week 48	Week 108
All 50 mg	13.90	-0.20	-0.30	-0.30
Any Ritlecitinib	13.90	-0.20	-0.30	-0.40

Source: M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.2.2.1; AEP.14.3.4.2.3.1

Figure 9. Change from Baseline in Hemoglobin Laboratory Data by Visit for Ritlecitinib All 50 mg – AEP



All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
Week 0 denotes the baseline, which is the last non-missing record collected on or prior to the date of the first dose of any Ritlecitinib 50 mg (Ritlecitinib 200/50 mg or 100/50 mg or 50/50 mg QD).
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 29MAR2022 (04:27) Table Generation: 30MAR2022 (02:19)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adlb_hchg_f1

Source: Figure AEP.14.3.4.2.3.2 for Pfizer internal use only

Table 57. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hemoglobin) All-Exposure Pool

Parameter	CTCAE Grade	Ritlecitinib 50 mg (N=1490) n (%)	Any Ritlecitinib (N=1595) n (%)
ANEMIA	Grade 1	181 (12.1)	202 (12.7)
	Grade 2	13 (0.9)	16 (1.0)
	Grade 3	1 (<0.1)	1 (<0.1)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
CTCAE v5 applied.
N = total number of participants with at least one post-baseline observation of the given laboratory test for each treatment group; n = number of participants meeting each CTCAE Grade criteria; (%) = n/N x 100%.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 29MAR2022 (04:27) Table Generation: 04MAY2022 (11:56)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adlb_hgb_s3
Table AEP.14.3.4.2.1.1 is for Pfizer internal use.

AEP でのヘモグロビンに関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表および一覧に示した。

M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.2.2.1	Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.2.2.2	Hemoglobin Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.2.3.1	Change from Baseline in Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.9.2	Proportion of Participants Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Hemoglobin
M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.8.1.1	Listing of Hemoglobin Laboratory Data: CTCAE Grade >= 2

3.1.1.4. ヘモグロビンの変化：内因性要因および外因性要因による解析

ヘモグロビン値の変化に関連する有害事象が発現した治験参加者の割合，またはモニタリング基準および中止基準に該当した治験参加者の割合が低かったため，内因性要因および外因性要因について意味のある評価は困難であった。全体的な結果として，内因性要因および外因性要因の解析から安全性プロファイルについて意味のある差は示唆されなかった。

3.1.1.5. ヘモグロビン：日本人集団

いずれの併合コホートでも，CTCAE グレード 3 以上に該当するヘモグロビン値（8.0 g/dL 未満）は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.1.1.j，PCPAAV.14.3.4.2.1.1.j，OYEP.14.3.4.2.1.1.j，AEP.14.3.4.2.1.1.j）。

AEP では，有害事象として貧血が All 50 mg の 2 例（2.1%）で認められた（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1.j）。いずれも治験薬に関連しないと判断された（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.2.j）。

貧血により治験中止または投与中止に至った治験参加者は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1.j，PCPAAV.14.3.1.2.4.1.j，OYEP.14.3.1.2.4.1.j，AEP.14.3.1.2.4.1.j）。

AEP のリトレシチニブ All 50 mg 群では，投与開始後最初の 12 週間はヘモグロビン値の中央値が一過性にわずかに上昇した。第 12 週以降はわずかな減少に転じたが，第 108 週までヘモグロビン値の中央値にベースラインから意味のある変化は認められなかった（第 108 週以降は，評価するには各群の例数が少なかった）（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.2.2.2.j）。

3.1.2. 白血球数

リトレシチニブ投与開始後最初の数週間は，白血球数はベースラインからわずかに変動したが，第 48 週時まで安定した状態を維持していた。

PCPAA，PCPAAV，OYEP および AEP での白血球数に関連するデータは以下の表および一覧に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.2.1; PCPAAV.14.3.4.2.2.1; OYEP.14.3.4.2.2.1; AEP.14.3.4.2.2.1	Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.3.1; PCPAAV.14.3.4.2.3.1; OYEP.14.3.4.2.3.1, AEP.14.3.4.2.3.1	Change from Baseline in Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.2.6; PCPAAV.14.3.4.2.2.6; OYEP.14.3.4.2.2.6; AEP.14.3.4.2.2.6	Leukocytes Laboratory Data by Visit

3.1.3. 好中球絶対数

要約

- リトレシチニブおよびプラセボ投与開始後の最初の 2 週間は，好中球絶対数の中央値にベースラインから一過性のわずかな増加が認められた。
- PCPAA では，好中球絶対数の中央値の増加量はプラセボ群（$0.120 \times 10^3/mm^3$）と比較してリトレシチニブ群で大きく，200/50 mg 群で $0.340 \times 10^3/mm^3$，50/50 mg 群で $0.570 \times 10^3/mm^3$，All 50 mg 群で $0.400 \times 10^3/mm^3$，All 30 mg 群で $0.405 \times 10^3/mm^3$ であった。

- AEP では，第 4 週時に好中球絶対数の中央値がベースラインからわずかに増加した。その後，第 4～108 週時の好中球絶対数は安定した状態を維持した。
- 好中球絶対数が 0.75 × 10^3/mm^3 未満となった治験参加者はいなかった。
- 好中球絶対数が各治験実施計画書で規定された中止基準に抵触した治験参加者はいなかった（Appendix 5）。
- プラセボ群と比較して，リトレシチニブ群の好中球減少症および好中球数減少の発現に意味のある増加は認められなかった。

3.1.3.1. 好中球絶対数：第 24 週時までの安全性

3.1.3.1.1. 好中球絶対数：PCPAA

リトレシチニブおよびプラセボ投与開始後の最初の 2 週間は，好中球絶対数の中央値にベースラインから一過性のわずかな増加が認められ，200/50 mg 群，50/50 mg 群，All 50 mg 群および All 30 mg 群で顕著であった。好中球はベースラインの値に近づき，第 24 週時までで安定した状態を維持した（Table 58，Figure 10）。

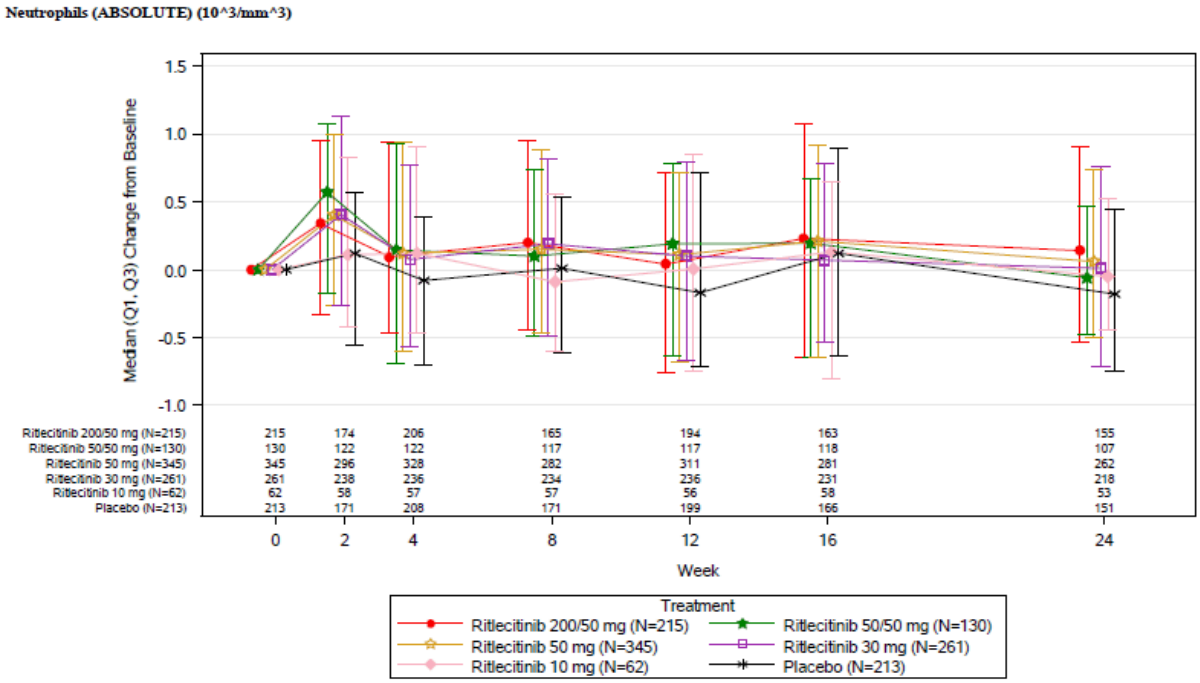
- CTCAE グレード 3 以上の好中球絶対数減少（1000/mm^3 未満）は認められなかった（Table 59）。
- 有害事象として好中球減少症は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1）。好中球数減少が All 30 mg 群の 1 例（0.4%）およびプラセボ群の 1 例（0.5%）で認められた。
- 各治験実施計画書に規定された基準に基づく好中球減少症により，治験中止，投与中止または投与の一時中止に至った治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1, PCPAA.14.3.1.2.5.1）。
- 好中球減少症によって各治験実施計画書で規定された中止基準に該当した治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.9.4）。

Table 58. PCPAA—BL Median Neutrophils (× 10^3/mm^3) and Change from Baseline

Treatment Group	BL	Change from BL		
		Week 2	Week 4	Week 24
200/50 mg	3.670	0.340	0.095	0.140
50/50 mg	3.710	0.570	0.145	-0.060
All 50 mg	3.680	0.400	0.120	0.060
All 30 mg	3.700	0.405	0.075	0.010
10 mg	3.125	0.110	0.120	-0.050
Placebo	3.580	0.120	-0.080	-0.180

Source: M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.2.1; PCPAA.14.3.4.2.3.1

Figure 10. Change from Baseline in Neutrophil Laboratory Data by Visit – PCPAA



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

Source: Figure PCPAA.14.3.4.2.3.2 for Pfizer internal use only

Table 59. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Absolute Neutrophil Count) Placebo-Controlled AA Pool

Parameter	CTCAE Grade	Ritlecitinib 200/50 mg (N=214) n (%)	Ritlecitinib 50/50 mg (N=130) n (%)	Ritlecitinib 50 mg (N=344) n (%)	Ritlecitinib 30 mg (N=257) n (%)	Ritlecitinib 10 mg (N=62) n (%)	Placebo (N=212) n (%)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	Grade 1	13 (6.1)	10 (7.7)	23 (6.7)	16 (6.2)	5 (8.1)	19 (9.0)
	Grade 2	5 (2.3)	1 (0.8)	6 (1.7)	12 (4.7)	3 (4.8)	6 (2.8)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0
	Grade 3 or 4	0	0	0	0	0	0

Placebo-Controlled AA Pool includes the placebo-controlled portion of studies B7931005 (0-24 weeks), B7981015 (0-24 weeks) and B7981037 (0-24 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
CTCAE v5 applied.
N = total number of participants with at least one post-baseline observation of the given laboratory test for each treatment group; n = number of participants meeting each CTCAE Grade criteria; (%) = n/N x 100%.
B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 24MAR2022 (02:18) Table Generation: 24MAR2022 (02:31)
Output File: ./aa_scs_nda/PCPAA/adlb_anc_s3
Table PCPAA.14.3.4.2.1.2 is for Pfizer internal use.

PCPAA での好中球に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.2.1	Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.2.3	Absolute Neutrophil Count Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.3.1	Change from Baseline in Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.9.4	Proportion of Participants Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Neutrophils

3.1.3.1.2. 好中球絶対数：PCPAAV

PCPAA と同様に，リトレシチニブおよびプラセボ投与開始後の最初の 2 週間は，好中球絶対数の中央値にベースラインから一過性のわずかな増加が認められた。24 週時までに好中球絶対数はベースラインの値に近づいた（Table 60，M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.3.2）。

- PCPAA で認められた有害事象とは別に，PCPAAV では CTCAE グレード 3 の好中球絶対数減少（1,000/mm^3 未満，500/mm^3 以上）が All 50 mg 群の 2 例（0.4%）で認められた。
- PCPAA と同様に，CTCAE グレード 4 の好中球絶対数減少（500/mm^3 未満）は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.1.2）。CTCAE グレード 3 以上の好中球絶対数のデータを M5.3.5.3 SCS PCPAAV.16.2.8.1.2 に示した。
- PCPAA で認められた有害事象とは別に，PCPAAV では好中球減少症が All 50 mg 群の 1 例（0.2%），10 mg 群の 1 例（0.9%）およびプラセボ群の 1 例（0.4%）で認められた。また，好中球数減少がプラセボ群の別の 1 例で認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.1）。
- 好中球減少症による治験中止，投与中止または投与の一時中止に至った治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.4.1，PCPAAV.14.3.1.2.5.1）。
- 好中球減少症によって各治験実施計画書で規定された中止基準に該当した治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.7.4）。

Table 60. PCPAAV —BL Median Neutrophils (× 10^3/mm^3) and Change from Baseline

Treatment Group	BL	Change from BL		
		Week 2	Week 4	Week 24
200/50 mg	3.645	0.370	0.150	0.140
50/50 mg	3.710	0.540	0.120	0.040
All 50 mg	3.650	0.405	0.130	0.060
All 30 mg	3.680	0.420	0.130	0.000
10 mg	3.470	0.340	0.230	0.040
Placebo	3.630	0.060	-0.120	-0.200

Source: M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.2.1; PCPAAV.14.3.4.2.3.1

PCPAAV での好中球に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表および一覧に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.2.1	Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.2.3	Absolute Neutrophil Count Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.3.1	Change from Baseline in Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.3.2	Change from Baseline in Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.7.4	Proportion of Participants Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Neutrophils

M5.3.5.3 SCS PCPAAV.16.2.8.1.2	Listing of Absolute Neutrophil Count Laboratory Data: CTCAE Grade >= 3

3.1.3.2. 好中球絶対数：第 48 週時までの安全性（OYEP）

リトレシチニブ投与開始後の最初の 2 週間は，好中球絶対数の中央値にベースラインから一過性のわずかな増加が認められた。その後，第 4～48 週時の好中球絶対数は安定した状態を維持していた（Table 61，Figure 11）。

- CTCAE グレード 3 の好中球絶対数減少（1,000/mm^3 未満，500/mm^3 以上）が 2 例（All 50 mg 群 1 例，All 30 mg 群 1 例）で認められた。CTCAE グレード 4 の好中球絶対数減少（500/mm^3 未満）は認められなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.2.1.2）。CTCAE グレード 3 以上の好中球絶対数のデータを M5.3.5.3 SCS OYEP.16.2.8.1.2 に示した。

- 有害事象として好中球減少症が All 30 mg 群の 1 例で認められた。好中球数減少が All 30 mg 群の 3 例で認められた（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1）。

- 好中球減少症によって All 30 mg 群の 1 例が治験および投与を中止した。好中球減少症による投与の一時中止は認められなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.4.1, OYEP.14.3.1.2.5.1）。

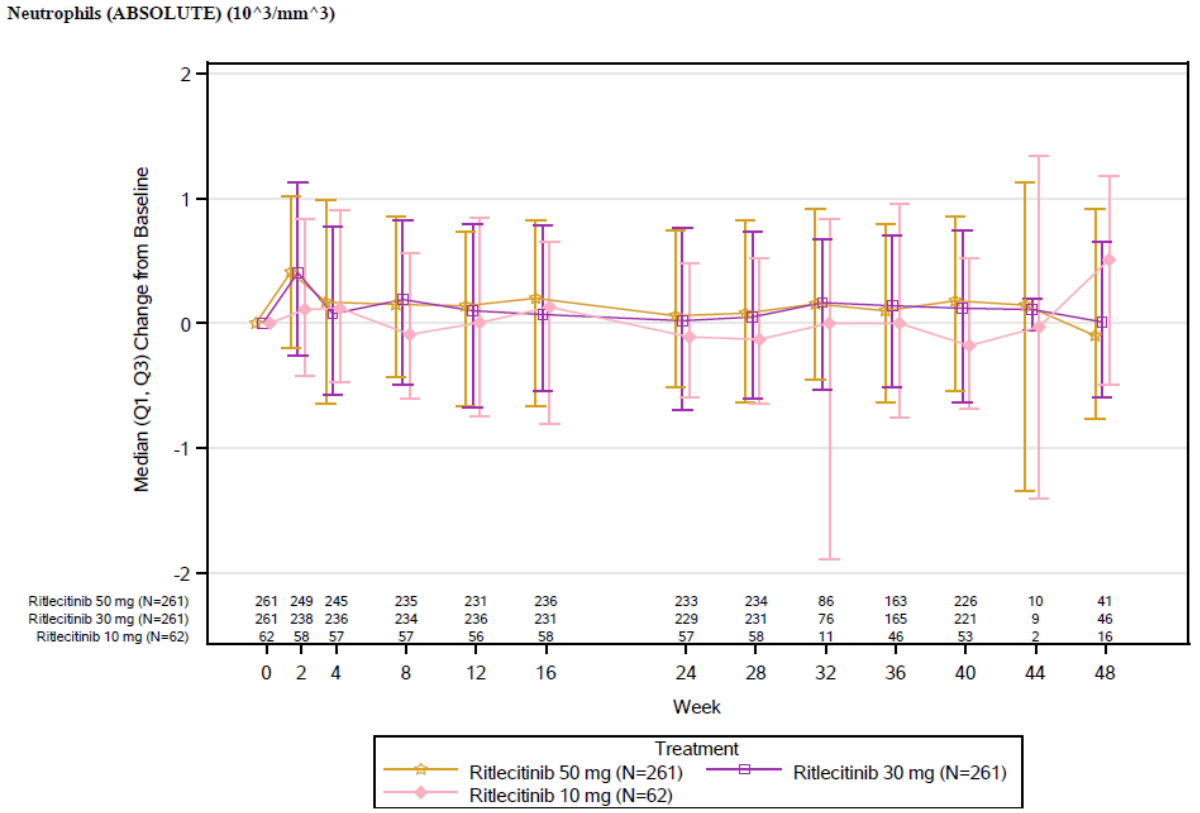
- 当該治験参加者（B7981015/10961003）は貧血，白血球減少症，好中球減少症，リンパ球減少症および血小板減少症（いずれも非重篤）により，第 246 日に治験を中止した。本治験参加者の詳細は 3.1.1.2 項に記載した。

Table 61. OYEP—BL Median Neutrophils (10^3/mm^3) and Change from Baseline

Treatment Group	BL	Change from BL		
		Week 2	Week 4	Week 48
All 50 mg	3.630	0.410	0.170	-0.030
All 30 mg	3.700	0.405	0.075	0.010
10 mg	3.125	0.110	0.120	0.510

Source: M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.2.2.1; OYEP.14.3.4.2.3.1

Figure 11. Change from Baseline in Neutrophil Laboratory Data by Visit – OYEP



One-Year Exposure Pool includes participants initially randomized to active ritlecitinib treatment in study B7981015 (0-48 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
Week 0 denotes the baseline, which is the last non-missing assessment collected on or prior to the date of the first dose of study treatment.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 28MAR2022 (21:00) Table Generation: 30MAR2022 (03:36)
Output File: ./aa_scs/OYEP/adlb_hchg_f1

Source: Figure OYEP.14.3.4.2.3.2 for Pfizer internal use only

OYEP での好中球に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.2.2.1	Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.2.2.3	Absolute Neutrophil Count Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.2.3.1	Change from Baseline in Hematology Laboratory Data by Visit

3.1.3.3. 好中球絶対数：長期的な安全性（AEP）

リトレシチニブ投与開始後の最初の 4 週間は，好中球絶対数の中央値にベースラインから一過性のわずかな増加が認められた。以降，第 4～108 週時の好中球絶対数はわずかに高い値で安定

した状態を維持していた（第 108 週時経過後は，評価するには各群の例数が少なかった）（Table 62，Figure 12）。

All 50 mg 群：

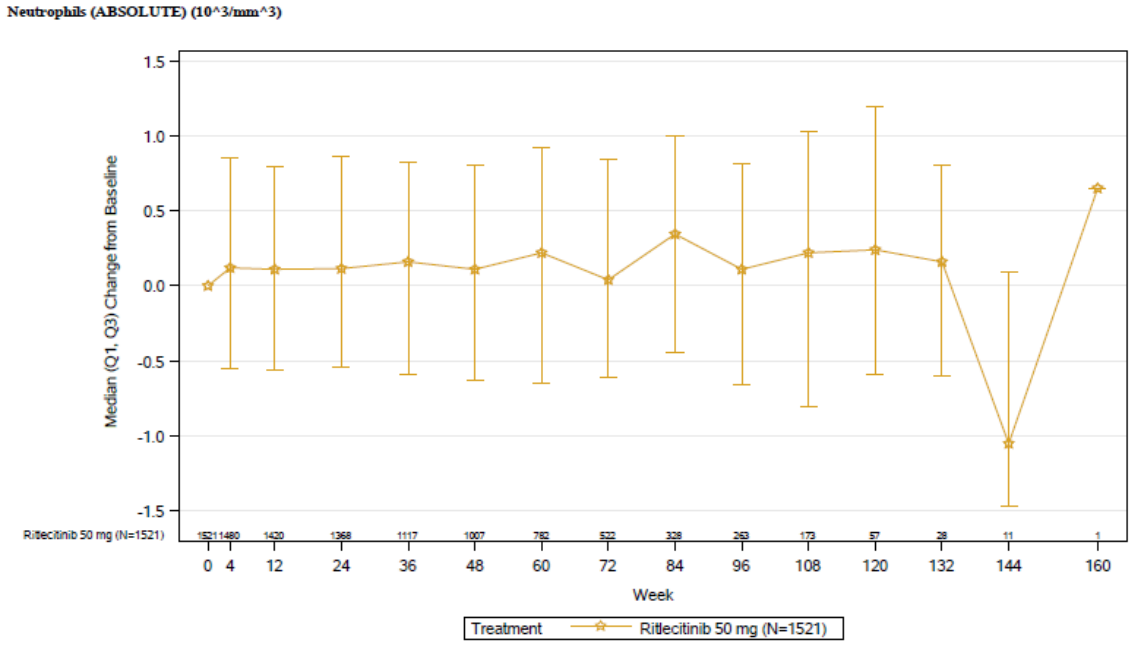
- CTCAE グレード 3 の好中球絶対数減少（1,000/mm^3 未満，500/mm^3 以上）が 11 例（0.7%）で認められた。CTCAE グレード 4 の好中球絶対数減少（500/mm^3 未満）は認められなかった（Table 63）。CTCAE グレード 3 以上の好中球絶対数のデータを M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.8.1.2 に示した。
- 各治験実施計画書に規定された好中球減少症の中止基準に抵触した治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.9.4）。
- 有害事象として好中球減少症が 5 例（0.3%）に認められた。好中球数減少が 7 例（0.5%），好中球数異常が 1 例（0.1%）に認められた（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1）。
- AEP に含まれる治験中止および投与中止は，OYEP に記載した症例のみであった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.4.1）。
- 好中球減少症による投与中止は認められなかったが，好中球数減少により 3 例（0.2%）が投与を一時中止した（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.5.1）。

Table 62. AEP—BL Median Neutrophils (× 10^3/mm^3) and Change from Baseline

Treatment Group	BL	Change from BL		
		Week 4	Week 48	Week 108
All 50 mg	3.600	0.120	0.110	0.220
Any Ritlecitinib	3.600	0.160	0.120	0.205

Source: M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.2.2.1; AEP.14.3.4.2.3.1

Figure 12. Change from Baseline in Neutrophil Laboratory Data by Visit for Ritlecitinib All 50 mg – AEP



All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
Week 0 denotes the baseline, which is the last non-missing record collected on or prior to the date of the first dose of any Ritlecitinib 50 mg (Ritlecitinib 200/50 mg or 100/50 mg or 50/50 mg QD).
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 29MAR2022 (04:27) Table Generation: 30MAR2022 (02:19)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adlb_hchg_f1

Source: Figure AEP.14.3.4.2.3.2 for Pfizer internal use only

Table 63. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Absolute Neutrophil Count) All-Exposure Pool

Parameter	CTCAE Grade	Ritlecitinib 50 mg (N=1490) n (%)	Any Ritlecitinib (N=1595) n (%)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	Grade 1	125 (8.4)	132 (8.3)
	Grade 2	53 (3.6)	69 (4.3)
	Grade 3	11 (0.7)	12 (0.8)
	Grade 4	0	0
	Grade 3 or 4	11 (0.7)	12 (0.8)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
CTCAE v5 applied.
N = total number of participants with at least one post-baseline observation of the given laboratory test for each treatment group; n = number of participants meeting each CTCAE Grade criteria; (%) = n/N x 100%.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 29MAR2022 (04:27) Table Generation: 04MAY2022 (11:56)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adlb_anc_s3
Table AEP.14.3.4.2.1.2 is for Pfizer internal use.

AEP での好中球に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表および一覧に示した。

M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.2.2.1	Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.2.2.3	Absolute Neutrophil Count Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.2.3.1	Change from Baseline in Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.9.4	Proportion of Participants Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Neutrophils
M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.8.1.2	Listing of Absolute Neutrophil Count Laboratory Data: CTCAE Grade >= 3

3.1.3.4. 好中球絶対数：日本人集団

AEP でのみ，CTCAE グレード 3 の好中球絶対数減少（1,000/mm^3 未満，500/mm^3 以上）が All 50 mg 群の 2 例で認められた。CTCAE グレード 4 の好中球絶対数減少（500/mm^3 未満）は認め

られなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.1.2.j，PCPAAV.14.3.4.2.1.2.j，OYEP.14.3.4.2.1.2.j，AEP.14.3.4.2.1.2.j）。

いずれの併合コホートでも，有害事象として好中球減少症は認められなかった。好中球数減少が PCPAA の All 30 mg 群の 1 例（6.3%）で認められ，PCPAAV，OYEP および AEP に含まれる好中球数減少はこの 1 例のみであった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1.j，PCPAAV.14.3.1.2.1.1.j，OYEP.14.3.1.2.1.1.j，AEP.14.3.1.2.1.1.j）。本事象は治験薬と関連があると判断された（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.2.j）。

好中球減少症または好中球数減少により治験中止または投与中止に至った治験参加者は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1.j，PCPAAV.14.3.1.2.4.1.j，OYEP.14.3.1.2.4.1.j，AEP.14.3.1.2.4.1.j）。

AEP のリトレシチニブ All 50 mg 群では，投与開始後の最初の 4 週間は，好中球絶対数の中央値にベースラインから一過性のわずかな増加が認められた。その後，第 4～108 週時の好中球絶対数は安定した状態を維持していた（第 108 週以降は，評価するには例数が少なかった）。AEP では好中球絶対数の中央値にベースラインから意味のある変化は認められなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.2.2.3.j）。

3.1.4. リンパ球絶対数およびリンパ球サブセット

3.1.4.1. リンパ球絶対数

要約

- PCPAA では投与開始後最初の 2 週間，プラセボ群と比較してリトレシチニブ群のリンパ球絶対数の中央値がベースラインから減少した。第 4 週時，リンパ球絶対数の中央値の減少は，50/50 mg 群（$-0.270 \times 10^3/mm^3$），10 mg 群（$-0.170 \times 10^3/mm^3$），およびプラセボ群（$-0.030 \times 10^3/mm^3$）と比較して 200/50 mg 群（$-0.495 \times 10^3/mm^3$），All 50 mg 群（$-0.385 \times 10^3/mm^3$），および All 30 mg 群（$-0.395 \times 10^3/mm^3$）で顕著であった。

- リンパ球絶対数は部分的に回復し，AEP の長期継続投与中は安定した状態を維持していた（最終評価時の All 50 mg 群の CFB の中央値は$-0.285 \times 10^3/mm^3$）

- AEP では，9 例（0.6%）でリンパ球絶対数が $0.6 \times 10^3/mm^3$ 未満となり，1 例（0.1%未満）はリンパ球絶対数が治験実施計画書で規定された中止基準（再検査で $0.5 \times 10^3/mm^3$ 未満）に抵触した。

- 用量反応の解析結果に基づき，200 mg を導入投与しない 50 mg 群または 30 mg 群と比較して，200 mg を導入投与した群でリンパ球減少症の発現が増加することが予測された。CTCAE グレード 3（リンパ球絶対数が $500/mm^3$ 未満，$200/mm^3$ 以上）のリスクの 95% CI 上限は，200 mg を導入投与した群が 2.5%，200 mg を導入投与しない群が 0.8%であった。

- 年齢（65 歳以上）はリンパ球絶対数低下のリスク因子になると考えられた。

3.1.4.1.1. リンパ球絶対数：第 24 週時までの安全性

3.1.4.1.1.1. リンパ球絶対数：PCPAA

プラセボ群と比較してすべてのリトレシチニブ群では，第 4 週時までリンパ球絶対数の中央値がベースラインから減少し，200/50 mg 群，All 50 mg 群および All 30 mg 群で顕著であった（いずれも 200 mg を導入投与した治験参加者を含む）。いずれの投与群でも，第 24 週時にリンパ

球絶対数の中央値は開始時のベースラインより低い値でプラトーに達していた（Table 64, Figure 13）。

- 50/50 mg 群では，CTCAE グレード 3 以上のリンパ球絶対数減少（500/mm^3 未満）は認められなかった。

- CTCAE グレード 3（500/mm^3 未満，200/mm^3 以上）のリンパ球絶対数減少が 6 例〔200/50 mg 群 4 例（1.9%）［All 50 mg 群（1.2%）と同一例］，All 30 mg 群 2 例（0.8%）〕で認められた（Table 65）。CTCAE グレード 3 以上のリンパ球絶対数のデータを M5.3.5.3 SCS PCPAA.16.2.8.1.3 に示した。

- CTCAE グレード 4（200/mm^3 未満）のリンパ球絶対数減少が 200/50 mg 群の 1 例（0.5%）［All 50 mg 群（0.3%）と同一例］で認められた。当該治験参加者は第 171 日のリンパ球絶対数の検査結果が CTCAE グレード 4 に該当したが，再検査の結果，治験実施計画書に規定された中止基準のリンパ球数（500/mm^3 未満）には該当しなかったため治験中止には至らなかった（Appendix 5, M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.9.3）。

- 有害事象としてリンパ球減少症が 5 例〔50/50 mg 群 1 例［All 50 mg 群（0.3%）と同一例］，All 30 mg 群 3 例（1.1%），10 mg 群 1 例（1.6%）〕で認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1）。

- 有害事象としてリンパ球数減少が 6 例〔200/50 mg 群 2 例（0.9%）［All 50 mg 群（0.6%）と同一例］，All 30 mg 群 3 例（1.1%），プラセボ群 1 例（0.5%）〕で認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1）。

- リンパ球減少症による治験中止，投与中止または投与の一時中止は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1，PCPAA.14.3.1.2.5.1）。

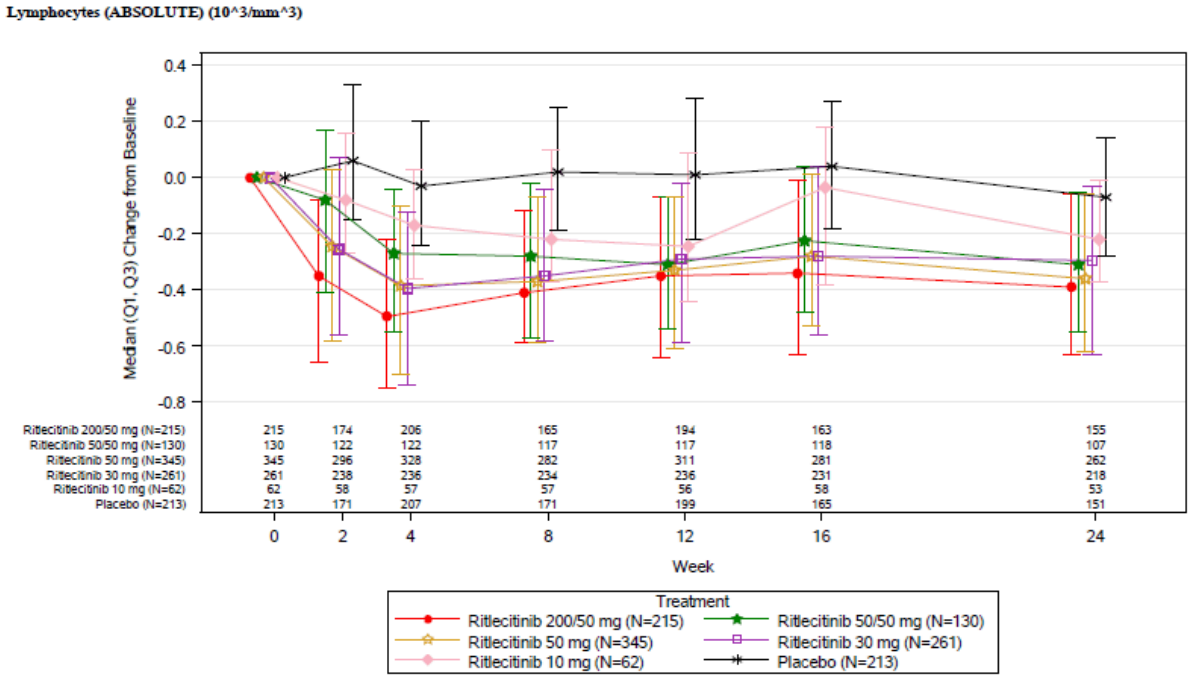
- リンパ球絶対数が各治験実施計画書に規定された中止基準に該当した治験参加者はいなかった（Appendix 5，M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.9.3）。

Table 64. PCPAA—BL Median Lymphocytes (× 10^3/mm^3) and Change from Baseline

Treatment Group	BL	Change from BL		
		Week 2	Week 4	Week 24
200/50 mg	1.860	-0.350	-0.495	-0.390
50/50 mg	1.795	-0.080	-0.270	-0.310
All 50 mg	1.820	-0.245	-0.385	-0.360
All 30 mg	1.910	-0.255	-0.395	-0.295
10 mg	1.860	-0.080	-0.170	-0.220
Placebo	1.890	0.060	-0.030	-0.070

Source: M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.2.1; PCPAA.14.3.4.2.3.1

Figure 13. Change from Baseline in Lymphocyte Laboratory Data by Visit – PCPAA



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

Source: Figure PCPAA.14.3.4.2.3.2 for Pfizer internal use only

Table 65. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Absolute Lymphocyte Count) Placebo-Controlled AA Pool

Parameter	CTCAE Grade	Ritlecitinib 200/50 mg (N=214) n (%)	Ritlecitinib 50/50 mg (N=130) n (%)	Ritlecitinib 50 mg (N=344) n (%)	Ritlecitinib 30 mg (N=257) n (%)	Ritlecitinib 10 mg (N=62) n (%)	Placebo (N=212) n (%)
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	Grade 1	28 (13.1)	7 (5.4)	35 (10.2)	16 (6.2)	5 (8.1)	4 (1.9)
	Grade 2	15 (7.0)	7 (5.4)	22 (6.4)	16 (6.2)	2 (3.2)	5 (2.4)
	Grade 3	4 (1.9)	0	4 (1.2)	2 (0.8)	0	0
	Grade 4	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
	Grade 3 or 4	5 (2.3)	0	5 (1.5)	2 (0.8)	0	0

Placebo-Controlled AA Pool includes the placebo-controlled portion of studies B7931005 (0-24 weeks), B7981015 (0-24 weeks) and B7981037 (0-24 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
CTCAE v5 applied.
N = total number of participants with at least one post-baseline observation of the given laboratory test for each treatment group; n = number of participants meeting each CTCAE Grade criteria; (%) = n/N x 100%.
B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 24MAR2022 (02:18) Table Generation: 24MAR2022 (02:31)
Output File: ./aa_scs_nda/PCPAA/adlb_alc_s3
Table PCPAA.14.3.4.2.1.3 is for Pfizer internal use.

PCPAA でのリンパ球に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.2.1	Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.2.4	Absolute Lymphocyte Count Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.3.1	Change from Baseline in Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.9.3	Proportion of Participants Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Lymphocytes

3.1.4.1.1.2. リンパ球絶対数：PCPAAV

PCPAA と同様に，プラセボ群と比較してすべてのリトレシチニブ群では，第 4 週時まで用量増加に伴ってリンパ球絶対数の中央値がベースラインから減少し，200/50 mg 群，All 50 mg 群および All 30 mg 群で顕著であった。第 24 週時まで，リンパ球絶対数は低値で安定した状態を維持していた（Table 66，M5.3.5.3 SCS PCPAAV. 14.3.4.2.3.2）。

- 50/50 mg 群では，CTCAE グレード 3 以上のリンパ球絶対数減少（500/mm3 未満）は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.1.3）。
- PCPAA で認められた有害事象とは別に，PCPAAV では CTCAE グレード 3 のリンパ球数減少（500/mm3 未満，200/mm3 以上）が 2 例［200/50 mg 群 1 例（All 50 mg 群と同一例），All 50 mg 群 1 例］で認められた。
- PCPAA と同様に，CTCAE グレード 4 のリンパ球絶対数減少（200/mm^3 未満）が 200/50 mg 群の 1 例（0.4%）（All 50 mg 群と同一例）で認められた。
- PCPAA で認められた有害事象とは別に，リンパ球減少症が 200/50 mg 群の 1 例（0.4%）（All 50 mg 群と同一例）で認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.1）。
- 有害事象として，リンパ球数減少が 200/50 mg 群の別の 2 例（All 50 mg 群と同一例）で認められた。
- リンパ球減少症による治験中止，投与中止または投与の一時中止は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.4.1，PCPAAV.14.3.1.2.5.1）。
- リンパ球絶対数が各治験実施計画書で規定された中止基準に該当した治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.7.3）。CTCAE グレード 3 以上のリンパ球絶対数のデータを M5.3.5.3 SCS PCPAAV.16.2.8.1.3 に示した。

Table 66. PCPAAV—BL Median Lymphocytes (× 10^3/mm^3) and Change from Baseline

Treatment Group	BL	Change from BL		
		Week 2	Week 4	Week 24
200/50 mg	1.800	-0.370	-0.500	-0.375
50/50 mg	1.800	-0.085	-0.230	-0.305
All 50 mg	1.790	-0.240	-0.370	-0.330
All 30 mg	1.860	-0.215	-0.350	-0.280
10 mg	1.780	-0.050	-0.165	-0.180
Placebo	1.850	0.060	-0.010	-0.060

Source: M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.2.1; PCPAAV.14.3.4.2.3.1

PCPAAV でのリンパ球に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.2.1	Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.2.4	Absolute Lymphocyte Count Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.3.1	Change from Baseline in Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.7.3	Proportion of Participants Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Lymphocytes

3.1.4.1.2. リンパ球絶対数：第 48 週時までの安全性（OYEP）

すべてのリトレシチニブ群でリンパ球絶対数の中央値がベースラインから減少し，All 50 mg 群および All 30 mg 群で顕著であった。第 48 週時まで，リンパ球絶対数は低値で安定した状態を維持していた（Table 67，Figure 14）。

- CTCAE グレード 3 のリンパ球絶対数減少（500/mm^3 未満，200/mm^3 以上）が 5 例［All 50 mg 群 3 例（1.2%），All 30 mg 群 2 例（0.8%）］で認められた（Table 68）。CTCAE グレード 3 以上のリンパ球絶対数のデータを M5.3.5.3 SCS OYEP.16.2.8.1.3 に示した。

- CTCAEグレード4のリンパ球絶対数減少（200/mm^{3}未満）がAll 50 mg群の1例（0.4%）で認められた。

    - B7981015/10521018（200/50 mg群）：本治験参加者（30代）は，第171日に非重篤な有害事象としてリンパ球減少症（0.19 × 10^9/L）（軽度，治験薬と関連なし）が報告された。本事象に対して報告された治療はなく，治験薬の投与変更措置はなかった。第176日，リンパ球絶対数は基準範囲内に回復した（1.17 × 10^9/L）。第182日，リンパ球減少症は回復したと判断された。治験期間中，他の臨床検査パラメータ（好中球絶対数，白血球数，好酸球，好塩基球，単球，および赤血球数）は基準範囲内で推移していた（B7981015試験総括報告書14.3.3項）。

- 有害事象としてリンパ球減少症が7例［All 50 mg群2例（0.8%），All 30 mg群4例（1.5%），10 mg群1例（1.6%）］で認められた。リンパ球数減少が6例［All 50 mg群2例（0.8%），All 30 mg群4例（1.5%）］で認められた。リンパ球数異常がAll 50 mg群の1例（0.4%）で認められた（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1）。

- All 30 mg 群の 1 例（0.4%）がリンパ球減少症により治験または投与を中止した。リンパ球減少症による投与の一時中止はなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.4.1，OYEP.14.3.1.2.5.1）。

- 当該治験参加者（B7981015/10961003）は貧血，白血球減少症，好中球減少症，リンパ球減少症，および血小板減少症（いずれも非重篤）により第 246 日に治験を中止した。本治験参加者の詳細は 3.1.1.2 項に記載した。

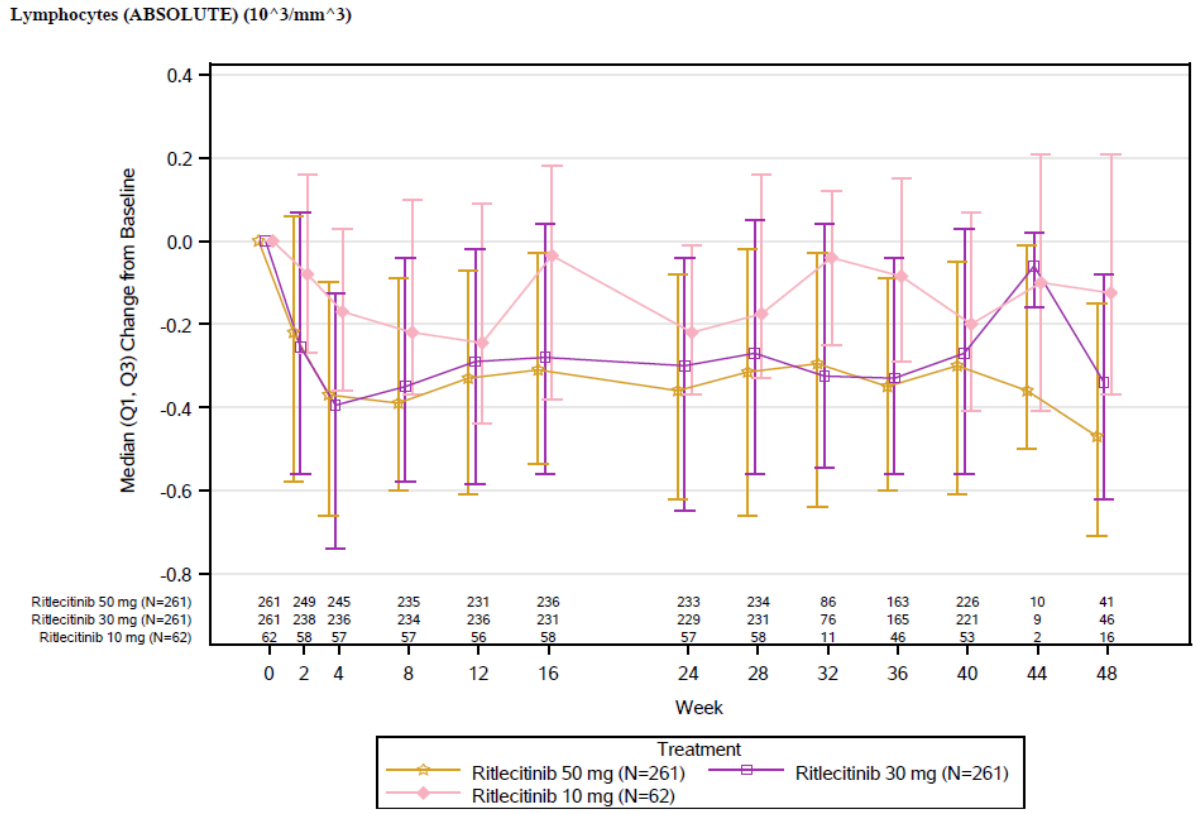
CTCAE グレード 3 以上のリンパ球絶対数のデータを M5.3.5.3 SCS OYEP.16.2.8.1.3 に示した。

Table 67. OYEP—BL Median Lymphocytes (× $10^3/mm^3$) and Change from Baseline

Treatment Group	BL	Change from BL		
		Week 2	Week 4	Week 48
All 50 mg	1.830	-0.220	-0.370	-0.480
All 30 mg	1.910	-0.255	-0.395	-0.340
10 mg	1.860	-0.080	-0.170	-0.125

Source: M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.2.2.1; OYEP.14.3.4.2.3.1

Figure 14. Change from Baseline in Lymphocyte Laboratory Data by Visit – OYEP



One-Year Exposure Pool includes participants initially randomized to active ritlecitinib treatment in study B7981015 (0-48 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
Week 0 denotes the baseline, which is the last non-missing assessment collected on or prior to the date of the first dose of study treatment.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 28MAR2022 (21:00) Table Generation: 30MAR2022 (03:36)
Output File: ./aa_scs/OYEP/adlb_hchg_f1

Source: Figure OYEP.14.3.4.2.3.2 for Pfizer internal use only

Table 68. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Absolute Lymphocyte Count) One-Year Exposure Pool

Parameter	CTCAE Grade	Ritlecitinib 50 mg (N=260) n (%)	Ritlecitinib 30 mg (N=257) n (%)	Ritlecitinib 10 mg (N=62) n (%)
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	Grade 1	28 (10.8)	21 (8.2)	6 (9.7)
	Grade 2	28 (10.8)	18 (7.0)	3 (4.8)
	Grade 3	3 (1.2)	2 (0.8)	0
	Grade 4	1 (0.4)	0	0
	Grade 3 or 4	4 (1.5)	2 (0.8)	0

One-Year Exposure Pool includes participants initially randomized to active ritlecitinib treatment in study B7981015 (0-48 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
CTCAE v5 applied.
N = total number of participants with at least one post-baseline observation of the given laboratory test for each treatment group; n = number of participants meeting each CTCAE Grade criteria; (%) = n/N x 100%.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 28MAR2022 (21:00) Table Generation: 29MAR2022 (04:32)
Output File: ./aa_scs/OYEP/adlb_alc_s3
Table OYEP.14.3.4.2.1.3 is for Pfizer internal use.

OYEP でのリンパ球に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.2.2.1	Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP 14.3.4.2.2.4	Absolute Lymphocyte Count Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP 14.3.4.2.3.1	Change from Baseline in Hematology Laboratory Data by Visit

3.1.4.1.3. リンパ球絶対数：長期的な安全性（AEP）

All 50 mg 群では第 4 週時にリンパ球絶対数の中央値がベースラインから減少し，第 108 週時までわずかに減少した（第 108 週時経過後は，評価するには各群の例数が少なかった）（Table 69，Figure 15）。

All 50 mg 群：

- CTCAE グレード 3 のリンパ球絶対数減少（500/mm^3 未満，200/mm^3 以上）が 28 例（1.9%），CTCAE グレード 4 のリンパ球数減少（200/mm^3 未満）が 1 例（0.1%未満）で認められた（Table 70）。

- 1 例（0.1%未満）でリンパ球絶対数が治験実施計画書で規定された中止基準（再検査で 0.5 × 10^3/mm^3 未満）に抵触した（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.9.3）。

  - B7981032/10782009（B7981015/10371013）：本治験参加者（70 代）は B7980132 試験の第 1 日（B7981015 試験の第 337 日と同日），リンパ球絶対数減少（0.4 × 10^3/mm^3，CTCAE グレード 3）および CD4 リンパ球減少が発現した。第 13 日，再検査のリンパ球絶対数は 0.57 × 10^3/mm^3 であった。第 22 日，治験薬の投与が中止された。第 28 日，リンパ球絶対数が 0.61 × 10^3/mm^3 となり，非重篤な有害事象としてリンパ球数減少（軽度，治験薬と関連なし，未回復）が報告された。第 56 日，非重篤なリンパ球数減少により，本治験参加者の治験（B7981032 試験）が中止された。リンパ球数減少の発現後，感染症が併発したとの報告はなかった（B7981032 試験中間報告書 14.3.3 項）。

- 有害事象としてリンパ球減少症が 11 例（0.7%）で認められた（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1）。リンパ球数減少が 19 例（1.2%），リンパ球数異常が 1 例（0.1%）で認められた。

- リンパ球減少症による治験または投与の中止はなく，1 例（0.1%）が投与を一時中止した（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.4.1，AEP.14.3.1.2.5.1）。

- リンパ球数減少により 3 例（0.2%）が治験または投与を中止し，4 例（0.3%）が投与を一時中止した。

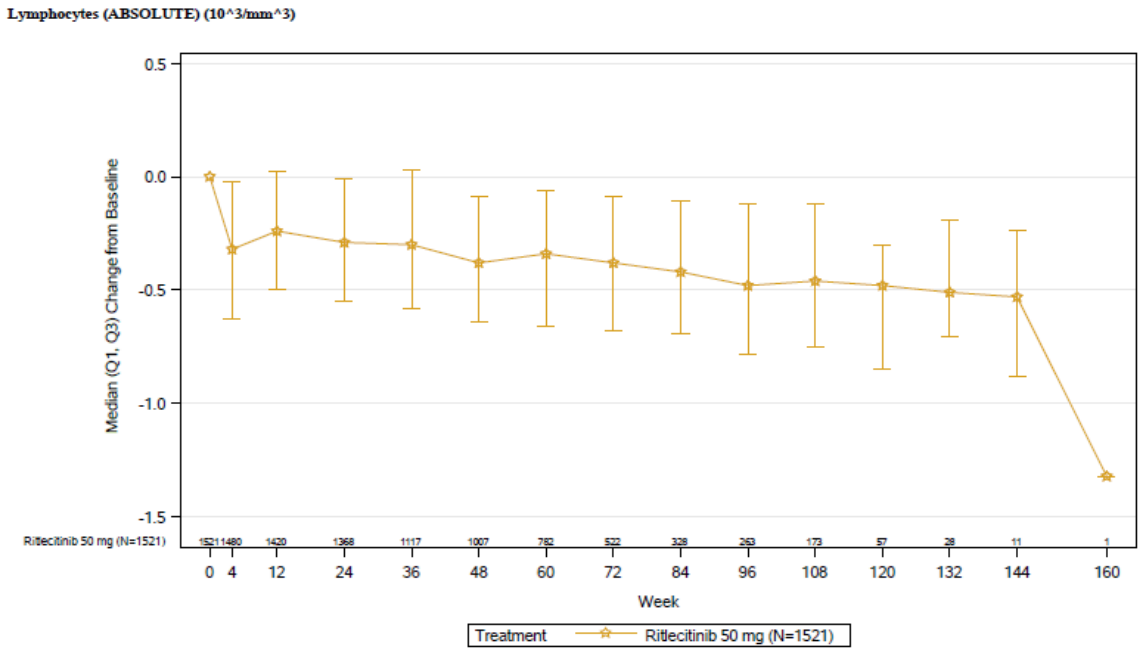
CTCAE グレード 3 以上のリンパ球絶対数のデータを M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.8.1.3 に示した。

Table 69. AEP—BL Median Lymphocytes (10^3/mm^3) and Change from Baseline

Treatment Group	BL	Change from BL		
		Week 4	Week 48	Week 108
All 50 mg	1.770	-0.320	-0.380	-0.460
Any Ritlecitinib	1.820	-0.360	-0.380	-0.480

Source: M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.2.2.1; AEP.14.3.4.2.3.1

Figure 15. Change from Baseline in Lymphocyte Laboratory Data by Visit for Ritlecitinib All 50 mg – AEP



All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
Week 0 denotes the baseline, which is the last non-missing record collected on or prior to the date of the first dose of any Ritlecitinib 50 mg (Ritlecitinib 200/50 mg or 100/50 mg or 50/50 mg QD).
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 29MAR2022 (04:27) Table Generation: 30MAR2022 (02:19)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adlb_hchg_f1

Source: Figure AEP.14.3.4.2.3.2 for Pfizer internal use only

Table 70. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Absolute Lymphocyte Count) All-Exposure Pool

Parameter	CTCAE Grade	Ritlecitinib 50 mg (N=1490) n (%)	Any Ritlecitinib (N=1595) n (%)
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	Grade 1	173 (11.6)	186 (11.7)
	Grade 2	240 (16.1)	255 (16.0)
	Grade 3	28 (1.9)	30 (1.9)
	Grade 4	1 (<0.1)	1 (<0.1)
	Grade 3 or 4	29 (1.9)	31 (1.9)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
CTCAE v5 applied.
N = total number of participants with at least one post-baseline observation of the given laboratory test for each treatment group; n = number of participants meeting each CTCAE Grade criteria; (%) = n/N x 100%.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 29MAR2022 (04:27) Table Generation: 04MAY2022 (11:56)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adlb_alc_s3
Table AEP.14.3.4.2.1.3 is for Pfizer internal use.

AEP でのリンパ球に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表および一覧に示した。

M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.2.2.1	Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP 14.3.4.2.2.4	Absolute Lymphocyte Count Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP 14.3.4.2.3.1	Change from Baseline in Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP 14.3.4.9.3	Proportion of Participants Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Lymphocytes
M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.8.1.3	Listing of Absolute Lymphocyte Count Laboratory Data: CTCAE Grade >= 3

3.1.4.1.4. リンパ球の変化に関連した有害事象

感染症，重篤な感染症，中等度または重度の感染症，帯状疱疹もしくは投与中止に至った感染症とそれらが発現する前またはベースライン時のリンパ球絶対数との関連を評価するために，解析［発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）］を実施した。

- 感染症，中等度または重度の感染症および帯状疱疹の発現割合は，イベント発現前のリンパ球絶対数が低値（$0.8 \times 10^3/mm^3$ 以上 LLN 未満または $0.5 \times 10^3/mm^3$ 以上 $0.8 \times 10^3/mm^3$ 未満）であった治験参加者と LLN 以上であった治験参加者で同様であった。リンパ球絶対数が LLN 未満の治験参加者に重篤な感染症および投与中止に至った感染症の発現は認められなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.7.6，AEP.14.3.1.7.7，AEP.14.3.1.7.8，AEP.14.3.1.7.9，AEP.14.3.1.7.10）。

- ベースライン時のリンパ球絶対数が LLN 以上であった治験参加者と低値（$0.8 \times 10^3/mm^3$ 以上 LLN 未満）であった治験参加者での感染症の発現割合は同様であった。ベースライン時のリンパ球絶対数が LLN 未満の治験参加者に重篤な感染症，中等度から重度の感染症，帯状疱疹，および投与中止に至った感染症の発現は認められなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.7.1，AEP.14.3.1.7.2，AEP.14.3.1.7.3，AEP.14.3.1.7.4，AEP.14.3.1.7.5）。

- リンパ球絶対数減少により投与を中止した治験参加者に感染症の併発は認められなかった。

3.1.4.1.5. リンパ球絶対数：日本人集団

AEP でのみ，CTCAE グレード 3 のリンパ球絶対数減少（$500/mm^3$ 未満，$200/mm^3$ 以上）が All 50 mg 群の 4 例（4.2%）で認められた。CTCAE グレード 4 のリンパ球絶対数減少（$200/mm^3$ 未満）は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.1.3.j，PCPAAV.14.3.4.2.1.3.j，OYEP.14.3.4.2.1.3.j，AEP.14.3.4.2.1.3.j）。
有害事象として，リンパ球減少症が PCPAA の 50/50 mg 群の 1 例（11.1%）（All 50 mg 群と同一例）に認められ，PCPAAV，および OYEP に含まれるリンパ球減少症はこの 1 例のみであった。AEP の All 50 mg 群ではこの他に 2 例で発現があり，合計で 3 例（3.1%）の発現であった。（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1.j，PCPAAV.14.3.1.2.1.1.j，OYEP.14.3.1.2.1.1.j，AEP.14.3.1.2.1.1.j）。いずれの事象も治験薬と関連があると判断された（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.2.j）。

有害事象として，リンパ球数減少が PCPAA の 200/50 mg 群の 1 例（12.5%）（All 50 mg 群と同一例），30 mg 群の 2 例（12.5%），プラセボ群の 1 例（11.1%）に認められ，PCPAAV，および OYEP に含まれるリンパ球数減少は PCPAA の症例のみであった。AEP の All 50 mg 群ではこの他に 6 例で発現があり，合計で 7 例（7.3%）の発現であった。（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1.j，PCPAAV.14.3.1.2.1.1.j，OYEP.14.3.1.2.1.1.j，AEP.14.3.1.2.1.1.j）。いずれの事象も治験薬と関連があると判断された（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.2.j）。

リンパ球減少症により治験中止または投与中止に至った治験参加者は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1.j，PCPAAV.14.3.1.2.4.1.j，OYEP.14.3.1.2.4.1.j，AEP.14.3.1.2.4.1.j）。

リンパ球数減少により AEP の All 50 mg 群 1 例（1.0%）が治験中止および投与中止に至った（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1.j，PCPAAV.14.3.1.2.4.1.j，OYEP.14.3.1.2.4.1.j，AEP.14.3.1.2.4.1.j）。

AEP のリトレシチニブ All 50 mg 群では，投与開始後最初の 4 週間にリンパ球絶対数の中央値がベースラインから減少し，その後は第 108 週時まで低値で安定していた（第 108 週以降は，評価するには例数が少なかった）（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.2.2.4.j）。

3.1.4.1.6. リンパ球絶対数の変化：内因性要因および外因性要因別の解析

リンパ球数の変化に関連する有害事象を発現した治験参加者の割合，またはモニタリング基準および中止基準に該当した治験参加者の割合が低かったため，内因性要因および外因性要因について意味のある評価を行うには限界があった。

AEP の All 50 mg 群では，リンパ球数減少が認められた治験参加者のほとんどは 18 歳以上［17 例（1.3%），100 人年あたり 1.06 件（95% CI：0.64，1.68）］であり，信頼区間は広いものの，リンパ球数減少の発現割合は 65 歳以上［3 例（10%），100 人年あたり 7.94 件（95% CI: 2.02, 21.66）］でより高かった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1.age）。白血球中のリンパ球の割合ならびに T 細胞および B 細胞の絶対数の減少には高齢が関連するという報告がある[58]。

3.1.4.1.7. リンパ球絶対数の曝露-反応解析

200 mg 以外（50 mg または 30 mg）を導入投与した群と比較して，200 mg を導入投与した群でリンパ球減少症の発現が増加することが予測された。CTCAE グレード 3（リンパ球絶対数が 500/mm^3 未満，200/mm^3 以上）のリスクの 95% CI 上限は，200 mg を導入投与した群が 2.5%，200 mg 以外を導入投与した群が 0.8%であった（M2.7.2.3.4.2.2.1）。リトレシチニブの投与と血液学的パラメータの関連性については 3.1.6 項に詳述した。

3.1.4.2. リンパ球サブセット

リトレシチニブの臨床開発プログラムでは，リンパ球サブセットとして CD3$^+$リンパ球（T 細胞），CD4$^+$リンパ球（ヘルパーT 細胞），CD8$^+$リンパ球（細胞傷害性 T 細胞），CD19$^+$リンパ球（B 細胞），および CD16$^+$/CD56$^+$リンパ球（NK 細胞）のデータを収集した。

<u>要約</u>

- 投与開始後の早期に CD3$^+$リンパ球（T 細胞），CD4$^+$リンパ球および CD8$^+$リンパ球（T 細胞サブセット）は用量増加に伴い減少した。その後は，投与継続中に値が完全または部分的に回復し，安定した状態を維持していた。
- 投与開始後の早期に CD16$^+$/CD56$^+$リンパ球（NK 細胞）が減少し，200 mg を導入投与した群で顕著であった。
- リトレシチニブ群では CD19$^+$リンパ球（B 細胞）に意味のある変化は認められなかった。

リンパ球サブセット別の臨床検査データは M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.3.2，PCPAA.14.3.4.3.4，PCPAA.14.3.4.3.3，AEP 14.3.4.3.4 に示した。

CD3$^+$リンパ球（T 細胞）

PCPAA では，ベースラインの CD3$^+$リンパ球数（中央値）はリトレシチニブ群（範囲：1300.0～1400.0 × 10^3/mm^3）およびプラセボ群（1500.0 × 10^3/mm^3）で同程度であった。リトレシチニブ群で第 4 週時に CD3$^+$リンパ球数が減少し，高用量群ほど変化量は大きかった。その後は部分的に値が回復して第 24 週時まで安定した状態を維持していた（CFB の中央値は 50/50 mg 群が-200.0 × 10^3/mm^3，プラセボ群が 0.0 × 10^3/mm^3）。

- 長期にわたって，CD3+リンパ球数は低値で安定した状態を維持していた（AEP の最終評価時の CFB の中央値は All 50 mg 群が-300 × 10^3/mm^3）。

CD4+ リンパ球（ヘルパーT 細胞）

- PCPAA では，ベースラインの CD4+リンパ球数（中央値）はリトレシチニブ群（範囲：826.0～881.0 × 10^3/mm^3）およびプラセボ群（935.0 × 10^3/mm^3）で同程度であった。リトレシチニブ群で第 4 週時に CD4+リンパ球数が減少し，高用量群ほど変化量は大きかった。その後値は回復して，第 24 週時はベースラインの値まで回復した（CFB の中央値は 50/50 mg 群が 134.0 × 10^3/mm^3，プラセボ群が 10.0 × 10^3/mm^3）。

- 長期にわたって，CD4+リンパ球数は安定した状態を維持していた（AEP の最終評価時の CFB の中央値は All 50 mg 群が-170.0 × 10^3/mm^3）。

- CD4+リンパ球数減少は CTCAE グレード 3（50/mm^3 以上 200/mm^3 未満）と判断された。

  - PCPAA 7 例：200/50 mg 群 3 例（1.7%），50/50 mg 群 1 例（0.8%）［いずれも All 50 mg 群の 4 例（1.3%）と同一例］，All 30 mg 群 2 例（0.8%），プラセボ群 1 例（0.6%）（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.3.1）で認められた。CTCAE グレード 3 以上の CD4+リンパ球数のデータを M5.3.5.3 SCS PCPAA.16.2.8.1.5 に示した。

  - PCPAAV でも同様の結果であった。

  - OYEP 6 例：All 50 mg 群 4 例（1.6%），All 30 mg 群 2 例（0.8%）で認められた（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.3.1）。CTCAE グレード 3 以上の CD4+リンパ球数のデータを M5.3.5.3 SCS OYEP.16.2.8.1.5 に示した。

  - AEP では，All 50 mg 群の 13 例（1.0%）が CTCAE グレード 3，1 例（0.1%未満）が CTCAE グレード 4 と判断された（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.3.1）。

CD8+ リンパ球（細胞傷害性 T 細胞）

- PCPAA では，ベースラインの CD8+リンパ球数（中央値）はリトレシチニブ群（範囲：408.0～464.5 × 10^3/mm^3）およびプラセボ群（469.5 × 10^3/mm^3）で同程度であった。リトレシチニブ群で第 4 週時に CD8+リンパ球数が減少し，その後は部分的に値が回復して第 24 週時まで安定した状態を維持していた（CFB の中央値は 50/50 mg 群が-68.0 × 10^3/mm^3，プラセボ群が-6.5 × 10^3/mm^3）。

- 長期にわたって，CD8+リンパ球数は低値で安定した状態を維持していた（AEP の最終評価時の CFB の中央値は All 50 mg 群が-90.0 × 10^3/mm^3）。

CD19+ リンパ球（B 細胞）

PCPAA では，ベースラインの CD19+リンパ球数（中央値）はリトレシチニブ群（範囲：200.0～300.0 × 10^3/mm^3）およびプラセボ群（221.0 × 10^3/mm^3）で同程度であった。リトレシチニブ群では CD19+リンパ球数が第 24 週時まで安定した状態を維持していた（CFB の中央値は 50/50 mg 群が 0.0 × 10^3/mm^3，プラセボ群が 0.0 × 10^3/mm^3）。

- 長期にわたって，CD19+リンパ球数は安定した状態を維持していた（AEP の最終評価時の CFB の中央値は All 50 mg 群が-4.0 × 10^3/mm^3）。

$CD16^+$/$CD56^+$ リンパ球（NK 細胞）

- PCPAA では，ベースラインの $CD16^+$/$CD56^+$リンパ球数（中央値）はリトレシチニブ群（200.0 × 10^3/mm^3）およびプラセボ群（200.0 × 10^3/mm^3）で同値であった。リトレシチニブ群で第 4 週時に $CD16^+$/$CD56^+$リンパ球数が減少し，高用量群ほど変化量は大きかった。第 24 週時は，一部のリトレシチニブ群で $CD16^+$/$CD56^+$リンパ球数がベースラインの値まで回復した（CFB の中央値は 50/50 mg 群が 0.0 × 10^3/mm^3，プラセボ群が 0.0 × 10^3/mm^3）。

- 長期にわたって，CD16+/CD56+リンパ球数はほとんど変化しなかった（AEP の最終評価時の CFB の中央値は All 50 mg 群が-29.5 × 10^3/mm^3）。

PCPAA でのリンパ球サブセットに関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表および一覧に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.3.1	Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (CD4)
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.3.2	Lymphocyte Subsets Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.3.3	Lymphocyte Subsets Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.3.4	Change from Baseline in Lymphocyte Subsets Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.16.2.8.1.5	Listing of CD4 Laboratory Data CTCAE Grade >=3
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.3.1	Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (CD4)
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.3.2	Lymphocyte Subsets Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.3.4	Change from Baseline in Lymphocyte Subsets Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.16.2.8.1.5	Listing of CD4 Laboratory Data CTCAE Grade >=3
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCSOYEP.14.3.4.3.1	Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (CD4)
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.3.2	Lymphocyte Subsets Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.3.3	Lymphocyte Subsets Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.3.4	Change from Baseline in Lymphocyte Subsets Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.16.2.8.1.5	Listing of CD4 Laboratory Data CTCAE Grade >=3
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.3.1	Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (CD4)
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.3.2	Lymphocyte Subsets Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.3.3	Lymphocyte Subsets Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.3.4	Change from Baseline in Lymphocyte Subsets Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.8.1.5	Listing of CD4 Laboratory Data: CTCAE Grade >=3

3.1.4.2.1. 日本人集団

CD3+リンパ球（T 細胞）

- AEP では，ベースラインの CD3+リンパ球数（中央値）は All 50 mg が 1168.5 × 10^3/mm^3，リトレシチニブ全用量群が 1235.0 × 10^3/mm^3 であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.3.2.j）。All 50 mg 群では第 4 週時に CD3+リンパ球数が減少した。第 12 週時にベースラインと同程度の値（1200.0 × 10^3/mm^3）まで回復したが，その後はベースラインよりも低値で変動した（M5.3.5.3 SCS AEP の最終評価時の中央値は All 50 mg 群が 766.5 × 10^3/mm^3）（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.3.2.j，AEP.14.3.4.3.3.j）。

CD4+リンパ球（ヘルパーT 細胞）

- AEP では，ベースラインの CD4+リンパ球数（中央値）は All 50 mg が 753.0 × 10^3/mm^3，リトレシチニブ全用量群が 795.0 × 10^3/mm^3 であった。All 50 mg 群では第 4 週時に CD4+リンパ球数が減少した。第 12 週時にベースラインと同程度の値（763.0 × 10^3/mm^3）まで回復したが，その後はベースラインよりも低値で変動した（AEP の最終評価時の中央値は All 50 mg 群が 507.5 × 10^3/mm^3）（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.3.2.j）。

- CTCAE グレード 3 以上（200/mm^3 未満）の CD4+リンパ球数減少は，AEP でのみ All 50 mg 群の 1 例（1.0%）で認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.3.1.j，PCPAAV.14.3.4.3.1.j，OYEP.14.3.4.3.1.j，AEP.14.3.4.3.1.j）。

CD8+リンパ球（細胞傷害性 T 細胞）

- AEP では，ベースラインの CD8+リンパ球数（中央値）は All 50 mg が 364.5 × 10^3/mm^3，リトレシチニブ全用量群が 384.0 × 10^3/mm^3 であった。All 50 mg 群では第 4 週時に CD8+リンパ球数が減少した。第 12 週時にベースラインと同程度の値（336.5 × 10^3/mm^3）まで回復したが，その後はベースラインよりも低値で変動した（AEP の最終評価時の中央値は All 50 mg 群が 217.5 × 10^3/mm^3）（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.3.2.j）。

CD19+リンパ球（B 細胞）

- AEP では，ベースラインの CD19+リンパ球数（中央値）は All 50 mg が 255.0 × 10^3/mm^3，リトレシチニブ全用量群が 298.0 × 10^3/mm^3 であった。All 50 mg 群では第 4 週時に CD19+リンパ球数が減少した。第 12 週時にベースラインよりも高い値（300.0× 10^3/mm^3）まで増加したが，その後はベースラインよりも低値で変動した（AEP の最終評価時の中央値は All 50 mg 群が 200.0 × 10^3/mm^3）（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.3.2.j）。

CD16+/CD56+リンパ球（NK 細胞）

- AEP では，ベースラインの CD16+/CD56+リンパ球数（中央値）は All 50 mg が 187.5 × 10^3/mm^3，リトレシチニブ全用量群が 200.0 × 10^3/mm^3 であった。All 50 mg 群では第 4 週時に CD16+/CD56+リンパ球数が減少し，その後は同程度の値で変動した（AEP の最終評価時の中央値は All 50 mg 群が 100.0 × 10^3/mm^3）（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.3.2.j）。

3.1.5. 血小板数

- すべてのリトレシチニブ群で第 2 週時に血小板数の中央値がベースラインから減少し［PCPAA の 50/50 mg 群：-35 × 10^3/mm^3（ベースライン時 256 × 10^3/mm^3），プラセボ群：

4.0 × 10^3/mm^3（ベースライン時 261 × 10^3/mm^3）］，長期継続投与中は LLN を上回る値で安定した状態を維持していた（AEP の第 108 週時の All 50 mg 群：-40.0 × 10^3/mm^3）。

- 1 例（0.1%未満）で血小板数が 100 × 10^3/mm^3 となり，血小板数が治験実施計画書で規定された中止基準（再検査で 75 × 10^3/mm^3 未満）に抵触した治験参加者はいなかった。

3.1.5.1. 血小板数：第 24 週時までの安全性

3.1.5.1.1. 血小板数：PCPAA

すべてのリトレシチニブ群で第 2 週時に血小板数の中央値がベースラインから減少し，第 24 週時まで低値で安定した状態を維持していた。変化量はリトレシチニブ群間で同程度であった（Table 71，Figure 16）。

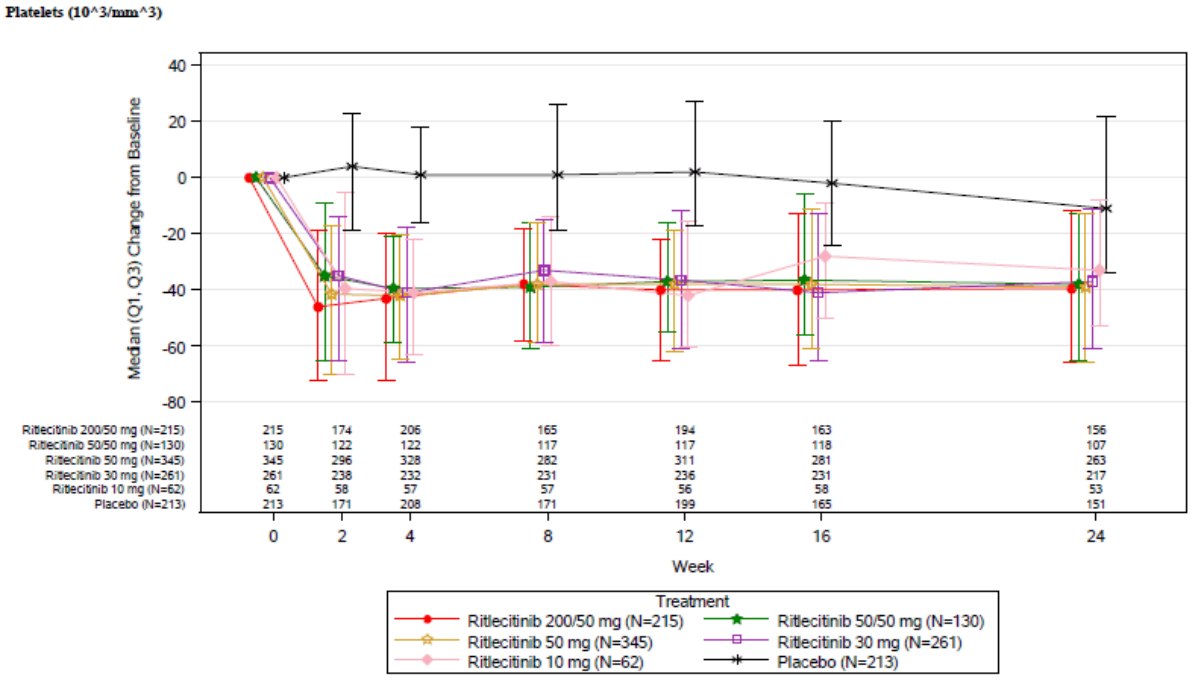
- CTCAE グレード 3 以上の血小板数減少（50 × 10^3/mm^3 未満）は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.1.4）。
- 血小板数が各治験実施計画書に規定された中止基準に該当した治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.9.1）。
- 有害事象として血小板減少症が 10 mg 群の 1 例（1.6%）で認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1）。
- 血小板数減少は 5 例で認められた：50/50 mg 群 1 例（0.8%）［All 50 mg 群の 1 例（0.3%）と同一例］および All 30 mg 群 4 例（1.5%）。
- 血小板数減少により All 30 mg 群の 1 例（0.4%）が治験および投与を中止した。血小板数減少により All 30 mg 群の 1 例（0.4%）が投与を一時中止した（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1，PCPAA.14.3.1.2.5.1）。

Table 71. PCPAA—BL Median Platelets (× 10^3/mm^3) and Change from Baseline

Treatment Group	BL	Change from BL		
		Week 2	Week 4	Week 24
200/50 mg	267.0	-46.0	-43.0	-39.5
50/50 mg	256.0	-35.0	-39.5	-38.0
All 50 mg	262.0	-41.5	-42.0	-39.0
All 30 mg	265.0	-35.0	-41.0	-37.0
10 mg	258.0	-39.5	-41.0	-33.0
Placebo	261.0	4.0	1.0	-11.0

Source: M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.2.1; PCPAA.14.3.4.2.3.1

Figure 16. Change from Baseline in Platelets by Visit – PCPAA



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

Source: Figure PCPAA.14.3.4.2.3.2 for Pfizer internal use only

PCPAA での血小板に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表および一覧に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.1.4	Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Platelets)
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.2.1	Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.2.5	Platelets Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.3.1	Change from Baseline in Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.9.1	Proportion of Participants Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Platelets
M5.3.5.3 SCS PCPAA.16.2.8.1.4	Listing of Platelets Laboratory Data: CTCAE Grade >=3

3.1.5.2. 血小板数：PCPAAV

PCPAA と同様に，すべてのリトレシチニブ群で第 2 週時に血小板数の中央値がベースラインから減少し，第 24 週時まで低値で安定した状態を維持していた（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.3.2）。プラセボ群と比較してリトレシチニブ群では，第 24 週時まで血小板数のベースラインからの減少量が大きかった（Table 72）。

- CTCAE グレード 3 以上の血小板数減少（$50 \times 10^3/mm^3$ 未満）は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.1.4）。
- 血小板数が各治験実施計画書に規定された中止基準に該当した治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.7.1）。
- PCPAA で認められた有害事象とは別に，血小板減少症が 200/50 mg 群の 1 例（All 50 mg 群と同一例）で認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.1）。
- 血小板数減少による治験中止，投与中止または投与の一時中止は，PCPAA で認められたもの以外に，PCPAAV で新たに認められたものはなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.4.1，PCPAAV.14.3.1.2.5.1）。

Table 72. PCPAAV—BL Median Platelets ($\times 10^3/mm^3$) and Change from Baseline

Treatment Group	BL	Change from BL		
		Week 2	Week 4	Week 24
200/50 mg	266.0	-46.0	-43.0	-39.0
50/50 mg	256.0	-36.5	-39.0	-41.0
All 50 mg	260.0	-41.0	-41.0	-39.0
All 30 mg	264.0	-34.0	-41.5	-38.0
10 mg	262.0	-32.0	-36.5	-37.0
Placebo	258.0	4.0	2.0	-10.0

Source: M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.2.1; PCPAAV.14.3.4.2.3.1

PCPAAV での血小板に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表および一覧に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.1.4	Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Platelets)
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.2.1	Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.2.5	Platelets Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.3.1	Change from Baseline in Hematology Laboratory Data by Visit

M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.2.3.2	Change from Baseline in Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.7.1	Proportion of Participants Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Platelets
M5.3.5.3 SCS PCPSCSV.16.2.8.1.4	Listing of Platelets Laboratory Data: CTCAE Grade >= 3

3.1.5.3. 血小板数：第 48 週時までの安全性（OYEP）

リトレシチニブ群では第 2 週時に血小板数の中央値がベースラインから減少し，第 48 週時まで低値で安定した状態を維持していた（Table 73）。CFB（減少）は All 50 mg 群と All 30 mg 群で同様であった（Table 73，Figure 17）。

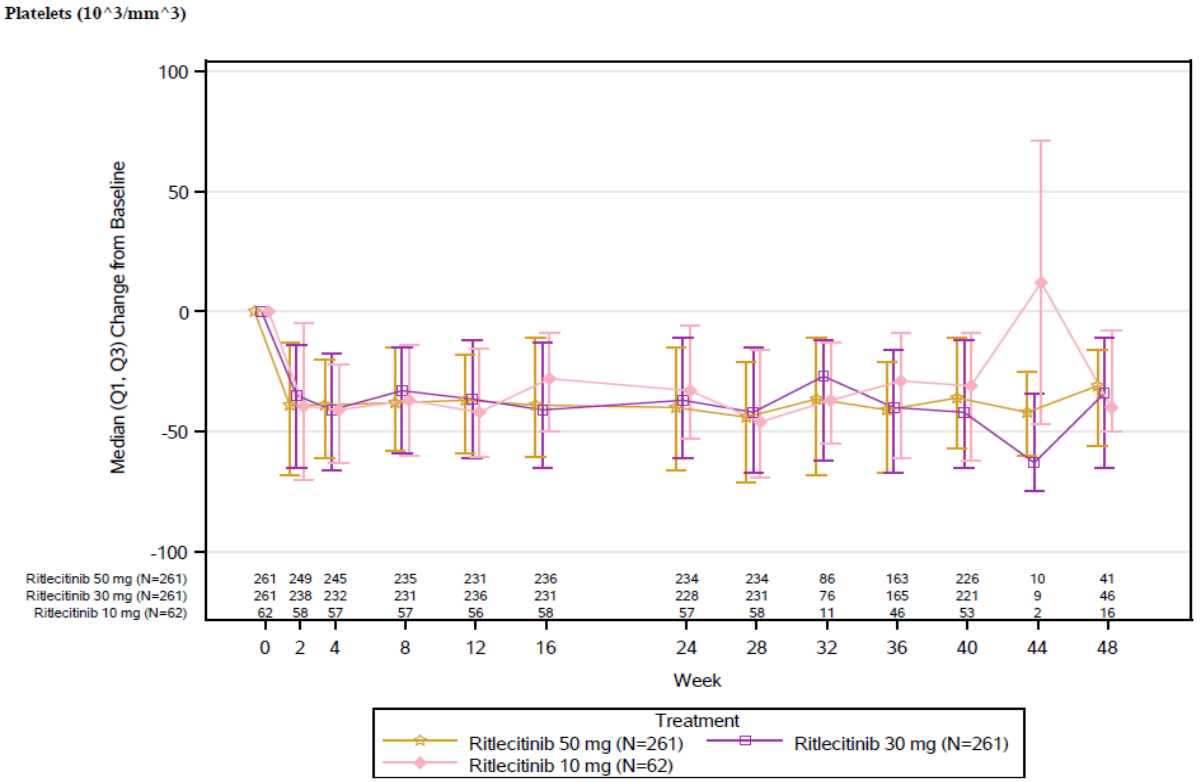
- CTCAE グレード 3 以上の血小板数減少（50 × 10^3/mm^3 未満）は認められなかった（Module 5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.2.1.4）。
- 有害事象として，血小板減少症が2例［All 30 mg 群1例（0.4%），10 mg 群1例（1.6%）］認められた。
- 血小板数減少が6例［All 50 mg 群2例（0.8%），All 30 mg 群4例（1.5%）］認められた（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1）。
- 血小板減少症により All 30 mg 群の1例（0.4%）が治験および投与を中止した。血小板減少症により投与を一時中止した治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.4.1，OYEP.14.3.1.2.5.1）。
- 血小板数減少により All 30 mg 群の1例（0.4%）が治験および投与を中止した。血小板数減少により All 30 mg 群の1例（0.4%）が投与を一時中止した。
- 血小板数が各治験実施計画書に規定された中止基準（75 × 10^3/mm^3未満）に該当した治験参加者はいなかった。

Table 73. OYEP—BL Median Platelets (× 10^3/mm^3) and Change from Baseline

Treatment Group	BL	Change from BL		
		Week 2	Week 4	Week 48
All 50 mg	260.0	-39.0	-39.0	-31.5
All 30 mg	265.0	-35.0	-41.0	-34.0
10 mg	258.0	-39.5	-41.0	-40.0

Source: M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.2.2.1; OYEP.14.3.4.2.3.1

Figure 17. Change from Baseline in Platelets by Visit – OYEP



One-Year Exposure Pool includes participants initially randomized to active ritlecitinib treatment in study B7981015 (0-48 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
Week 0 denotes the baseline, which is the last non-missing assessment collected on or prior to the date of the first dose of study treatment.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 28MAR2022 (21:00) Table Generation: 30MAR2022 (03:36)
Output File: ./aa_scs/OYEP/adlb_hchg_f1

Source: Figure OYEP.14.3.4.2.3.2 for Pfizer internal use only

OYEP での血小板に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表および一覧に示した。

M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.1.4	Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Platelets)
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.2.2.1	Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.2.2.5	Platelets Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.2.3.1	Change from Baseline in Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.16.2.8.1.4	Listing of Platelets Laboratory Data: CTCAE Grade >=3

3.1.5.4. 血小板数：長期的な安全性（AEP）

第 4 週時に血小板数の中央値がベースラインから減少し，第 108 週時まで低値で安定した状態を維持していた（Table 74，Figure 18）。

- CTCAE グレード 3 以上の血小板数減少（50 × 10^3/mm^3 未満）は認められなかった（Table 75）。
- 血小板数が各治験実施計画書に規定された中止基準（75 × 10^3/mm^3 未満）に該当した治験参加者はいなかった。

All 50 mg 群：

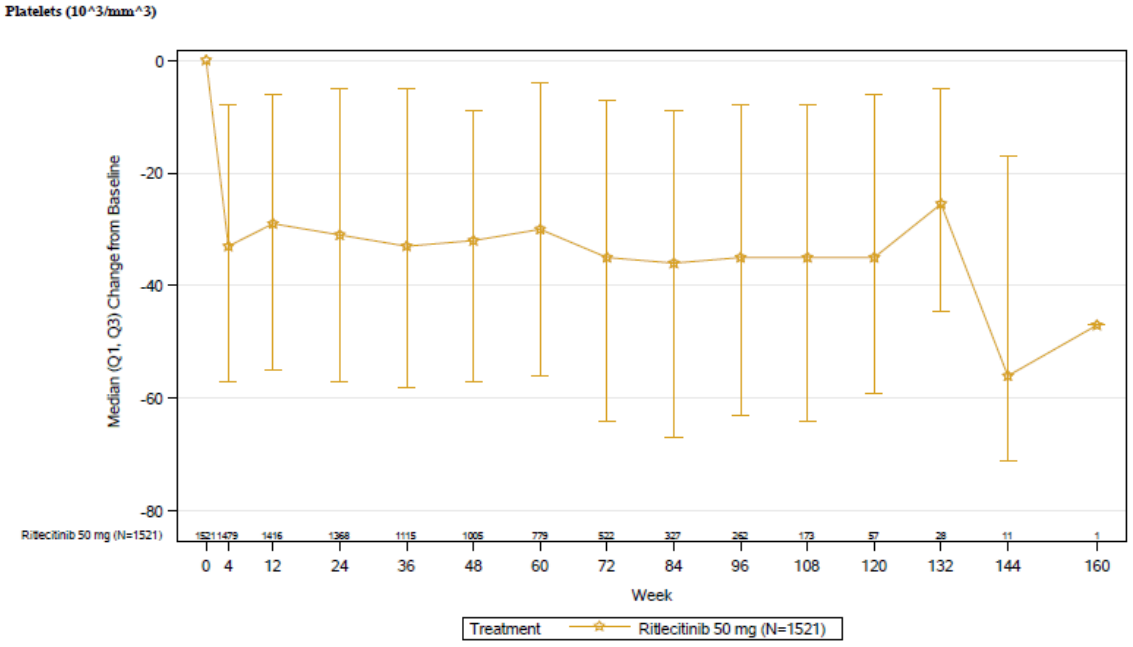
- 血小板減少症が3例（0.2%），血小板数減少が4例（0.3%）で認められた（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1）。
- 血小板減少症により1例（0.1%）が治験および投与を中止し，1例（0.1%）が投与を一時中止した（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.4.1，AEP.14.3.1.2.5.1）。
- 血小板数減少により 2 例（0.1%）が投与を一時中止した。

Table 74. AEP—BL Median Platelets (× 10^3/mm^3) and Change from Baseline

Treatment Group	BL	Change from BL		
		Week 4	Week 48	Week 108
All 50 mg	252.0	-33.0	-32.0	-35.0
Any Ritlecitinib	261.0	-40.0	-38.0	-40.0

Source: M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.2.2.1; AEP.14.3.4.2.3.1

Figure 18. Change from Baseline in Platelet Laboratory Data by Visit for Ritlecitinib All 50 mg – AEP



All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
Week 0 denotes the baseline, which is the last non-missing record collected on or prior to the date of the first dose of any Ritlecitinib 50 mg (Ritlecitinib 200/50 mg or 100/50 mg or 50/50 mg QD).
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 29MAR2022 (04:27) Table Generation: 30MAR2022 (02:19)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adlb_hchg_f1

Source: Figure AEP.14.3.4.2.3.2 for Pfizer internal use only

Table 75. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Platelets) All-Exposure Pool

Parameter	CTCAE Grade	Ritlecitinib 50 mg (N=1490) n (%)	Any Ritlecitinib (N=1595) n (%)
PLATELET COUNT DECREASED	Grade 1	161 (10.8)	180 (11.3)
	Grade 2	0	0
	Grade 3	0	0
	Grade 4	0	0
	Grade 3 or 4	0	0

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
CTCAE v5 applied.
N = total number of participants with at least one post-baseline observation of the given laboratory test for each treatment group; n = number of participants meeting each CTCAE Grade criteria; (%) = n/N x 100%.
Participant B7981032/10232016 platelet count of 0 was excluded as it was reported incorrectly in the database. The actual value was within normal range.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 29MAR2022 (04:27) Table Generation: 04MAY2022 (10:59)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adlb_plat_s3
Table AEP.14.3.4.2.1.4 is for Pfizer internal use.

AEP での血小板に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表および一覧に示した。

M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.2.2.1	Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.2.2.5	Platelets Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.2.3.1	Change from Baseline in Hematology Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.9.1	Proportion of Participants Meeting Retest, Monitoring and Discontinuation Criteria for Platelets
M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.8.1.4	Listing of Platelets Laboratory Data: CTCAE Grade >=3

3.1.5.5. 血小板数の変化に関連した有害事象

SMQ で特定した出血に関連する有害事象について，血小板数の変化を 2.1.5.9 項に要約した。

3.1.5.6. 血小板数：日本人集団

いずれの併合コホートでも，CTCAE グレード 3 以上に該当する血小板数減少は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.2.1.4.j，PCPAAV.14.3.4.2.1.4.j，OYEP.14.3.4.2.1.4.j，AEP.14.3.4.2.1.4.j）。

いずれの併合コホートでも，血小板減少症または血小板数減少の有害事象は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1.j，PCPAAV.14.3.1.2.1.1.j，OYEP.14.3.1.2.1.1.j，AEP.14.3.1.2.1.1.j）。

AEP のリトレシチニブ All 50 mg 群では，投与開始後最初の 4 週間は血小板数の中央値がベースラインからわずかに低下した。第 84 週にベースラインと同程度の値まで回復し，以降はわずかな増加に転じたが，第 108 週までヘモグロビンの中央値にベースラインから意味のある変化は認められなかった（第 108 週以降は，評価するには各群の例数が少なかった）（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.2.2.5.j）。

3.1.6. PMAR 解析：リトレシチニブ投与と血液学的パラメータの関連性

- プラセボ群と比較して，すべてのリトレシチニブ用量群で，血小板数のベースラインから 25%未満の減少が認められた。しかし，いずれの用量群も同様の反応を示し，明らかな用量反応関係が認められなかったことから，血小板数への影響は飽和していると考えられた。AA 患者集団におけるこの程度の血小板の変化は臨床的に重要ではないと考えられ，血小板減少症のリスク上昇をもたらす可能性は低い。このため，これ以上の曝露-反応解析は行わなかった。

- リトレシチニブ群の B リンパ球の減少はわずかであり，リトレシチニブの投与継続中にベースラインに向かって回復する傾向が認められた。このため，B リンパ球について曝露-反応解析を追加で行う必要はないと判断された。

- リンパ球サブタイプである $CD4^+$リンパ球（ヘルパーT 細胞），$CD8^+$リンパ球（細胞傷害性 T 細胞），および $CD16^+/CD56^+$リンパ球（NK 細胞）のリトレシチニブ投与後の変化傾向は同様であり，用量反応関係は総リンパ球数に適切に反映されていた。このため，総リンパ球数でのみ曝露-反応解析を行った。

- リトレシチニブが AA 患者集団の総リンパ球数に及ぼす影響を適切に記述するモデルを構築した。

CTCAE グレード 3 のリスク推定値の上限は，200 mg の導入投与を実施した場合が 2.5%，200 mg の導入投与を実施せずに 30 mg または 50 mg で維持する場合が 0.8%であり，200 mg の導入投与を実施した場合はリンパ球減少症の発現頻度が高くなると予測された。

200 mg の導入期終了時または導入量を用いない投与法での定常状態到達後（4 ヵ月以内）のいずれかでリンパ球が最低値になった。

より高い年齢および男性ではベースライン時のリンパ球数が低値で，リンパ球減少症（CTCAE グレード 3 以上）のリスクがやや高いと予測された。青少年ではリンパ球減少症のリスクが上昇すると予測されなかった。

詳細は M2.7.2.3.4.2.2.1 および M5.3.3.5.7 PMAR-EQDD-B798d-Other-1163 参照のこと。

3.2. 生化学検査

要約

脂質：

- リトレシチニブの投与により TC，LDL-C および TG の上昇が認められた。その影響の程度は小さく，投与開始後約 12 週間でプラトーに達し，経時的な上昇は認められなかった。HDL-C にわずかな変動があったが，長期的な経時的変化は認められなかった。

肝機能検査：

- リトレシチニブは ALT，AST，および TBili に対し臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。
- 肝酵素上昇の発現割合は低く（ALT 値または AST 値が 3 倍に上昇した治験参加者はいずれの併合群も 2.1%未満），用量依存性はなかった。
- 生化学検査の結果が Hy's law の基準を満たす治験参加者はいなかった。

血清クレアチニン：

- リトレシチニブは血清クレアチニンに対し臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。
- 腎障害に関連する重篤な有害事象および重度の有害事象は認められなかった。

CK：

- CK 値が上昇した治験参加者の大部分では，リトレシチニブ投与期間全体を通して値は基準範囲内を推移した。
- ULN の 5 倍を超える CK 値上昇の発現割合はリトレシチニブ投与群間で同様であったが，プラセボ群と比較して高い割合であった。
- いずれの併合コホートでも横紋筋融解症は認められなかった。

免疫グロブリン：

- 免疫グロブリンに対するリトレシチニブの臨床的に重要な影響は認められなかった。

3.2.1. 脂質

JAK 阻害薬による TC，LDL-C，および HDL-C を含む脂質パラメータの上昇が報告されている[17,23,59]。

3.2.1.1. 脂質：第 24 週時までの安全性

3.2.1.1.1. 脂質：PCPAA

リトレシチニブ投与開始後第 4 週時の TC，HDL-C，および LDL-C の中央値は，プラセボ群と比較してベースラインからおおむねわずかに増加し，TG の変動は一定の傾向を示さなかった（Table 76，M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.8.4）。

第 24 週時まで，すべてのリトレシチニブ群で HDL-C の値はプラセボ群と同様であった。プラセボ群と比較してリトレシチニブ群では，TC，LDL-C および TG の CFB（中央値）がわずかに増加した（Table 76，Figure 19，M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.8.4）。

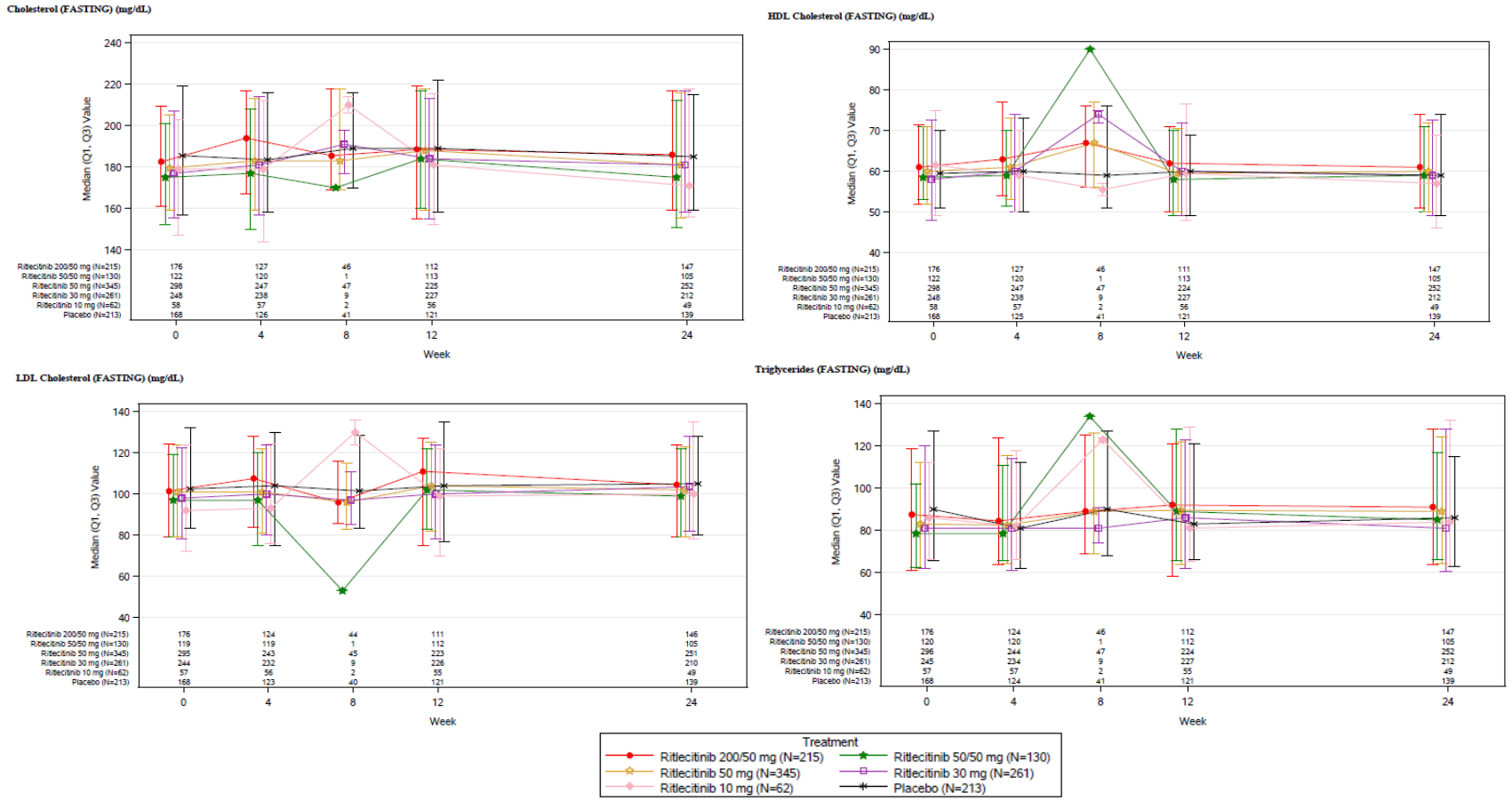
- 有害事象として高脂血症が 2 例［All 30 mg 群 1 例（0.4%），10 mg 群 1 例（1.6%）］で認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1）。
- 高脂血症による治験中止，投与中止または投与の一時中止は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1，PCPAA.14.3.1.2.5.1）。

Table 76. PCPAA—BL Median Lipids (mg/dL) and Change from Baseline

Lipid	Treatment Group	BL	Change from BL		
			Week 4	Week 12	Week 24
TC	200/50 mg	182.5	13.0	5.0	6.0
	50/50 mg	175.0	2.5	7.5	3.0
	All 50 mg	179.5	7.5	6.0	6.0
	All 30 mg	177.0	3.0	4.0	5.5
	10 mg	179.0	2.0	4.0	11.0
	Placebo	185.5	-3.5	3.0	-1.5
HDL-C	200/50 mg	61.0	5.0	0.0	-2.0
	50/50 mg	58.5	0.0	-0.5	0.0
	All 50 mg	60.0	2.0	0.0	-1.0
	All 30 mg	58.0	1.5	0.0	0.5
	10 mg	61.5	1.0	0.0	-1.0
	Placebo	59.5	0.0	-1.0	-0.5
LDL-C	200/50 mg	101.5	6.0	3.5	3.5
	50/50 mg	97.0	-1.0	6.0	4.0
	All 50 mg	101.0	2.5	5.0	4.0
	All 30 mg	98.0	1.0	2.0	4.0
	10 mg	92.0	1.0	6.0	6.0
	Placebo	102.5	-3.0	2.0	0.0
TG	200/50 mg	87.5	-3.0	-1.0	2.0
	50/50 mg	78.5	1.5	11.0	5.0
	All 50 mg	83.0	-1.0	5.0	3.5
	All 30 mg	81.0	-2.0	1.5	2.0
	10 mg	86.0	1.5	-8.0	7.0
	Placebo	90.0	0.0	5.0	-5.5

Source: M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.8.1; PCPAA.14.3.4.8.3

Figure 19. Lipids Laboratory Data by Visit – PCPAA



Placebo-Controlled AA Pool includes the placebo-controlled portion of studies B7931005 (0-24 weeks), B7981015 (0-24 weeks) and B7981037 (0-24 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
B7981037 didn't collect Lipids fasting status.
Week 0 denotes the baseline, which is the last non-missing assessment collected on or prior to the date of the first dose of study treatment.
B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 24MAR2022 (02:18) Table Generation: 24MAR2022 (03:19)
Output File: ./aa_scs_nda/PCPAA/adlb_lip_f1

Source: Figure AA PCPAA.14.3.4.8.2 for Pfizer internal use only

PCPAA での脂質に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.8.1	Lipids Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.8.3	Change from Baseline in Lipids Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.8.4	Change from Baseline in Lipids Laboratory Data by Visit

3.2.1.1.2. 脂質：PCPAAV

PCPAA と同様の傾向が認められた（Table 77，M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.8.2，PCPAAV.14.3.4.8.4）。

- 高脂血症の有害事象は PCPAA に含まれる事象のみであった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.1）。

- 高脂血症による治験中止，投与中止または投与の一時中止は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.4.1，PCPAAV.14.3.1.2.5.1）。

Table 77. PCPAAV—BL Median Lipids (mg/dL) and Change from Baseline

Lipid	Treatment Group	BL	Change from BL		
			Week 4	Week 12	Week 24
TC	200/50 mg	184.5	13.0	5.0	6.5
	50/50 mg	179.5	2.0	7.5	5.0
	All 50 mg	183.0	7.0	6.5	6.0
	All 30 mg	179.0	3.0	4.0	4.0
	10 mg	190.5	2.0	3.0	7.5
	Placebo	189.0	-3.5	3.0	-1.5
HDL-C	200/50 mg	59.0	5.0	0.0	-1.0
	50/50 mg	59.0	0.0	0.0	0.0
	All 50 mg	58.0	2.0	0.0	0.0
	All 30 mg	59.0	1.0	0.0	0.0
	10 mg	60.0	1.0	0.0	-1.0
	Placebo	61.0	0.0	-1.0	-1.0
LDL-C	200/50 mg	104.6	6.0	3.5	4.0
	50/50 mg	103.5	-1.0	6.0	4.0
	All 50 mg	105.0	2.0	5.0	4.0
	All 30 mg	100.5	1.0	2.0	4.0
	10 mg	101.0	1.0	5.0	7.0
	Placebo	102.8	-3.0	2.0	0.0
TG	200/50 mg	90.5	-3.0	-1.0	4.0
	50/50 mg	85.0	1.0	10.0	5.0
	All 50 mg	89.0	-1.0	4.0	4.0
	All 30 mg	82.0	-1.5	1.5	2.0
	10 mg	92.0	1.5	-8.0	5.5
	Placebo	93.0	0.0	5.0	-4.0

Source: M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.8.1; PCPAAV.14.3.4.8.3

PCPAAV での脂質に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.8.1	Lipids Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.8.2	Lipids Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.8.3	Change from Baseline in Lipids Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.8.4	Change from Baseline in Lipids Laboratory Data by Visit

3.2.1.2. 脂質：第 48 週時までの安全性（OYEP）

リトレシチニブの投与開始後第 48 週時までの間に TC，HDL-C，LDL-C および TG がわずかに変動したが，一定の傾向や関連性は認められなかった（Table 78，M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.8.4）。

- 有害事象として高脂血症が 3 例［All 30 mg 群 2 例（0.8%），10 mg 群 1 例（1.6%）］で認められた（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1）。
- 高脂血症による治験中止，投与中止または投与の一時中止は認められなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.4.1，OYEP.14.3.1.2.5.1）。

Table 78. OYEP—BL Median Lipids (mg/dL) and Change from Baseline

Lipid	Treatment Group	BL	Change from BL		
			Week 4	Week 24	Week 48
TC	All 50 mg	176.0	7.5	6.0	3.0
	All 30 mg	177.0	3.0	4.5	0.0
	10 mg	179.0	2.0	9.0	12.5
HDL-C	All 50 mg	59.0	2.0	0.0	-0.5
	All 30 mg	58.0	1.5	1.0	1.5
	10 mg	61.5	1.0	-1.0	-2.5
LDL-C	All 50 mg	100.0	2.5	5.0	3.5
	All 30 mg	98.0	1.0	4.0	-4.0
	10 mg	92.0	1.0	6.0	5.0
TG	All 50 mg	83.5	-1.0	3.0	7.5
	All 30 mg	81.0	-2.0	1.0	1.5
	10 mg	86.0	1.5	1.0	10.5

Source: M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.8.1; OYEP.14.3.4.8.3

OYEP での脂質に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.8.1	Lipids Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.8.2	Lipids Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.8.3	Change from Baseline in Lipids Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.8.4	Change from Baseline in Lipids Laboratory Data by Visit

3.2.1.3. 脂質：長期的な安全性（AEP）

リトレシチニブの投与開始後，All 50 mg 群で以下の傾向が認められた（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.8.4）：

- 第 4 週時に TC，HDL-C，および LDL-C の中央値がベースラインからわずかに増加した。その後 TC および LDL-C は第 108 週時まで安定しており，HDL-C はベースラインの値に回復した。第 108 週時まで TG の変動は小さかった（Table 79）。第 108 週時経過後は，評価するには各群の例数が少なかった。

- 有害事象として高脂血症が All 50 mg の 4 例（0.3%），高トリグリセリド血症が All 50 mg の 3 例（0.2%）で認められた（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1）。

- 高脂血症による治験中止，投与中止または投与の一時中止に至った治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.4.1，AEP.14.3.1.2.5.1）。

Table 79. AEP—BL Median Lipids (mg/dL) and Change from Baseline

Lipid	Treatment Group	BL	Change from BL		
			Week 4	Week 48	Week 108
TC	All 50 mg	183.0	5.0	3.0	9.0
	Any Ritlecitinib	182.0	6.0	4.0	9.0
HDL-C	All 50 mg	59.0	2.0	1.0	0.0
	Any Ritlecitinib	59.0	2.0	1.0	-1.0
LDL-C	All 50 mg	102.0	2.0	2.0	4.0
	Any Ritlecitinib	102.0	3.0	2.0	6.0
TG	All 50 mg	87.0	0.0	1.0	5.0
	Any Ritlecitinib	86.0	-1.0	3.0	4.0

Source: M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.8.1; AEP.14.3.4.8.3

AEP での脂質に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.8.1	Lipids Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.8.2	Lipids Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.8.3	Change from Baseline in Lipids Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.8.4	Change from Baseline in Lipids Laboratory Data by Visit for Ritlecitinib 50 mg

3.2.2. 肝機能検査

JAK 阻害薬による治療でトランスアミナーゼの増加が報告されている。機序は完全に解明されていないが，IL-6 阻害作用に関係していると考えられる [12]。リトレシチニブは IL-6 のシグナル伝達を阻害しないが，臨床試験で肝機能検査値をモニタリングし，DILI を評価するために有害事象および検査値上昇の判定を行った。リトレシチニブの臨床試験では，DILI 疑いおよび potential Hy's law に関連する肝機能検査値の変化は報告されていない。

3.2.2.1. 肝機能検査：第 24 週時までの安全性

3.2.2.1.1. 肝機能検査：PCPAA

リトレシチニブ群およびプラセボ群ともに，AST，ALT，アルカリホスファターゼおよび TBili の検査値に臨床的に重要な経時的変化はなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.6.2, PCPAA.14.3.4.6.4，PCPAA.14.3.4.6.5）。

- ベースライン時の AST（中央値）は 19.0～19.5 U/L，ALT（中央値）は 15.0～17.0 U/L であり，リトレシチニブ群とプラセボ群で同程度であった。臨床的に重要な経時的変化は認められず，第 24 週時のベースラインからの AST 変化量は 50/50 mg 群が 0 U/L，プラセボ群が-1 U/L，ALT 変化量は 50/50 mg 群が 1 U/L，プラセボ群が 0 U/L であった。

- 有害事象として高ビリルビン血症が 10 mg 群の 1 例（1.6%），肝機能検査値上昇が 200/50 mg 群の 3 例（1.4%）［All 50 mg 群（0.9%）と同一例］で認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1）。

- 肝機能に関連する有害事象による治験中止または投与中止は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1）。

- 肝機能に関連する有害事象（肝機能検査値上昇）により 200/50 mg 群の 1 例（0.6%）［All 50 mg 群（0.3%）と同一例］が投与を一時中止した（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.5.1）。

肝機能検査値の上昇（Table 80）

- リトレシチニブ群には，ALT もしくは AST が閾値（ULN の 3 倍または 5 倍）を超えた，または TBili が閾値（ULN の 2 倍もしくは 3 倍）を超えた治験参加者がいた。プラセボ群では，これらの検査値上昇は認められなかった。
- 肝機能検査値の上昇と用量の関連性を評価するには，AST，ALT および TBili の上昇例が少なかった。

- 50/50 mg 群の 1 例（0.8%）で AST が ULN の 3 倍超，かつ 5 倍超に達した。

    - B7981032/10422010（B7981015/10031018 と同一例）：本治験参加者（青少年）は B7891032 試験の第 184 日に非重篤な有害事象の肝酵素上昇（軽度，治験薬と関連なし）が報告された。第 329 日に肝生検が行われたが，本事象に対する治療の報告はなかった。第 358 日，本事象により治験薬の投与が中止された。B7981032 試験のベースライン時は，ALT，AST，アルカリホスファターゼ，および TBili はいずれも基準範囲内の値であった。ALT および AST は第 183 日から第 377 日まで持続的に基準値上限を超えていた。本治験参加者の治験が中止された時点で肝酵素上昇は未回復であった（B7981032 試験中間報告書 14.3.3 項）。

- 50/50 mg 群の 2 例（1.6%）［All 50 mg 群（0.6%）と同一例］で TBili が ULN の 2 倍を超えた。

    - Potential Hy’s law の基準に該当した治験参加者はいなかった。

Table 80. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Number (%) of Participants with Hepatic Test Values as Multiples of the Upper Limit of Normal Placebo-Controlled AA Pool

	Ritlecitinib 200/50 mg	Ritlecitinib 50/50 mg	Ritlecitinib 50 mg	Ritlecitinib 30 mg	Ritlecitinib 10 mg	Placebo
ALT (N)	214	128	342	256	62	211
> 3x ULN	3 (1.4)	0	3 (0.9)	3 (1.2)	1 (1.6)	0
> 5x ULN	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (1.6)	0
AST (N)	214	128	342	256	62	211
> 3x ULN	1 (0.5)	1 (0.8)	2 (0.6)	2 (0.8)	1 (1.6)	0
> 5x ULN	1 (0.5)	1 (0.8)	2 (0.6)	0	1 (1.6)	0
Total Bilirubin (N)	214	128	342	256	62	211
> 2x ULN	0	2 (1.6)	2 (0.6)	1 (0.4)	0	0
> 3x ULN	0	0	0	0	0	0
Combined Tests (N)	214	128	342	256	62	211
Potential Hy's Law (Total Bilirubin > 2x ULN and ALT or AST > 3x ULN)	0	0	0	0	0	0

Placebo-Controlled AA Pool includes the placebo-controlled portion of studies B7931005 (0-24 weeks), B7981015 (0-24 weeks) and B7981037 (0-24 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
Data reflected the highest test values. N is number of participants who have a post-baseline visit evaluated against criteria.
Counts displayed are cumulative counts, i.e. > 3x ULN also includes participants in the > 5x ULN category.
ALT = Alanine Aminotransferase; AST = Aspartate Aminotransferase; ULN = Upper Limit of Normal.
B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 24MAR2022 (02:18) Table Generation: 24MAR2022 (02:31)
Output File: ./aa_scs_nda/PCPAA/adlb_liver_s5
Table PCPAA.14.3.4.6.1 is for Pfizer internal use.

PCPAA での肝機能に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表および一覧に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.6.2	Hepatic Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.6.3	Hepatic Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.6.4	Change from Baseline in Hepatic Laboratory Data by Visit

M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.6.5	Change from Baseline in Hepatic Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.16.2.8.2.1	Listing of Hepatic Test Values as Multiples of the Upper Limit of Normal

3.2.2.1.2. 肝機能検査：PCPAAV

PCPAA と同様に，リトレシチニブ群およびプラセボ群ともに，AST，ALT，アルカリホスファターゼおよび TBili の検査値に臨床的に重要な経時的変化は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.6.2，PCPAAV.14.3.4.6.4，PCPAAV.14.3.4.6.5）。

PCPAA との比較：

- AST および ALT のベースライン値および経時的変化は，リトレシチニブ群とプラセボ群で同様であった。

- PCPAA で認められた有害事象に加えて，脂肪肝が 200/50 mg 群の 1 例（0.4%）［All 50 mg 群（0.2%）と同一例］，肝機能検査値上昇が All 30 mg 群の 1 例（0.3%）で認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.1）。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1 例）またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1 例）により，50/50 mg 群の 2 例（All 50 mg 群と同一例）が治験または投与を中止した。肝機能検査値上昇により All 30 mg 群の 1 例（0.3%）が治験および投与を中止した（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.4.1，B7981019 試験総括報告書 14.3.3 項）。

- All 50 mg 群の中止例（B7981019/10521004，50 代，尋常性白斑患者）：第 58 日，有害事象としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（治験薬と関連なし，回復）が報告された。AST は 96 U/L で ULN の 2.5 倍超であった。第 71 日の再検査で AST は 100 U/L になった。第 81 日，治験薬の投与が中止された。同日，治験参加者が同意を撤回し，治験が中止された。

- All 50 mg 群の中止例（B7981019/10661005，50 代，尋常性白斑患者）：第 31 日，非重篤な有害事象としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（軽度，治験薬と関連あり）が報告された。ALT は 109 U/L で ULN の 2.5 倍超であった。第 39 日，治験薬の投与が中止された。ALT の推移は第 36 日が 112 U/L，第 58 日が 150 U/L，第 86 日が 119 U/L であった。第 86 日，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の転帰は回復であると報告された。

- All 30 mg 群の中止例（B7981019/10911002，20 代，尋常性白斑患者）：ベースラインの肝機能検査値はいずれも基準範囲内であった。第 142 日，有害事象として肝機能検査値上昇（中等度）が報告された。ALT は 89 U/L（ULN の 2.5 超），AST は 50 U/L であった。第 164 日，治験薬の投与が中止された。治験責任医師は，肝機能検査値上昇を治験薬と関連のない事象と判断し，その他の原因（脂肪肝）によるものと評価した。脂肪肝は第 206 日に超音波検査の所見から診断され，非重篤な有害事象として脂肪肝（軽度，治験薬と関連なし）が報告された。

- 肝機能検査値上昇による投与の一時中止は，PCPAA で認められた 1 例のみであった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.5.1）。

肝機能検査値の上昇（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.6.1）

- ALT もしくは AST が閾値（ULN の 3 倍または 5 倍）を超えた，または TBili が閾値（ULN の 2 倍）を超えた治験参加者は，いずれもリトレシチニブ群であった。プラセボ群では，これらの検査値上昇は認められなかった。
- 肝機能検査値の上昇と用量の関連性を評価するには，AST，ALT および TBili の上昇例が少なかった。

PCPAA との比較：

- PCPAA の症例以外に，50/50 mg 群の 1 例で ALT が ULN の 3 倍を超えた。
- Potential Hy's law の基準に合致した治験参加者はいなかった。

PCPAAV での肝機能に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表および一覧に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.6.2	Hepatic Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.6.3	Hepatic Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.6.4	Change from Baseline in Hepatic Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.16.2.8.2.1	Listing of Hepatic Test Values as Multiples of the Upper Limit of Normal

3.2.2.2. 肝機能検査：第 48 週時までの安全性（OYEP）

リトレシチニブ群の AST，ALT，アルカリホスファターゼおよび TBili の中央値に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.6.5）。

AST（範囲：20.0～21.8 U/L）および ALT（範囲：16.0～17.0 U/L）のベースライン時の中央値は，リトレシチニブ群間で同様であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.6.2）。

- 有害事象として高ビリルビン血症が 10 mg 群の 1 例（0.6%），肝機能検査値上昇が All 50 mg 群の 1 例（0.4%）で認められた（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1）。
- 肝機能検査値上昇により All 50 mg 群の 1 例（0.4%）が投与を一時中止した（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.5.1）。

肝機能検査値の上昇

ALT もしくは AST が閾値（ULN の 3 倍または 5 倍）を超えた，または TBili が閾値（ULN の 2 倍もしくは 3 倍）を超えた治験参加者の割合は，リトレシチニブ群間で同様であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.6.1）。

- ALT が ULN の 3 倍超：6 例［All 50 mg 群 2 例（0.8%），All 30 mg 群 3 例（1.2%），10 mg 群 1 例（1.6%）］。
    - 上記のうち ALT が ULN の 5 倍超：2 例［All 30 mg 群 1 例（0.4%），10 mg 群 1 例（1.6%）］。
- AST が ULN の 3 倍超：10 例［All 50 mg 群 4 例（1.6%），All 30 mg 群 5 例（2.0%），10 mg 群 1 例（1.6%）］。
    - 上記のうち AST が ULN の 5 倍超：5 例［All 50 mg 群 3 例（1.2%），All 30 mg 群 1 例（0.4%），10 mg 群 1 例（1.6%）］。
- TBili が ULN の 2 倍超：3 例［All 50 mg 群 2 例（0.8%），All 30 mg 群 1 例（0.4%）］。
    - 上記のうち TBili が ULN の 3 倍を超えた治験参加者は認められなかった。

OYEP での肝機能に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表および一覧に示した。

M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.6.1	Number (%) of Participants with Hepatic Test Values as Multiples of the Upper Limit of Normal
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.6.2	Hepatic Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.6.3	Hepatic Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.6.4	Change from Baseline in Hepatic Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.16.2.8.2.1	Listing of Hepatic Test Values as Multiples of the Upper Limit of Normal

3.2.2.3. 肝機能検査：長期的な安全性（AEP）

リトレシチニブ群の AST，ALT，アルカリホスファターゼおよび TBili の中央値に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.6.4）。

肝機能検査値の上昇

- ALT もしくは AST が閾値（ULN の 3 倍または 5 倍）を超えた，または TBili が閾値（ULN の 2 倍もしくは 3 倍）を超えた治験参加者の割合は，All 50 mg 群とリトレシチニブ全用量群で同様であった（Table 81）。

- 第 108 週時の AST および ALT の CFB（中央値）は，All 50 mg 群とリトレシチニブ全用量群で同様であった（両投与群とも AST：0.0 U/L，ALT：1.0 U/L）（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.6.3，AEP.14.3.4.6.4）。

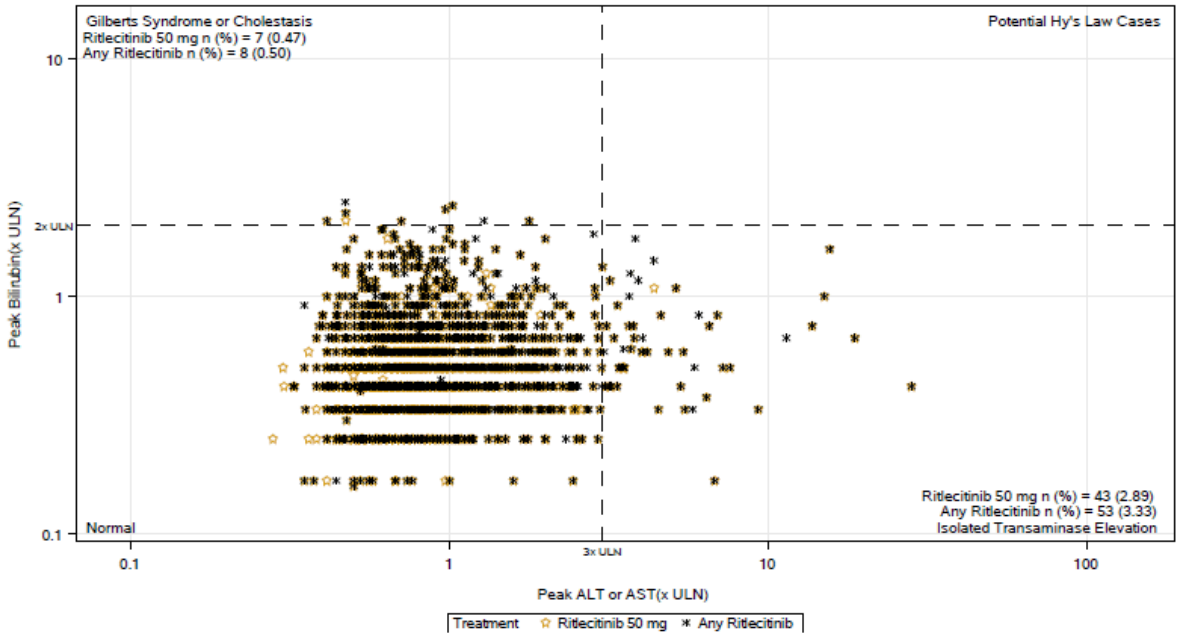
All 50 mg 群では以下の報告があった：

- 有害事象として脂肪肝が 8 例（0.5%），肝機能検査値異常が 2 例（0.1%），肝機能検査値上昇が 4 例（0.3%）認められた（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1）。

- 肝機能検査値上昇により 1 例（0.1%）が治験および投与を中止した。脂肪肝により 1 例（0.1%），肝機能検査値上昇により 1 例（0.1%）が投与を一時中止した（3.2.2.1.2 項）（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.4.1，AEP.14.3.1.2.5.1）。

生化学検査の結果が potential Hy's law の基準に該当した治験参加者はいなかった（Figure 20, Table 81）。

Figure 20. Plot of eDISH Analysis – AEP



All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
Peak values may not occur at the same time point.
% is based on the number of participants who have a post-baseline visit.
eDISH = evaluation of Drug Induced Serious Hepatotoxicity; ULN = Upper Limit of Normal.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 29MAR2022 (04:27) Table Generation: 29MAR2022 (08:41)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adlb_hy_f1

Source: Figure AEP.14.3.4.6.2 for Pfizer internal use only

Table 81. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Number (%) of Participants with Hepatic Test Values as Multiples of the Upper Limit of Normal All-Exposure Pool

	Ritlecitinib 50 mg	Any Ritlecitinib
ALT (N)	1488	1592
> 3x ULN	29 (1.9)	34 (2.1)
> 5x ULN	6 (0.4)	9 (0.6)
AST (N)	1488	1592
> 3x ULN	24 (1.6)	32 (2.0)
> 5x ULN	14 (0.9)	16 (1.0)
Total Bilirubin (N)	1488	1592
> 2x ULN	7 (0.5)	8 (0.5)
> 3x ULN	0	0
Combined Tests (N)	1488	1592
Potential Hy's Law (Total Bilirubin > 2x ULN and ALT or AST > 3x ULN)	0	0

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
Data reflected the highest test values. N is number of participants who have a post-baseline visit evaluated against criteria.
Counts displayed are cumulative counts, i.e. > 3x ULN also includes participants in the > 5x ULN category.
ALT = Alanine Aminotransferase; AST = Aspartate Aminotransferase; ULN = Upper Limit of Normal.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 29MAR2022 (04:27) Table Generation: 29MAR2022 (08:42)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adlb_liver_s5
Table AEP.14.3.4.6.1 is for Pfizer internal use.

AEP での肝機能に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表および一覧に示した。

M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.6.3	Hepatic Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.6.4	Change from Baseline in Hepatic Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.8.2.1	Listing of Hepatic Test Values as Multiples of the Upper Limit of Normal

3.2.2.4. 肝機能検査：日本人集団

肝機能検査値の上昇

- ALT もしくは AST が閾値（ULN の 3 倍または 5 倍）を超えた，または TBili が閾値（ULN の 2 倍もしくは 3 倍）を超えた治験参加者は 3 例で，いずれもリトレシチニブ群であった。プラセボ群では，これらの検査値上昇は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.6.1.j，PCPAAV.14.3.4.6.1.j，OYEP.14.3.4.6.1.j，AEP.14.3.4.6.1.j）。
- OYEP では All 30 mg 群の 1 例（6.3%）で AST が ULN の 3 倍を超えた（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.6.1.j，AEP.14.3.4.6.1.j）。
- OYEP で報告された検査値上昇以外に，AEP では 2 例［All 50 mg 群 1 例（1.0%），リトレシチニブ全用量群 1 例（1.0%）］で ALT が ULN の 3 倍を超えた。

Potential Hy's law（ALT または AST が ULN の 3 倍超，かつ TBili が ULN の 2 倍超）の基準に該当した治験参加者はいなかった。

3.2.3. 血清クレアチニン

他の JAK 阻害薬による治療で血清クレアチニンが増加することが知られていることから[60]，リトレシチニブの臨床開発プログラムでは血清クレアチニンをモニタリングし，PCPAA および AEP の結果を要約した。

3.2.3.1. 血清クレアチニン：第 24 週時までの安全性（PCPAA）

いずれのリトレシチニブ群およびプラセボ群でも，臨床的に重要な血清クレアチニンの経時的変化は認められなかった。ベースライン時の血清クレアチニンの中央値（0.8 mg/dL）はリトレシチニブ群とプラセボ群で同様であった。第 24 週時，血清クレアチニンの CFB（中央値）は 50/50 mg 群およびプラセボ群とも 0 mg/dL であった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.7.1，PCPAA.14.3.4.7.3，PCPAA.14.3.4.7.2，PCPAA.14.3.4.7.4）。

血中クレアチニン増加または腎損傷に関連する有害事象は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1）。

PCPAA での血清クレアチニンに関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.7.1	Serum Creatinine Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.7.3	Change from Baseline in Serum Creatinine Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.7.2	Serum Creatinine Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.7.4	Change from Baseline in Serum Creatinine Laboratory Data by Visit

3.2.3.2. 血清クレアチニン：長期的な安全性（AEP）

臨床的に重要な血清クレアチニンの経時的変化は認められなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.7.1，AEP.14.3.4.7.2，AEP.14.3.4.7.3，AEP.14.3.4.7.4）。

血中クレアチニン増加または腎損傷に関連する有害事象は認められなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1）。

AEP での血清クレアチニンに関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.7.1	Serum Creatinine Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.7.3	Change from Baseline in Serum Creatinine Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.7.2	Serum Creatinine Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.7.4	Change from Baseline in Serum Creatinine Laboratory Data by Visit

3.2.4. CK

他の JAK 阻害薬による治療で CK が上昇することが知られていることから（米国および日本のバリシチニブ添付文書[17,61]とウパダシチニブ添付文書[23,62]），リトレシチニブの臨床開発プログラムでは CK をモニタリングした。ULN の 3 倍を超える CK 上昇が認められた治験参加者は再検査を 1 週間以内に実施し，回復するまで再検査を継続した。CK が ULN の 10 倍を超えた治験参加者は，リフレックス検査として尿中ミオグロビンを測定した。

3.2.4.1. CK：第 24 週時までの安全性

3.2.4.1.1. CK：PCPAA

リトレシチニブ群およびプラセボ群で，臨床的に重要な CK 値の経時的変化はなかった（Figure 21，M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.4.2，PCPAA.14.3.4.4.3，PCPAA.14.3.4.4.4）。

- ベースライン時の CK の中央値（範囲：88.0～101.0 U/L）はリトレシチニブ群とプラセボ群で同様であった。第 24 週時，CK の CFB（中央値）は 50/50 mg 群で 8.0 U/L，プラセボ群で 0.5 U/L であった。

CTCAE グレード 3（ULN の 5 倍超 10 倍以下）またはグレード 4（ULN の 10 倍超）の CK 上昇が認められた治験参加者の割合はリトレシチニブ群間で同様であったが，プラセボ群と比較して 200/50 mg 群，50/50 mg 群，All 50 mg 群，All 30 mg 群および 10 mg 群の割合は高かった（Table 82）。

- CTCAE グレード 3 以上の CK 上昇が 27 例で認められた［200/50 mg 群 11 例（5.1%），50/50 mg 群 5 例（3.9%），All 30 mg 群 7 例（2.7%），10 mg 群 2 例（3.2%），プラセボ群 2 例（0.9%）］。

CTCAE グレード 3 以上の CK のデータを M5.3.5.3 SCS PCPAA.16.2.8.1.6 に示した。

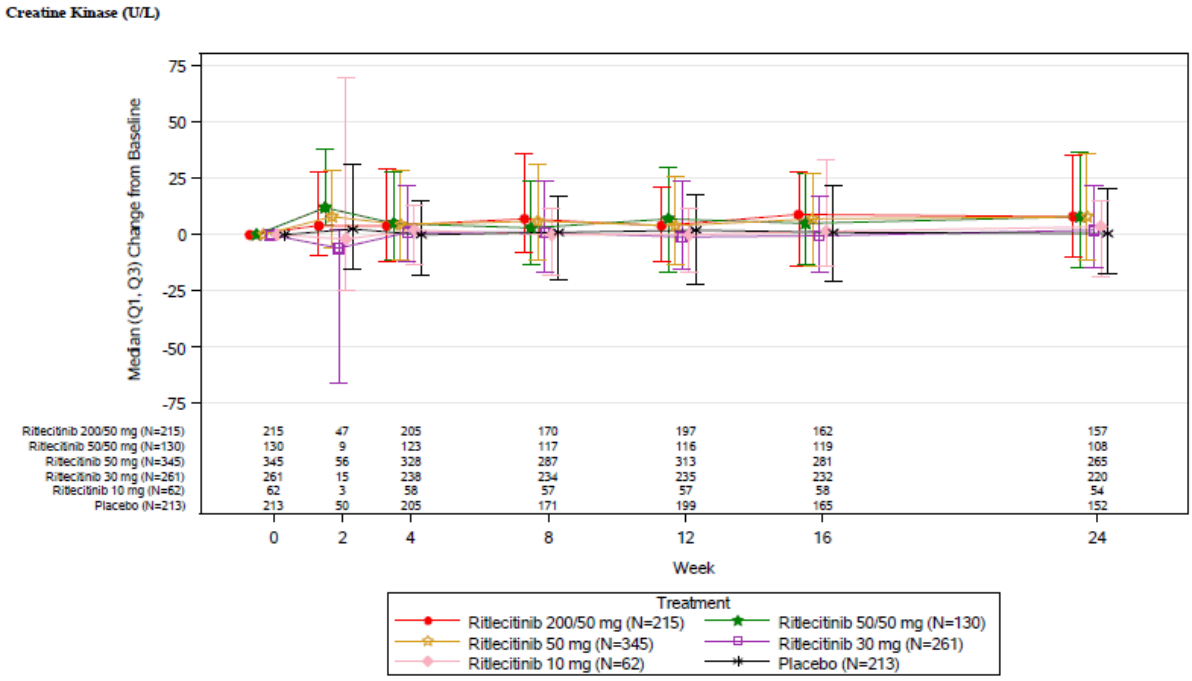
- 横紋筋融解症は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1）。
- 有害事象として血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた治験参加者の割合は，プラセボ群（0%）と比較してリトレシチニブ群で高く，200/50 mg 群 3.3%（7 例），50/50 mg 群 1.5%（2 例）［いずれも All 50 mg 群（2.6%）と同一例］，All 30 mg 群 2.3%（6 例），10 mg 群 3.2%（2 例）であった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1）。

- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加により 200/50 mg 群の 1 例（0.5%）［All 50 mg 群（0.3%）と同一例］で治験および投与が中止された（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1）。

- All 50 mg 群（200/50 mg 群）の中止例（B7931005/10431004，20 代）：スクリーニング時（第-15 日）の CK は基準範囲内（98 U/L，基準範囲：39～308 U/L）であった。第 1 日，CK が 3212 U/L であり，治験薬の投与が一時中止された。第 8 日の CK は 200 U/L であり，第 10 日に投与が再開された。CK が 2324 U/L となり，第 43 日に有害事象として血中クレアチンホスホキナーゼ増加が報告された。第 47 日に治験薬の投与が中止され，第 49 日に治験が中止された。本事象は治験薬と関連がなく，激しい運動によるものと判断された。第 55 日，本事象は回復したと判断された。

- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加により 5 例〔200/50 mg 群 2 例（0.9%），50/50 mg 群 1 例（0.8%）［いずれも All 50 mg 群の 3 例（0.9%）と同一例］，All 30 mg 群 1 例（0.4%），10 mg 群 1 例（1.6%）〕が投与の一時中止に至った（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.5.1）。

Figure 21. Change from Baseline in Creatine Kinase by Visit – PCPAA



Placebo-Controlled AA Pool includes the placebo-controlled portion of studies B7931005 (0-24 weeks), B7981015 (0-24 weeks) and B7981037 (0-24 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
Week 0 denotes the baseline, which is the last non-missing assessment collected on or prior to the date of the first dose of study treatment.
B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 24MAR2022 (02:18) Table Generation: 24MAR2022 (03:19)
Output File: ./aa_scs_nda/PCPAA/adlb_ckchg_f1

Source: Figure PCPAA.14.3.4.4.5 for Pfizer internal use only

Table 82. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Creatine Kinase) Placebo-Controlled AA Pool

Parameter	CTCAE Grade	Ritlecitinib 200/50 mg (N=214) n (%)	Ritlecitinib 50/50 mg (N=128) n (%)	Ritlecitinib 50 mg (N=342) n (%)	Ritlecitinib 30 mg (N=257) n (%)	Ritlecitinib 10 mg (N=62) n (%)	Placebo (N=211) n (%)
CPK INCREASED	Grade 1	42 (19.6)	16 (12.5)	58 (17.0)	39 (15.2)	7 (11.3)	33 (15.6)
	Grade 2	4 (1.9)	5 (3.9)	9 (2.6)	4 (1.6)	1 (1.6)	3 (1.4)
	Grade 3	8 (3.7)	3 (2.3)	11 (3.2)	3 (1.2)	1 (1.6)	1 (0.5)
	Grade 4	3 (1.4)	2 (1.6)	5 (1.5)	4 (1.6)	1 (1.6)	1 (0.5)
	Grade 3 or 4	11 (5.1)	5 (3.9)	16 (4.7)	7 (2.7)	2 (3.2)	2 (0.9)

Placebo-Controlled AA Pool includes the placebo-controlled portion of studies B7931005 (0-24 weeks), B7981015 (0-24 weeks) and B7981037 (0-24 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
CTCAE v5 applied.
N = total number of participants with at least one post-baseline observation of the given laboratory test for each treatment group; n = number of participants meeting each CTCAE Grade criteria; (%) = n/N x 100%.
B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 24MAR2022 (02:18) Table Generation: 24MAR2022 (02:31)
Output File: ./aa_scs_nda/PCPAA/adlb_ck_s3
Table PCPAA.14.3.4.4.1 is for Pfizer internal use.

PCPAA での CK に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表および一覧に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.4.2	Creatine Kinase Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.4.3	Creatine Kinase Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.4.4	Change from Baseline in Creatine Kinase Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.16.2.8.1.6	Listing of Creatine Kinase Laboratory Data: CTCAE Grade >= 3

3.2.4.1.2. CK：PCPAAV

PCPAA と同様に，ベースライン時の CK の中央値（範囲：90.0～100.0 U/L）はリトレシチニブ群とプラセボ群で同様であった。第 24 週時，CK の CFB（中央値）は 50/50 mg 群が 8.0 U/L,

プラセボ群が 0 U/L であった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.4.2，PCPAAV.14.3.4.4.3，PCPAAV.14.3.4.4.4，PCPAAV.14.3.4.4.5）。

CTCAE グレード 3（ULN の 5 倍超 10 倍以下）またはグレード 4（ULN の 10 倍超）の CK 上昇が認められた治験参加者の割合はリトレシチニブ群間で同様であったが，プラセボ群と比較して 200/50 mg 群，50/50 mg 群，All 50 mg 群および All 30 mg 群の割合は高かった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.4.1）。

- CTCAE グレード 3 以上の CK 上昇が 39 例で認められた［200/50 mg 群 14 例（5.0%），50/50 mg 群 7 例（3.6%），All 30 mg 群 11 例（3.6%），10 mg 群 3 例（2.7%），プラセボ群 4 例（1.4%）］。

CTCAE グレード 3 以上の CK のデータを M5.3.5.3 SCS PCPAAV.16.2.8.1.6 に示した。

横紋筋融解症は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.1）。

- 有害事象として血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた治験参加者の割合は，プラセボ群 0.7%（2 例）と比較してリトレシチニブ群で高く，200/50 mg 群 3.6%（10 例），50/50 mg 群 2.5%（5 例），All 50 mg 群 3.1%（17 例），All 30 mg 群 2.6%（8 例），10 mg 群 2.7%（3 例）であった。

PCPAA での報告に加えて：

- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加により 2 例［200/50 mg 群 1 例（All 50 mg 群と同一例），プラセボ群 1 例］が治験または投与の中止に至った（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.4.1）。
    - All 50 mg 群（200/50 mg 群）の中止例（B7981019/10031009，40 代，尋常性白斑患者）：ベースライン時の CK は 111 U/L（基準範囲：39～308 U/L）であった。第 85 日，有害事象として血中クレアチンホスホキナーゼ増加（重度，治験薬と関連あり）が報告された。CK は 78054 U/L で ULN の 3 倍超であった。同日，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（中等度，治験薬と関連あり），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（重度，治験薬と関連あり），および尿検査異常（中等度，治験薬と関連あり）も報告された。第 85 日の尿検査ではヘモグロビンが陽性であり，白血球エステラーゼ，亜硝酸塩，蛋白，ブドウ糖，およびケトン体はいずれも陰性であった。第 91 日，CK は 3441 U/L で ULN の 3 倍超であった。第 92 日，血中クレアチンホスホキナーゼ増加により治験が中止された。治験中止時，尿検査異常は回復したと判断された。第 96 日，CK は 327 U/L であり，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は回復したと判断された。ALT および AST の値も基準範囲内であり，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加も回復したと判断された。
    - プラセボ群の中止例（B7981019/10761016，50 代，尋常性白斑患者）：ベースライン時の CK は 100 U/L（基準範囲：39～308 U/L）であった。第 86 日，有害事象として血中クレアチンホスホキナーゼ増加（重度，治験薬と関連あり）が報告された。CK は 2258 U/L で ULN の 3 倍超であった。本事象により治験薬の投与が中止された。第 91 日，CK は 349 U/L であり，本事象は回復したと判断された。
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加による投与の一時中止は，PCPAA で認められた症例のみであった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.5.1）。

PCPAAV での CK に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表および一覧に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.4.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Permanent Discontinuation from Study or Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.5.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Temporary Discontinuation from Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.4.1	Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Creatine Kinase)
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.4.2	Creatine Kinase Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.4.3	Creatine Kinase Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.4.4	Change from Baseline in Creatine Kinase Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.4.5	Change from Baseline in Creatine Kinase Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.16.2.8.1.6	Listing of Creatine Kinase Laboratory Data: CTCAE Grade >= 3

3.2.4.2. CK：第 48 週時までの安全性（OYEP）

リトレシチニブ群では，臨床的に重要な CK 値の経時的変化はなかった。ベースライン時の CK の中央値（範囲：88.0～97.0 U/L）はリトレシチニブ群間で同様であった（Figure 22，M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.4.4，OYEP.14.3.4.4.2，OYEP.14.3.4.4.3）。

CTCAE グレード 3 の CK 上昇の発現割合は，All 30 mg 群および 10 mg 群と比較して All 50 mg 群で高かった。CTCAE グレード 4 の CK 上昇の発現割合は，10 mg 群と比較して All 50 mg 群および All 30 mg 群で高かった（Table 83）。

- CTCAE グレード 3 の CK 上昇が 14 例で認められた［All 50 mg 群 11 例（4.3%），All 30 mg 群 2 例（0.8%），10 mg 群 1 例（1.6%）］。
- CTCAE グレード 4 の CK 上昇が 15 例で認められた［All 50 mg 群 6 例（2.3%），All 30 mg 群 8 例（3.1%），10 mg 群 1 例（1.6%）］。

CTCAE グレード 3 以上の CK のデータを M5.3.5.3 SCS OYEP.16.2.8.1.6 に示した。

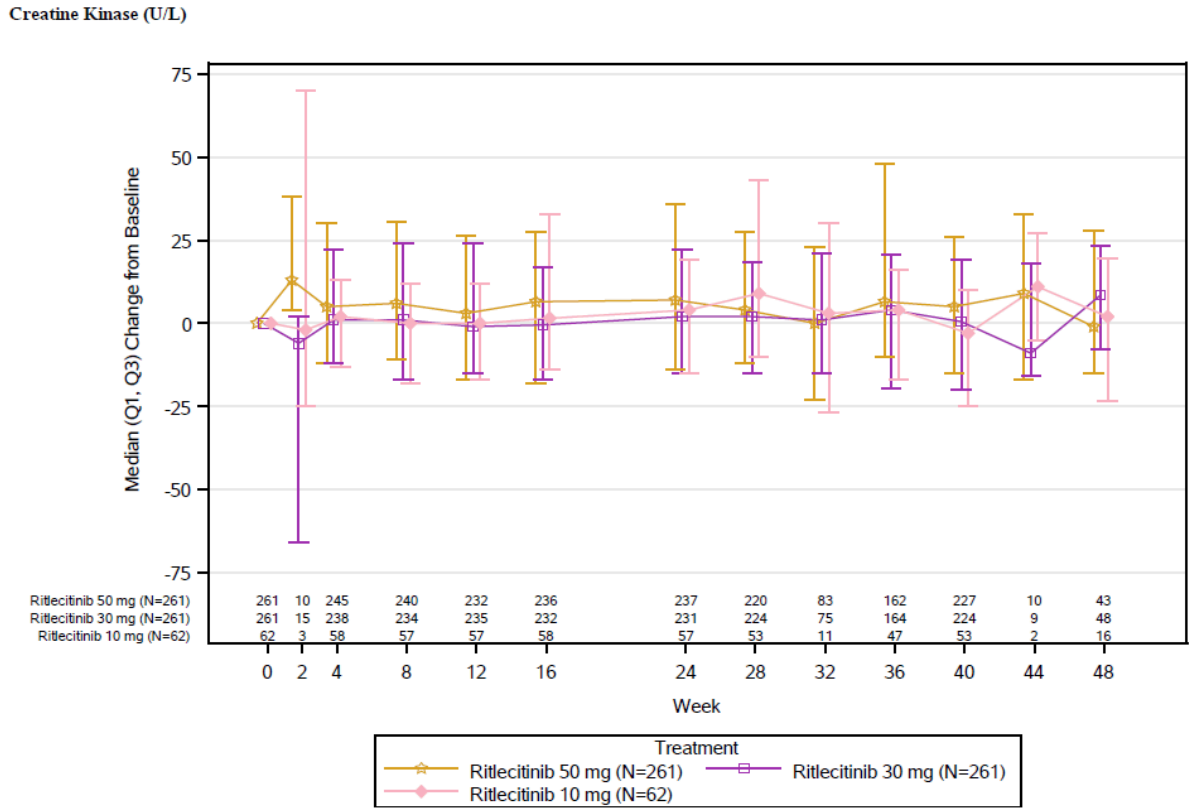
横紋筋融解症は認められなかった。

有害事象としての血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，10 mg 群 2 例（3.2%）と比較して All 50 mg 群（10 例，3.8%）および All 30 mg 群（8 例，3.1%）で高かった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1）。

- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加により治験中止または投与中止に至った治験参加者は認められなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.4.1）。

- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加により 5 例［All 50 mg 群 3 例（1.1%），All 30 mg 群 1 例（0.4%），10 mg 群 1 例（1.6%）］が投与の一時中止に至った（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.5.1）。

Figure 22. Change from Baseline in Creatine Kinase by Visit – OYEP



One-Year Exposure Pool includes participants initially randomized to active ritlecitinib treatment in study B7981015 (0-48 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
Week 0 denotes the baseline, which is the last non-missing assessment collected on or prior to the date of the first dose of study treatment.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 28MAR2022 (21:00) Table Generation: 30MAR2022 (03:42)
Output File: ./aa_scs/OYEP/adlb_ckchg_f1

Source: Figure OYEP.14.3.4.4.5 for Pfizer internal use only

Table 83. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Creatine Kinase) One-Year Exposure Pool

Parameter	CTCAE Grade	Ritlecitinib 50 mg (N=258) n (%)	Ritlecitinib 30 mg (N=257) n (%)	Ritlecitinib 10 mg (N=62) n (%)
CPK INCREASED	Grade 1	57 (22.1)	46 (17.9)	11 (17.7)
	Grade 2	9 (3.5)	6 (2.3)	2 (3.2)
	Grade 3	11 (4.3)	2 (0.8)	1 (1.6)
	Grade 4	6 (2.3)	8 (3.1)	1 (1.6)
	Grade 3 or 4	17 (6.6)	10 (3.9)	2 (3.2)

One-Year Exposure Pool includes participants initially randomized to active ritlecitinib treatment in study B7981015 (0-48 weeks).
Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg and 50/50 mg QD combined; Ritlecitinib 30 mg: participants from Ritlecitinib 200/30 mg and 30/30 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
CTCAE v5 applied.
N = total number of participants with at least one post-baseline observation of the given laboratory test for each treatment group; n = number of participants meeting each CTCAE Grade criteria; (%) = n/N x 100%.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 28MAR2022 (21:00) Table Generation: 29MAR2022 (04:33)
Output File: ./aa_scs/OYEP/adlb_ck_s3
Table OYEP.14.3.4.4.1 is for Pfizer internal use.

OYEP での CK に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表および一覧表に示した。

M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.4.2	Creatine Kinase Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.4.3	Creatine Kinase Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.4.4	Change from Baseline in Creatine Kinase Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.16.2.8.1.6	Listing of Creatine Kinase Laboratory Data: CTCAE Grade >= 3

3.2.4.3. CK：長期的な安全性（AEP）

第 108 週時まで，臨床的に重要な CK 値の経時的変化は認められなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.4.3，AEP.14.3.4.4.5，AEP.14.3.4.4.2，AEP.14.3.4.4.4）。

CTCAE グレード 3（ULN の 5 倍超 10 倍以下）またはグレード 4（ULN の 10 倍超）の CK 上昇の発現割合は両投与群間で同様であった（Table 84）。

リトレシチニブ All 50 mg 群では以下が認められた：

- CTCAE グレード 3 の CK 増加が 38 例（2.6%）。
- CTCAE グレード 4 の CK 増加が 28 例（1.9%）。

CTCAE グレード 3 以上の CK のデータを M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.8.1.6 に示した。

横紋筋融解症は認められなかった。

有害事象として血中クレアチンホスホキナーゼ増加が All 50 mg 群の 46 例（3.0%）で認められた（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1）。

血中クレアチンホスホキナーゼ増加により 4 例（0.3%）が治験または投与の中止に至った（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.4.1）。

血中クレアチンホスホキナーゼ増加により 12 例（0.8%）が投与の一時中止に至った（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.5.1）。

Table 84. Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Creatine Kinase) All-Exposure Pool

Parameter	CTCAE Grade	Ritlecitinib 50 mg (N=1488) n (%)	Any Ritlecitinib (N=1593) n (%)
CPK INCREASED	Grade 1	355 (23.9)	392 (24.6)
	Grade 2	64 (4.3)	75 (4.7)
	Grade 3	38 (2.6)	40 (2.5)
	Grade 4	28 (1.9)	41 (2.6)
	Grade 3 or 4	66 (4.4)	81 (5.1)

All-Exposure Pool includes all participants who received ritlecitinib in B7931005, B7981015, B7981032, B7981019 and B7981037 from the start of their first dose of ritlecitinib.
Any Ritlecitinib: participants taking any dose of Ritlecitinib; Ritlecitinib 50 mg: participants from Ritlecitinib 200/50 mg, 100/50 mg and 50/50 mg QD combined.
Included data on study treatment or during lag time (35 days).
CTCAE v5 applied.
N = total number of participants with at least one post-baseline observation of the given laboratory test for each treatment group; n = number of participants meeting each CTCAE Grade criteria; (%) = n/N x 100%.
B7981032 data cutoff date: 28FEB2022; B7981037 data cutoff date: 04JAN2022.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Source Dataset Creation: 29MAR2022 (04:27) Table Generation: 04MAY2022 (12:05)
Output File: ./aa_scs_nda/AEP/adlb_ck_s3
Table AEP.14.3.4.4.1 is for Pfizer internal use.

AEP での CK に関連する有害事象および臨床検査値データは以下の表または図に示した。

M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.4.2	Creatine Kinase Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.4.3	Ritlecitinib Summary of Clinical Safety Creatine Kinase Laboratory Data by Visit for Ritlecitinib 50 mg
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.4.4	Change from Baseline in Creatine Kinase Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.8.1.6	Listing of Creatine Kinase Laboratory Data: CTCAE Grade >= 3

3.2.4.4. CK：日本人集団

いずれの併合コホートでも CTCAE グレード 3（ULN の 5 倍超 10 倍以下）またはグレード 4（ULN の 10 倍超）の CK 上昇が認められた治験参加者の割合はリトレシチニブ群間で同様であったが，プラセボ群には認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.4.1.j, PCPAAV.14.3.4.4.1.j，OYEP.14.3.4.4.1.j，AEP.14.3.4.4.1.j）。

- CTCAE グレード 3 以上の CK 上昇が OYEP では All 30 mg 群の 1 例（6.3%）で認められた。その他に AEP で All 50 mg 群の 3 例で認められた。
- 横紋筋融解症は認められなかった。
- 有害事象として血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められたのはリトレシチニブ群のみであり，その割合は PCPAAV では 50/50 mg 群 8.3%（1 例）［All 50 mg 群（3.3%）と同一例］，AEP では All 50 mg 群 1.0%（1 例）であった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1.j, PCPAAV.14.3.1.2.1.1.j，OYEP.14.3.1.2.1.1.j，AEP.14.3.1.2.1.1.j）。いずれも治験薬と関連のない事象と判断された（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.2.j，AEP.14.3.1.2.1.2.j）。
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加により治験または投与の中止に至った治験参加者は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.4.1.j，PCPAAV.14.3.1.2.4.1.j, OYEP.14.3.1.2.4.1.j，AEP.14.3.1.2.4.1.j）。

3.2.5. 免疫グロブリン

3.2.5.1. 免疫グロブリン：第 24 週時までの安全性

3.2.5.1.1. 免疫グロブリン：PCPAA

JAK3 および BTK はいずれも B 細胞の機能に関与することから，免疫グロブリンを測定した。IgA，IgG，および IgM に臨床的に重要な経時的変化は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.5.2.1，PCPAA.14.3.4.5.3.1，PCPAA.14.3.4.5.3.2）。

- IgA：ベースライン時の IgA の中央値（mg/dL）はいずれの投与群も同様であり，範囲は 191.5～204.0 であった。第 24 週時，IgA の CFB の中央値（mg/dL）の範囲は-1.0（プラセボ群）～10.5（10 mg 群）であり，用量増加に伴う変化はなかった。
- IgM：ベースライン時の IgM の中央値（mg/dL）はいずれの投与群も同様であり，範囲は 88.0～97.0 であった。第 24 週時の IgM の中央値（mg/dL）は，プラセボ群（1.0）と比較してリトレシチニブ群で減少し，範囲は-17.0（50/50 mg 群）～-9.0（10 mg 群）であった。

- IgG：ベースライン時の IgG の中央値（mg/dL）はいずれの投与群も同様であり，範囲は 1120.0～1160.0 であった。第 24 週時，IgG の CFB の中央値（mg/dL）の範囲は 0.0（プラセボ群）～66.0（10 mg 群）であり，用量増加に伴う変化はなかった。

- IgG：IgG 300～600 mg/dL に該当した治験参加者は 200/50 mg 群が 1 例（0.6%）［All 50 mg 群（0.4%）と同一例］，All 30 mg 群が 1 例（0.4%）であった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.5.1）。

PCPAA での免疫グロブリン関連の臨床検査値データは以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.5.1	Categorical Summary of Immunoglobulin
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.5.2.1	Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.5.2.2	Immunoglobulin G (IgG) Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.5.2.3	Immunoglobulin A (IgA) Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.5.2.4	Immunoglobulin M (IgM) Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.5.3.1	Change from Baseline in Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.4.5.3.2	Change from Baseline in Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) Laboratory Data by Visit

3.2.5.1.2. 免疫グロブリン：PCPAAV

PCPAA と同様に，IgA，IgG，および IgM に臨床的に重要な経時的変化は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.5.2.1，PCPAAV.14.3.4.5.3.1，PCPAAV.14.3.4.5.3.2）。

- IgG：PCPAA での報告とは別に，PCPAAV では IgG 300～600 mg/dL に該当した治験参加者が 50/50 mg 群に 1 例（0.6%）認められた（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.5.1）。

PCPAAV での免疫グロブリン関連の臨床検査値データは以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.5.1	Categorical Summary of Immunoglobulin
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.5.2.1	Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.5.2.2	Immunoglobulin G (IgG) Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.5.2.3	Immunoglobulin A (IgA) Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.5.2.4	Immunoglobulin M (IgM) Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.5.3.1	Change from Baseline in Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.4.5.3.2	Change from Baseline in Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) Laboratory Data by Visit

3.2.5.2. 免疫グロブリン：第 48 週時までの安全性（OYEP）

IgA，IgG，および IgM に臨床的に重要な経時的変化は認められなかった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.5.3.2）。

OYEP での免疫グロブリン関連の臨床検査値データは以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.5.1	Categorical Summary of Immunoglobulin
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.5.2.1	Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.5.2.2	Immunoglobulin G (IgG) Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.5.2.3	Immunoglobulin A (IgA) Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.5.2.4	Immunoglobulin M (IgM) Laboratory Data by Visit

M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.5.3.1	Change from Baseline in Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.4.5.3.2	Change from Baseline in Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) Laboratory Data by Visit

3.2.5.3. 免疫グロブリン：長期的な安全性（AEP）

IgG，IgA および IgM に臨床的に重要な経時的変化は認められなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.5.3.2）。

- IgG が 300～600 mg/dL に該当した治験参加者は All 50 mg 群 5 例（0.4%）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.5.1）。

AEP での免疫グロブリン関連の臨床検査値データは以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.5.1	Categorical Summary of Immunoglobulin
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.5.2.1	Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.5.2.2	Immunoglobulin G (IgG) Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.5.2.3	Immunoglobulin A (IgA) Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.5.2.4	Immunoglobulin M (IgM) Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.5.3.1	Change from Baseline in Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) Laboratory Data by Visit
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.4.5.3.2	Change from Baseline in Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) Laboratory Data by Visit

4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインおよび心電図の要約：

- いずれの併合コホートでも臨床的に重要な SBP，DBP および脈拍数の変化は認められなかった。

- B7981001 試験に基づく CQTc 解析では，臨床的に意味のある QTc の延長は認められなかった（M5.3.3.5.9 PMAR-EQDD-B798d-Regulatory Response-1087）。

4.1. 血圧および脈拍数

いずれの併合コホートでも，リトレシチニブ群で臨床的に重要な SBP，DBP および脈拍数の変化は認められなかった。対照群としてプラセボ群を含む PCPAA および PCPAAV の結果を以下に要約した。

PCPAA では，第 24 週時まで臨床的に重要な SBP，DBP および脈拍数の変化は認められなかった（Table 85）。

Table 85. PCPAA—BL Median SBP (mmHg), DBP (mmHg) and Pulse Rate (BPM) and Change from Baseline

Parameter	Treatment Group	BL	Change from BL		
			Week 4	Week 12	Week 24
SBP	200/50 mg	119.00	0.00	0.00	0.00
	50/50 mg	114.00	0.00	-1.00	0.00
	All 50 mg	116.00	0.00	-0.50	0.00
	30 mg	115.00	0.00	-1.00	-1.00
	10 mg	118.00	0.50	2.00	2.00
	Placebo	118.00	-1.00	-2.00	0.00
DBP	200/50 mg	77.00	-1.00	0.00	0.00
	50/50 mg	72.50	1.00	-1.00	0.50
	All 50 mg	75.00	0.00	0.00	0.00
	30 mg	72.00	-1.00	0.00	0.00
	10 mg	73.00	0.00	1.00	0.00
	Placebo	75.00	0.00	-1.00	0.00
Pulse rate	200/50 mg	70.00	1.00	1.50	2.00
	50/50 mg	70.00	1.00	1.00	1.00
	All 50 mg	70.00	1.00	1.00	2.00
	30 mg	70.00	0.00	0.00	0.00
	10 mg	67.50	0.50	-0.50	2.50
	Placebo	70.00	2.00	2.00	3.00

Source: M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.5.1

PCPAA と同様に，PCPAAV でも第 24 週時まで臨床的に重要な SBP，DBP および脈拍数の変化は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.5.1）。

PCPAA，PCPAAV または AEP での血圧および脈拍数に関連するデータは以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.5.1	Summary of Vital Signs Baseline and Change from Baseline
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.5.2	Categorization of Post-Baseline Vital Signs Data
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.5.1	Summary of Vital Signs Baseline and Change from Baseline
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.5.2	Categorization of Post-Baseline Vital Signs Data
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.5.1	Summary of Vital Signs Baseline and Change from Baseline
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.5.2	Categorization of Post-Baseline Vital Signs Data

4.2. 心電図

B7981015 試験，B7931005 試験，B7981019 試験，B7981037 試験および B7981032 試験のリトレシチニブ群およびプラセボ群では，臨床的に重要な心電図所見の変化は認められなかった（B7981015 試験総括報告書 12.5.2 項，B7931005 試験総括報告書 12.1.5 項，12.2.5.2 項，および 12.3.5.2 項，B7981019 試験総括報告書 12.5.2 項，B7981037 試験総括報告書 12.5.2 項，B7981032 試験中間報告書 12.5.2 項）。

ベースライン時の QTcF の中央値はいずれの投与群も同様であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.6.4）。第 48 週時まで，いずれの投与群でも臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった。

B7981015 試験：

- 治験実施計画書で規定された中止基準である 500 msec 超の QTcF を発現した治験参加者は認められなかった。2 例（200/30 mg 群 1 例，プラセボ群 1 例）で QTcF がベースラインから 60 msec 超延長した（各治験参加者のスクリーニング時の心電図所見をベースラインとした）。いずれの治験参加者も再測定時は 60 msec 超の延長には至らず，スクリーニング時ではなく第 1 日の心電図所見と比較した場合は 60 msec 未満の延長であった（B7981015 試験総括報告書 12.5.2 項）。

B7981019 試験：

- 臨床的に重要な心電図所見の変化が 2 例に認められ，1 例は用量設定期間（100/50 mg），1 例は継続投与期間（200/50 mg）に認められた。1 件は電極の位置を間違えた結果であると外部の循環器専門医から指摘され，もう 1 件（第一度房室ブロックを伴う洞調律例，既存症）は治験薬に関連しないと判断された（B7981019 試験総括報告書 12.5.2 項）。

B7981037 試験：

- 治験実施計画書で規定された中止基準である 500 msec 超の QTcF またはベースラインから 60 msec 超の QTcF の延長が認められた治験参加者はいなかった。ベースライン後の QTcF が事前に規定されていた基準に該当した治験参加者が少数例認められ，いずれもプラセボ対照期間での発現であった（B7981037 試験総括報告書 12.5.2 項）。

B7981032 試験：

- QTcF の平均値に臨床的に重要な変化は見られなかった。治験実施計画書で規定された中止基準である 500 msec 超の QTcF を発現した治験参加者は認められなかった。4 例（新規治験参加者 1 例，先行試験から移行した治験参加者 3 例）で QTcF がベースラインから 60 msec 超延長した（B7981032 試験中間報告書 12.5.2 項）。

AEP での心電図に関連するデータは以下の表および一覧に示した。

M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.6.1	Summary of QTcF Data up to Week 24
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.6.2	Summary of QTcF Data up to Week 48
M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.9.1.1	Listing of QTcF Observed and Change from Baseline (SAS)
M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.9.2.1	Listing of QTcF Values Meeting Specific Categories (SAS)
M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.9.1.2	Listing of QTcF Observed and Change from Baseline (SAS)
M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.9.2.2	Listing of QTcF Values Meeting Specific Categories (SAS)
M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.9.2.3	Listing of QTcF Values Meeting Specific Categories (SAS)

<u>リトレシチニブに QTc 間隔延長作用があるかを確認する CQTc 解析</u>

臨床的に重要な QTc 間隔延長所見は認められなかった。単施設で実施されたヒト初回投与試験（B7981001 試験）のデータに基づき，CQTc 解析を行った。B7981001 試験は，健康成人を対象とした第 1 相，無作為化，二重盲検，第三者非盲検，プラセボ対照，単回および反復漸増投与，並行群間比較試験であった（B7981001 試験総括報告書）。CQTc 解析に用いた B7981001 試験では広範囲な濃度データが得られ，AA 治療に用いる最大用量での C_{max}（平均値）の 3 倍を含む濃度範囲をカバーしている。濃度に対する傾きの推定値は小さく，評価した濃度範囲全体（治療域を超える濃度を含む）で，ΔΔQTcF 推定値の 90%信頼区間の上限値は 10 msec 未満だった。

IRT's Highlights of Clinical Pharmacology and Cardiac Safety（M2.7.2 Appendix 3）も参照のこと。

4.3. 体重および BMI

B7981015 試験では，ベースライン時の体重および BMI の中央値は投与群間で同様であった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.5.3）。第 24 週時まで，成人の体重および BMI に臨床的に重要なベースラインからの経時的変化はなかった。青少年の体重および BMI には増加が認められたが，治験参加者の年齢をふまえ臨床的に重要な変化ではないと判断された。体重および BMI の変化は投与群間で同様であった（5.1.1.1 項，B7981015 試験総括報告書 12.5.3 項）。

AEP では，ベースライン時の体重（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.5.3.2）および BMI（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.5.3.3，AEP.14.3.5.4）の中央値は All 50 mg 群とリトレシチニブ全用量群で同様であった。第 720 日まで，All 50 mg 群およびリトレシチニブ全用量群ともに，成人の体重および BMI に臨床的に重要なベースラインからの経時的変化は認められなかった。青少年の体重および BMI には増加が認められたが，治験参加者の年齢をふまえ臨床的に重要な変化ではないと判断された。体重および BMI の変化は投与群間で同様であった（2.1.6 項）。

成人治験参加者と青少年治験参加者の比較は 5.1.1 項に記載した。

PCPAA または AEP での体重および BMI に関連するデータは以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.5.3	Summary of Weight and BMI Baseline and Change from Baseline
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.5.3.2	Summary of Standard Deviation Score (SDS) for Weight Measurement and its Change from Baseline Over Time for Adolescents at Baseline (B7981015, B7981032)
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.5.3.3	Summary of Standard Deviation Score (SDS) for BMI Measurement and Its Change from Baseline Over Time for Adolescents at Baseline (B7981015, B7981032)
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.5.4	Summary of Weight and BMI Baseline and Change from Baseline (B7981015, B7981032, B7981037)

4.4. 身長

AEP では，ベースライン時の身長の中央値は投与群間で同様であった。第 720 日まで，いずれの投与群でも成人の身長に臨床的に重要なベースラインからの経時的変化はなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.5.3.1）。青少年の身長には変化が認められたが，治験参加者の年齢に応じた変化と判断された（2.1.6 項）。身長の変化は投与群間で同様であった。

PCPAA での身長に関連するデータは以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.5.1	Summary of Standard Deviation Score (SDS) for Height Measurement and Its Change from Baseline Over Time for Adolescents at Baseline (B7981015, B7981032)

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1. 内因性要因

本項では，内因性要因である年齢（12 歳以上 18 歳未満，18 歳以上，18 歳以上 50 歳未満，50 歳以上，65 歳以上），性別（男性，女性），人種（アジア人，黒人，白人，その他），民族（ヒスパニック・ラテン系，非ヒスパニック・ラテン系），ベースライン時の BMI（25 kg/m^2

未満，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 未満，40 kg/m^2 以上），ベースライン時の体重（中央値未満，中央値以上），ベースライン時の AA の重症度（AT/AU の治験参加者，非 AT/AU の治験参加者），および AA の初回診断からの期間（中央値未満，中央値以上）の部分集団別に安全性データを要約した。

内因性要因別の部分集団の解析は，曝露量，人口統計学的特性，有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，および 2.1.5 項に示したリトレシチニブで注目すべき有害事象について実施した。さらに，注目すべき有害事象に関連すると考えられる因子も評価した。

プラセボ対照併合コホート（PCPAA，PCPAAV）では有害事象件数が少なく，特に個々の有害事象および注目すべき有害事象については解析結果の解釈可能性には限界があった。また，B7981019 試験（対象疾患は尋常性白斑）は青少年を組み入れておらず，対象疾患が異なるため，ベースライン時の AA の重症度および AA の初回診断からの期間別の解析にも B7981019 試験は含まれなかった。

5.1.1. 年齢

青少年（ベースライン時，12 歳以上 18 歳未満）：全体として，青少年集団に対してリトレシチニブは安全であり，忍容性は良好であった。全般的に，青少年治験参加者の重篤な有害事象，重度の有害事象および注目すべき有害事象の発現割合は，成人治験参加者（18 歳以上）に比べて低かった。有害事象からは，もともと青少年での発現割合が成人より高いと考えられるざ瘡の発現割合が高かったことを除けば，青少年に特有のリスクはないことが示唆された。成人ではざ瘡の発現割合が All 50 mg 群とプラセボで同様であったのに対し，青少年での発現割合はプラセボ群と比較して All 50 mg 群で高かった。

高齢者（ベースライン時，65 歳以上）：アンドロゲン性脱毛症の併発，ならびに重度，進行性またはコントロール不良の併存疾患のある参加者が除外されていたことから，ベースライン時の年齢が 65 歳以上であった治験参加者は例数が少なく，部分集団解析の結果の解釈に限界があった。全般的に，高齢者集団においてリトレシチニブは安全であり，忍容性は良好であった。高齢治験参加者の重度の有害事象，重篤な有害事象および中止に至った有害事象の発現割合は，成人治験参加者（18 歳以上）と比較して高かった。

成人（ベースライン時，18 歳以上 50 歳未満 vs 50 歳以上）：全般的に，18 歳以上 50 歳未満の成人集団および 50 歳以上の成人集団に対して特有のリスクはなく，リトレシチニブは安全であり，忍容性は良好であった。

5.1.1.1. 青少年（ベースライン時，12 歳以上 18 歳未満）

5.1.1.1.1. 青少年の第 24 週時までの安全性：PCPAA

All 50 mg 群の曝露量および人口統計学的特性

PCPAA の年齢別の曝露量については 1.7.4 項に概略を示した。

年齢の中央値は青少年が 15.0 歳，成人が 36.0 歳であった。青少年では，成人と比較して男性の割合および北米からの参加の割合が高く，体重の中央値が低かった（欧州では青少年を除外していた）。各群の青少年の治験参加者数が少なかったため，比較の解釈には限界があることに留意すべきである。（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.1.2.1.age）。

年齢別の有害事象

青少年治験参加者での有害事象の発現割合：

- 青少年での有害事象の発現割合は，200/50 mg 群，50/50 mg 群，All 50 mg 群およびプラセボ群では成人と比較して高く，All 30 mg 群および 10 mg 群では同様であった（Table 86）。

- 青少年での治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，50/50 mg 群および 10 mg 群では成人と比較して高く，All 50 mg 群，All 30 mg 群およびプラセボ群では同様であった。

- 青少年での投与中止に至った有害事象および投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，青少年の発現割合が成人より低かった 200/50 mg 群を除いて，いずれのリトレシチニブ群でも成人と同様であった。重度の有害事象を発現した青少年治験参加者はいなかった。

- 重篤な有害事象の発現割合は，10 mg 群以外のリトレシチニブ群およびプラセボ群では成人と比較して低かった。

All 50 mg 群（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.3.1.age，PCPAA.14.3.1.2.3.1.age1，PCPAA.14.3.1.2.3.1.age2）：

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

- 成人のざ瘡および上咽頭炎の発現割合は All 50 mg 群とプラセボ群で同様であったが，青少年での発現割合は高かった。青少年のざ瘡は All 50 mg 群が 13.2%，プラセボ群が 5.3%，成人のざ瘡は All 50 mg 群が 4.9%，プラセボ群が 4.6%であった。青少年の上咽頭炎は All 50 mg 群が 13.2%，プラセボ群が 0%，成人の上咽頭炎は All 50 mg 群が 9.4%，プラセボ群が 7.7%であった。

年齢別の重篤な有害事象

All 50 mg 群では，重篤な有害事象を発現した青少年はいなかった。10 mg 群では，重篤な有害事象（自殺行為，湿疹）が青少年 2 例（22.2%）に発現した（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.1.1.age，PCPAA.14.3.1.2.2.1.age，PCPAA.14.3.1.5.1.age）。

年齢別の注目すべき安全性事象

PCPAA では，青少年では重篤な感染症，帯状疱疹，単純ヘルペス，結核，日和見感染，悪性腫瘍，MACE，VTE および ATE は認められなかった。

青少年では，神経関連事象および聴覚関連事象と判定された事象はなかった。注目すべき安全性事象の発現割合および発現率を青少年と成人で比較したが，臨床的に重要な差はなかった。

年齢別のバイタルサイン，体重および BMI

- いずれのリトレシチニブ群およびプラセボ群でも，青少年の SBP，DBP および脈拍数に臨床的に重要な変化は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.5.1.age）。

- B7981015 試験では，青少年の体重および BMI の増加が認められたが，治験参加者の年齢をふまえ臨床的に重要な変化ではないと判断された。体重および BMI の変化は，すべてのリトレシチニブ群およびプラセボ群で同様であった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.5.3.age）。

Table 86. PCPAA—Proportion of Participants with TEAEs by Baseline Age

	12 to <18 years old						≥18 years old					
	200/50 mg	**50/50 mg**	**All 50 mg**	**All 30 mg**	**10 mg**	**Placebo**	**200/50 mg**	**50/50 mg**	**All 50 mg**	**All 30 mg**	**10 mg**	**Placebo**
Participants evaluable for AEs (n)	20	18	38	39	9	19	195	112	307	222	53	194
Number of adverse events	30	47	77	66	20	34	374	196	570	447	93	336
Participants with AEs (%)	75.0	83.3	78.9	69.2	66.7	78.9	69.7	74.1	71.3	71.6	69.8	68.6
Participants with serious AEs (%)	0	0	0	0	22.2	0	2.1	0	1.3	0.5	0	2.1
Participants with severe AEs (%)	0	0	0	0	0	0	2.1	1.8	2.0	4.5	3.8	2.6
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	0	5.6	2.6	0.0	11.1	0	3.1	0.9	2.3	1.8	1.9	2.6
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	5.0	11.1	7.9	5.1	22.2	10.5	9.2	9.8	9.4	7.2	5.7	3.1
Participants with treatment-related AEs (%)	30.0	44.4	36.8	33.3	55.6	31.6	33.3	34.8	33.9	35.1	26.4	32.0

Source: M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.1.1.age; PCPAA.14.3.1.2.1.2.age

PCPAA または PCPAA サブコホートでの注目すべき安全性事象の年齢別の発現割合，発現率，発現率の差，ハザード比およびイベント発現までの期間のデータは，以下の表または図に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.2.1.age	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Infections (Fixed Effects: Treatment, Study) by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.2.1.1.age	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Infections (Fixed Effects: Treatment, Study) by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.6.1.age	Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for Treatment-Emergent Serious Infections by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.6.2.age	Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for Treatment-Emergent Infections by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.4.age	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.4.1.age	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.6.4.age	Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.7.age	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.7.1.age	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.6.7.age	Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.8.age	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events of Interest by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.8.1.age	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events of Interest by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.6.8.age	Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.9.age	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ) by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.9.1.age	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ) by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.6.9.age	Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ) by Baseline Age

5.1.1.1.2. 青少年の第 48 週までの安全性：OYEP

曝露量および人口統計学的特性

OYEP の年齢別の曝露量については 1.7.4 項に概略を示した。

年齢別の有害事象

青少年および成人の有害事象の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は用量増加に伴い上昇した。発現率（95% CI）は，青少年では All 50 mg 群が 312.18（215.86，437.68），All 30 mg 群が 205.32（140.10，291.04），10 mg 群が 168.97（68.48，351.44）であった。成人では All 50 mg 群が 296.65（256.36，341.54），All 30 mg 群が 275.60（237.58，318.02），10 mg 群が 218.75（158.38，294.94）であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.1.1.age）。

青少年治験参加者での有害事象の発現割合：

- 青少年での治験薬と関連のある有害事象，重度の有害事象，投与中止に至った有害事象，および投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，いずれのリトレシチニブ群でも成人と同様であった（Table 87，M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.3.1.age1）。

- 青少年での重篤な有害事象の発現割合は，All 50 mg 群および All 30 mg 群では成人と同様であり，10 mg 群では成人よりも高かった。なお，10 mg 群の青少年治験参加者は非常に少なかった（9 例）。

All 50 mg 群：

- 成人と比較して青少年で発現割合の高い有害事象（10%以上，3 例以上かつ成人より割合が高い）は，インフルエンザ（青少年 13.2%，成人 2.7%），ざ瘡（青少年 13.2%，成人 5.8%）および腰痛（青少年 10.5%，成人 0%）であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.3.1.age1，OYEP.14.3.1.2.3.1.age2）。

年齢別の重篤な有害事象

All 50 mg 群，All 30 mg 群および 10 mg 群では，PCPAA で認められた重篤な有害事象とは別に，All 30 mg 群の青少年 1 例が虫垂炎を発現した（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.1.1.age，OYEP.14.3.1.5.1.age，OYEP.14.3.1.2.2.1.age）。

年齢別の注目すべき安全性事象

OYEP では，青少年で帯状疱疹，単純ヘルペス，結核，日和見感染，悪性腫瘍，MACE，VTE，および ATE と判定された事象はなかった。青少年では，聴覚関連事象と判定された事象はなかった。注目すべき安全性事象の発現割合および発現率を青少年と成人で比較したが，臨床的に重要な差はなかった。

- All 30 mg 群では，注目すべき有害事象の頭痛または浮動性めまい（回転性めまいや失神寸前の状態のいずれでもない）に該当すると判定された治験参加者は，青少年が 1 例（2.6%），成人が 3 例（1.4%）であった。（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.7.age）。

- All 30 mg 群では，注目すべき有害事象の錯感覚および異常感覚に該当すると判定された治験参加者は成人が 4 例（1.8%）で，青少年では認められなかった。

Table 87. OYEP—Proportion of Participants with TEAEs by Baseline Age

	12 to <18 years old			≥18 years old		
	All 50 mg	**All 30 mg**	**10 mg**	**All 50 mg**	**All 30 mg**	**10 mg**
Participants evaluable for AEs (n)	38	39	9	223	222	53
Number of adverse events	109	105	24	657	639	133
Participants with AEs (%)	81.6	74.4	66.7	83.9	81.5	75.5
Participants with serious AEs (%)	0.0	2.6	22.2	2.7	0.9	0.0
Participants with severe AEs (%)	0.0	5.1	0.0	3.1	5.9	3.8
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	2.6	0.0	11.1	3.1	3.6	1.9
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	13.2	10.3	22.2	14.3	12.6	5.7
Participants with treatment-related AEs (%)	42.1	38.5	55.6	44.4	41.4	35.8

Source: M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.1.1.age; OYEP.14.3.1.2.1.2.age

OYEP での注目すべき安全性事象の年齢別の発現割合，発現率，発現率の差，ハザード比およびイベント発現までの期間のデータは，以下の表または図に示した。

M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.2.1.age	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Infections (Fixed Effects: Treatment, Study) by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.3.1.age1	Proportion and Incidence Rates of TEAEs Occurring in ≥2 Adolescent Participants (Baseline Age 12-<18 years) in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.6.1.age	Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for Treatment-Emergent Serious Infections by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.4.age	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.6.4.age	Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.7.age	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.6.7.age	Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.8.age	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events of Interest by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.6.8.age	Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.9.age	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ) by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.6.9.age	Time-to-Event: Cumulative Hazard Function Plot for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest by Baseline Age

5.1.1.1.3. 青少年の長期的な安全性：AEP

All 50 mg 群の曝露量および人口統計学的特性

年齢の中央値は青少年が 15.0 歳，成人が 38.0 歳であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.1.2.1.age）。AEP の年齢別の曝露量は 1.7.4 項に概略を示した。

年齢別の有害事象

治験薬との因果関係を問わない有害事象，治験薬と関連のある有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象，投与中止に至った有害事象，および投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，成人と青少年で同様であった（Table 88）。

リトレシチニブ All 50 mg 群（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1.age）：

- 成人と比較して青少年で発現割合が高い有害事象（5%以上かつ成人より発現割合が 5%超高い）は，悪心（青少年 8.1%，成人 3.1%）およびざ瘡（青少年 17.4%，成人 7.0%）であった。
- 青少年と比較して成人で発現割合が高い有害事象（5%以上かつ青少年より発現割合が 5%超高い）はなかった。

年齢別の重篤な有害事象

- AEP では，All 50 mg 群の重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，青少年［1.73（0.54，4.23）］と成人［2.86（2.11，3.80）］で同様であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.1.age）。

年齢別の注目すべき安全性事象

AEP の青少年では，帯状疱疹，単純ヘルペス，日和見感染，MACE，悪性腫瘍，VTE，ATE および聴覚関連事象と判定された事象の報告はなかった。

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

All 50 mg 群：

- 重篤な感染症は，青少年の 2 例［1.2%，0.81（0.13，2.79）］（虫垂炎，COVID-19 肺炎および敗血症性ショック），成人の 10 例［0.7%，0.64（0.32，1.16）］で認められた（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.2.1.age）。
- All 50 mg 群で錯感覚および異常感覚に該当すると判定された治験参加者は，青少年が 1 例［0.6%，0.46（0.02，2.28）］，成人が 21 例［1.6%，1.40（0.90，2.08）］であった。また，頭痛と判定された治験参加者は，青少年が 1 例［0.6%，0.46（0.02, 2.28）］，成人が 12 例［0.9%，0.75（0.39，1.28）］であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.7.age）。

AEP での注目すべき安全性事象の年齢別の発現割合および発現率，ならびに神経関連事象と判定された事象一覧は，以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.2.1.age	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Infections by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.3.age	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Opportunistic Infections by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.4.age	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.6.age	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Thromboembolic Events by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.7.age	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.8.age	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events of Interest by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.9.age	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ) by Baseline Age
M5.3.5.3 SCS AEP.16.2.7.1.7.1	Listing of Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest

5.1.1.2. 成人（ベースライン時，50 歳以上）の安全性：AEP

年齢別の曝露および人口統計学的特性

All 50 mg 群に占める 50 歳以上の治験参加者は 298 例（19.6%），18 歳以上 50 歳未満の治験参加者は 1051 例（69.1%）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.1.2.1）。

年齢別の有害事象

50 歳以上の成人治験参加者における有害事象の発現割合（Table 88）：

- 治験薬との因果関係を問わない有害事象，重篤な有害事象，ならびに治験中止または投与中止に至った有害事象の発現割合は全成人集団と比較して高かった。
- 重度の有害事象の発現割合は，いずれのリトレシチニブ群でも 50 歳未満の成人と同様であった。
- 治験薬投与の一時中止に至った有害事象および治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，全成人集団と比較して低かった。

年齢別の重篤な有害事象

AEPのAll 50 mg群では，重篤な有害事象の発現割合および100人年あたりの発現率（95% CI）は，50歳以上の成人［4.7%，4.39（2.50，7.23）］に比べて，50歳未満の成人［3.0%，2.46（1.70，3.44）］で低かった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.1.5.1.age）。

年齢別の注目すべき安全性事象

注目すべき安全性事象の発現割合および発現率を 50 歳以上の成人と 50 歳未満の成人で比較したが，臨床的に重要な差はなかった。5.1.1.1.3 項に補足的な表を示した。

- All 50 mg 群の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，50 歳未満の成人で 0.4［0.30（0.09，0.75）］，50 歳以上の成人で 1.0［0.89（0.22，2.47）］であり，95% CI は重なっていた（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.4.age）。

- All 50 mg 群の血栓塞栓関連事象（肺塞栓症）の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，50 歳未満の成人で 0［0.00（0.00，0.25）］，50 歳以上の成人で 0.3［0.32（0.01，1.59）］であり，95% CI は重なっていた（M5.3.5.3 SCS AEP 14.3.1.5.6.age）。

5.1.1.3. 高齢者（ベースライン時，65 歳以上）の安全性：AEP

年齢別の曝露量および人口統計学的特性

AEP の年齢別の曝露量については 1.7.4 項に概略を示した。

65 歳以上の高齢治験参加者は例数が限られていることから，内因性要因の解析結果の解釈には限界があると考えられた。AEP のリトレシチニブ群では 33 例（2.0%），All 50 mg 群では 30 例（2.0%）が高齢の治験参加者であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.1.2.1）。以下の比較は，高齢の治験参加者の有害事象を全成人集団（18 歳以上）と比較しており，全成人集団には高齢の治験参加者も含まれている。

年齢別の有害事象（Table 88）

65 歳以上の高齢治験参加者における有害事象の発現割合：

- いずれのリトレシチニブ群でも，高齢治験参加者での治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の発現割合は成人（18 歳以上）と同様であった。
- 高齢治験参加者での重度の有害事象，重篤な有害事象および治験中止または投与中止に至った有害事象の発現割合は成人（18 歳以上）より高かった。
- 高齢治験参加者での投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は全成人集団と同様であった。

リトレシチニブ All 50 mg 群：

- 成人と比較して高齢者で発現割合が高い有害事象（10%以上かつ成人より割合が高い）は，尿路感染（高齢者 16.7%，成人 5.3%），リンパ球数減少（高齢者 10.0%，成人 1.3%）および関節痛（高齢者 13.3%，成人 3.4%）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1.age）。

年齢別の重篤な有害事象

65 歳以上の高齢治験参加者の重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，PCPAA と比較して AEP の All 50 mg 群で高かった［PCPAA が 0.00（0.00，81.83），AEP が 13.07（4.77，29.15）］。なお，成人では PCPAA と AEP の All 50 mg 群で同様であった［PCPAA が 3.04（0.96，7.35），AEP が 2.86（2.11，3.89）］（M5.3.5.3 SCS PCPAA. 14.3.1.1.1.age; AEP.14.3.1.1.1.age）。

リトレシチニブ All 50 mg 群：

- 重篤な有害事象は高齢治験参加者の 5 例（16.7%）で認められ，その内訳は COVID-19，熱傷，基底細胞癌，乳癌および大動脈瘤（各 1 例）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.2.1.age）。

年齢別の注目すべき安全性事象

AEP では，日和見感染，結核，MACE および ATE と判定された事象の報告はなかった。

注目すべき安全性事象の発現割合および発現率を高齢治験参加者と成人治験参加者で比較したが，臨床的に重要な差はなかった。5.1.1.1.3 項に補足的な表を示した。

- 重篤な感染症および帯状疱疹の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，成人よりも高齢者で高かった。重篤な感染症を発現した高齢者は 1 例［3.3%，2.11（0.10，11.52）］，帯状疱疹は 3 例［10.0%，8.23（2.09，22.41）］であった。一方，全成人集団での重篤な感染症の発現例は 10 例［0.7%，0.64（0.32，1.16）］，帯状疱疹は 21 例［1.6%，1.34（0.85，2.03）］であった。単純ヘルペスを発現した高齢治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.2.1.age）。リンパ球数減少が，高齢治験参加者の 3 例［10.0%，7.94（2.20，21.66）］，全成人集団の 17 例［1.3%，1.06（0.64，1.68）］に発現した。リンパ球減少症を発現した高齢治験参加者はいなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1.age）。

- All 50 mg 群では，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）と判定された高齢治験参加者が 1 例［3.3%，IR 2.58/100 PY（95% CI：0.13，12.79）］，非黒色腫皮膚癌（基底細胞癌）と判定された高齢者が 2 例［6.7%，IR 4.81/100 PY（95% CI：0.79，16.41）］認められた。扁平上皮癌を発現した高齢治験参加者はいなかった。悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く），非黒色腫皮膚癌および基底細胞癌の発現割合および発現率は，All 50 mg 群およびリトレシチニブ全用量群の成人よりも高齢者で高かった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.4.age，AEP.14.3.1.2.1.1.age）。

- 統合型運動機能の神経関連事象と判定された事象（中枢性ニューロパチーおよび末梢性ニューロパチーを除く）が All 50 mg 群の高齢治験参加者 3 例［10.0%，IR 7.63/100 PY（95% CI：1.92，21.16）］で認められた（坐骨神経痛 2 例および腓骨神経麻痺 1 例）（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.7.age，AEP.16.2.7.1.7.1.adj）。

- 感音性難聴が All 50 mg 群の高齢治験参加者 3 例（10.0%）で認められた（難聴，片耳難聴／感音性難聴および聴力低下が各 1 例）。聴覚関連事象と判定された事象（感音性難聴）の発現割合および 100 人年あたりの発現率は成人［1.1%，0.98（0.57，1.59）］よりも高齢者［10%，8.50（2.15, 23.14）］で高かった（Table 48，M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.8.age，AEP.16.2.7.1.7.2，AEP.16.2.7.1.7.2.adj）。

Table 88. AEP—Proportion of Participants with TEAEs by Baseline Age

	12 to <18 years old		≥18 years old		18 to <50 years old		≥50 years old		≥65 years old	
	All 50 mg	Any Ritlecitinib	All 50 mg	Any Ritlecitinib	All 50 mg	Any Ritlecitinib	All 50 mg	Any Ritlecitinib	All 50 mg	Any Ritlecitinib
Participants evaluable for AEs (n)	172	181	1349	1447	1051	1125	298	322	30	33
Number of adverse events	521	646	4035	4963	3099	3794	936	1169	117	132
Participants with AEs (%)	76.2	80.7	77.4	81.5	76.4	80.8	80.9	84.2	76.7	81.8
Participants with serious AEs (%)	2.3	3.9	3.4	3.5	3.0	3.0	4.7	5.0	16.7	15.2
Participants with severe AEs (%)	4.7	5.5	4.7	5.5	4.5	5.4	5.4	5.9	16.7	15.2
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	4.1	4.4	5.0	5.7	4.6	5.4	6.4	6.8	16.7	18.2
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	15.7	17.7	17.1	17.9	17.7	18.4	15.1	16.1	16.7	15.2
Participants with treatment-related AEs (%)	34.3	40.9	34.5	40.4	35.2	41.2	32.2	37.6	40.0	42.4

Source: M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.1.1.age; AEP.14.3.1.2.1.2.age

5.1.2. 性別

男女別の安全性の要約：全体として，男女ともにリトレシチニブは安全であり，忍容性は良好であった。女性では，上気道感染，尿路感染および頭痛の発現割合が高かった。注目すべき安全性事象に臨床的に重要な性差はなかった。

5.1.2.1. 男女別の第 24 週時までの安全性：PCPAA および PCPAAV

男女別の曝露量

PCPAA および PCPAAV の男女別の曝露量については 1.7.4 項に概略を示した。

男女別の有害事象

PCPAA および PCPAAV の男女別の有害事象の発現割合 M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.1.1.sex; PCPAAV.14.3.1.1.1.sex：

- 有害事象の発現割合は，PCPAAV の 10 mg 群を除き，いずれのリトレシチニブ群およびプラセボ群とも女性と比較して男性で低かった（Table 89）。
- 重度の有害事象，重篤な有害事象，治験薬と関連のある有害事象，治験または投与中止および投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，リトレシチニブ群とプラセボ群ともに，男性と女性で同様であった。

PCPAA での上気道感染の発現割合は，男性が All 50 mg 群（5.3%）でプラセボ群（9.6%）より低かったのに対し，女性は All 50 mg 群（10.3%）でプラセボ群（6.4%）よりも高かった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1.sex）。

また，PCPAAV では All 50 mg 群の一方の性で発現割合が 5%以上高かった事象として，尿路感染（All 50 mg 群：男性 0.4%，女性 5.4%，プラセボ群：男性 0%，女性 5.0%）が認められた。

PCPAAV での上気道感染の発現割合は，男性が All 50 mg 群（9.1%）でプラセボ群（10.1%）よりも低かったのに対し，女性は All 50 mg 群（8.9%）でプラセボ群（7.8%）よりも高かった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.1.sex）。

男女別の注目すべき安全性事象

PCPAA および PCPAAV では，結核，MACE，血栓塞栓関連事象および ATE は認められなかった。注目すべき安全性事象の発現割合および発現率について，臨床的に重要な性差はなかった。

男女別の体重および BMI

B7981015 試験のリトレシチニブ群およびプラセボ群では男女ともに，体重および BMI に臨床的に重要な変化は認められなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.5.3.sex）。

Table 89. PCPAA and PCPAAV—Proportion of TEAEs by Sex

	PCPAA						PCPAAV					
	200/50 mg	50/50 mg	All 50 mg	All 30 mg	10 mg	Placebo	200/50 mg	50/50 mg	All 50 mg	All 30 mg	10 mg	Placebo
Male												
Participants evaluable for AEs (n)	73	59	132	96	20	73	108	87	231	118	44	99
Number of adverse events	118	92	210	136	28	94	188	126	395	154	68	129
Participants with AEs (%)	58.9	66.1	62.1	64.6	60.0	54.8	66.7	66.7	66.7	62.7	75.0	56.6
Participants with serious AEs (%)	2.7	0	1.5	0	0	0	1.9	0	0.9	0	2.3	0
Participants with severe AEs (%)	1.4	3.4	2.3	4.2	0	0	1.9	3.4	2.2	3.4	2.3	1.0
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	2.7	3.4	3.0	1.0	5.0	0	2.8	4.6	3.5	1.7	11.4	1.0
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	5.5	6.8	6.1	6.3	0	5.5	6.5	6.9	6.1	6.8	4.5	6.1
Participants with treatment-related AEs (%)	24.7	39.0	31.1	25.0	30.0	30.1	30.6	35.6	32.0	25.4	29.5	30.3
Female												
Participants evaluable for AEs (n)	142	71	213	165	42	140	172	110	313	193	67	180
Number of adverse events	286	151	437	377	85	276	382	249	681	446	140	384
Participants with AEs (%)	76.1	83.1	78.4	75.2	73.8	77.1	78.5	85.5	79.9	73.6	74.6	79.4
Participants with serious AEs (%)	1.4	0	0.9	0.6	4.8	2.9	1.2	0.9	1.0	1.0	3.0	2.8
Participants with severe AEs (%)	2.1	0	1.4	3.6	4.8	3.6	2.3	3.6	2.6	3.6	3.0	3.3
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	2.8	0	1.9	1.8	2.4	3.6	2.9	2.7	3.5	2.1	3.0	3.9
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	10.6	12.7	11.3	7.3	11.9	2.9	9.3	11.8	10.2	7.3	9.0	4.4
Participants with treatment-related AEs (%)	37.3	33.8	36.2	40.6	31.0	32.9	40.7	32.7	36.7	40.4	35.8	32.2

Source: M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.1.1.sex; PCPAA.14.3.1.2.1.2.sex; PCPAAV.14.3.1.1.1.sex; PCPAAV.14.3.1.2.1.2.sex

PCPAA，PCPAA サブコホート，PCPAAV または PCPAAV サブコホートでの注目すべき安全性事象の男女別の発現割合，発現率，発現率の差およびハザード比のデータは以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.2.1.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Infections (Fixed Effects: Treatment, Study) by Sex
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.2.1.1.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Infections (Fixed Effects: Treatment, Study) by Sex
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.4.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies by Sex
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.4.1.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies by Sex
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.7.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest by Sex
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.7.1.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest by Sex
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.8.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events of Interest by Sex
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.8.1.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events of Interest by Sex
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.9.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ) by Sex
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.9.1.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ) by Sex
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.2.1.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Infections (Fixed Effects: Treatment, Study) by Sex
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.2.1.1.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Infections (Fixed Effects: Treatment, Study) by Sex
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.3.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Opportunistic Infections by Sex
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.4.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies by Sex
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.4.1.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies by Sex
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.7.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest by Sex
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.7.1.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest by Sex
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.8.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events of Interest by Sex
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.8.1.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events of Interest by Sex
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.9.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ) by Sex
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.9.1.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ) by Sex

5.1.2.2. 男女別の第 48 週時までの安全性：OYEP

男女別の曝露量

OYEP の男女別の曝露量については 1.7.4 項に概略を示した。

男女別の有害事象

有害事象を発現した OYEP の男女別の治験参加者の割合（Table 90）：

- 有害事象および治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも女性と比較して男性で低かった。
- 重篤な有害事象および重度の有害事象の発現割合は，All 50 mg 群および All 30 mg 群では男女で同様であったが，10 mg 群では女性と比較して男性で低かった。
- いずれのリトレシチニブ群も，治験または投与中止に至った有害事象の発現割合は男女で同様であり，投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は女性と比較して男性で低かった。

All 50 mg 群（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1.sex）：

- 一方の性で発現割合が 5%以上高い有害事象は，頭痛（男性 9.1%，女性 15.2%），尿路感染（男性 0.9%，女性 7.3%），および血中クレアチンホスホキナーゼ増加（男性 7.3%，女性 1.3%）であった。

男女別の重篤な有害事象

OYEP の All 50 mg 群（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.2.1.sex）：

- PCPAA の All 50 mg 群以外に，男性では重篤な有害事象は認められず，女性では PCPAA の All 50 mg 群以外に 2 例で認められた（乳癌，肺塞栓症）。

男女別の注目すべき安全性事象

OYEP では，結核，日和見感染，非黒色腫皮膚癌，基底細胞癌，扁平上皮癌，MACE，血栓塞栓関連事象および ATE と判定された事象はなかった。注目すべき安全性事象の発現割合および発現率に臨床的に重要な性差はなかった。

- All 50 mg 群の帯状疱疹の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，男性［0.9%，1.03（0.05，5.11）］と比較して女性［3.3%，3.76（1.37，8.33）］で高かった。All 30 mg 群および 10 mg 群の帯状疱疹の発現割合は男女で同様であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.2.1.sex）。
- All 50 mg 群の感音性難聴の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，男性［0%，0.00（0.00，3.07）］と比較して女性［2.0%，2.25（0.56，6.13）］で高かった。All 30 mg 群および 10 mg 群の感音性難聴の発現割合は男女で同様であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.8.sex）。

OYEP での注目すべき安全性事象の男女別の発現割合，発現率，発現率の差およびハザード比のデータは，以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.2.1.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Infections (Fixed Effects: Treatment, Study) by Sex
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.4.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies by Sex
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.7.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest by Sex
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.8.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events of Interest by Sex
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.9.sex	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ) by Sex

Table 90. OYEP—Proportion of TEAEs by Sex

	Male			Female		
	All 50 mg	**All 30 mg**	**10 mg**	**All 50 mg**	**All 30 mg**	**10 mg**
Participants evaluable for AEs (n)	110	96	20	151	165	42
Number of adverse events	293	203	42	473	541	115
Participants with AEs (%)	78.2	75.0	65.0	87.4	83.6	78.6
Participants with serious AEs (%)	1.8	0.0	0.0	2.6	1.8	4.8
Participants with severe AEs (%)	2.7	4.2	0.0	2.6	6.7	4.8
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	2.7	3.1	5.0	3.3	3.0	2.4
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	12.7	8.3	0.0	15.2	14.5	11.9
Participants with treatment-related AEs (%)	40.0	31.3	30.0	47.0	46.7	42.9

Source: M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.1.1.sex; OYEP.14.3.1.2.1.2.sex

5.1.2.3. 男女別の長期的な安全性：AEP

男女別の曝露量

AEP の男女別の曝露量については 1.7.4 項に概略を示した。いずれのリトレシチニブ群でも，女性（996 例，1298.6PY）が男性（632 例，786.0PY）より多かった。

男女別の有害事象

AEP の男女別の有害事象の発現割合：

- All 50 mg 群の治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，男性（それぞれ 72.9%，31.0%）と比較して女性（それぞれ 80.0%，36.7%）で高かった（Table 91）。
- 重篤な有害事象の発現割合は，男性（1.9%）に比べて女性（4.2%）で高かった。
- 重度の有害事象ならびに治験または投与の中止または一時中止に至った有害事象の発現割合は男女で同様であった。

All 50 mg 群（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1.sex）：

- 男性と比較して女性で 5%以上発現割合が高かった有害事象は，尿路感染（男性 0.3%，女性 7.8%）および頭痛（男性 8.4%，女性 15.1%）であった。

- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加は，女性と比較して男性で発現割合が高かった（男性 6.0%，女性 1.2%）。

- PCPAA と比較して，AEP の All 50 mg 群では重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現率（95% CI）が，男性では長期の治療により減少したが［PCPAA 3.35（0.56，11.19），AEP 1.57（0.82，2.75）］，女性では増加した［PCPAA 2.25（0.37，7.45），AEP 3.43（2.46，4.66）］。男女で 95% CI は重なっていた（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.1.1.sex, AEP.14.3.1.1.1.sex）。

男女別の注目すべき安全性事象

AEP では，注目すべき安全性事象の発現割合および発現率に臨床的に重要な性差はなかった。

- リトレシチニブ全用量群の神経関連事象について，頭痛と判定された事象の発現割合が，男性［2 例（0.3%）］に比べて女性［16 例（1.6%）］で高かった（1%超の差）。

Table 91. AEP—Proportion of TEAEs by Sex

	Male		Female	
	All 50 mg	**Any Ritlecitinib**	**All 50 mg**	**Any Ritlecitinib**
Participants evaluable for AEs (n)	583	632	938	996
Number of adverse events	1457	1750	3099	3859
Participants with AEs (%)	72.9	76.9	80.0	84.3
Participants with serious AEs (%)	1.9	1.9	4.2	4.5
Participants with severe AEs (%)	4.1	4.6	5.0	6.1
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	4.1	5.2	5.3	5.8
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	14.2	14.4	18.7	20.1
Participants with treatment-related AEs (%)	31.0	34.8	36.7	44.1

Source: M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.1.1.sex; AEP.14.3.1.2.1.2.sex

AEP での注目すべき安全性事象の男女別の発現割合および発現率のデータは，以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.2.1.sex	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Infections by Sex
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.3.sex	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Opportunistic Infections by Sex
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.4.sex	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies by Sex
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.6.sex	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Thromboembolic Events by Sex
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.7.sex	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest by Sex
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.8.sex	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events of Interest by Sex
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.9.sex	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ) by Sex

5.1.3. 人種および民族

人種および民族別の安全性の要約：全体として，人種および民族のいずれの部分集団でもリトレシチニブは安全であり，忍容性は良好であった。

- 安全性の各併合コホートでは，アジア人治験参加者で上気道感染，毛包炎および蕁麻疹の発現が他の人種または民族の部分集団と比較して多かった。白人治験参加者では頭痛と悪心の発現が多かった。
- 黒人およびその他の人種は治験参加者の例数が限られており，部分集団解析の結果の解釈には限界があると考えられた。
- 有害事象および投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，非ヒスパニック・ラテン系と比較してヒスパニック・ラテン系の治験参加者で高かった。

5.1.3.1. 人種

5.1.3.1.1. 人種別の第 24 週時までの安全性：PCPAA および PCPAAV

人種別の曝露量

PCPAA および PCPAAV の人種別の曝露量については 1.7.4 項に概略を示した。

PCPAA および PCPAAV の All 50 mg 群では，総曝露人年はアジア人と比較して白人で大きかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.4.1.1.race; PCPAAV.14.4.1.1.race）。黒人およびその他の人種は治験参加者の例数が少なかったことから，部分集団解析の結果の意味のある解釈は難しいことが考えられた（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.1.2.1）。したがって，本項では，白人集団およびアジア人集団の結果を要約した。

人種別の有害事象

PCPAA では，アジア人の有害事象の発現割合は，200/50 mg 群，All 50 mg 群および All 30 mg 群で白人より高く，10 mg 群では白人より低く，50/50 mg 群およびプラセボ群では白人と同様であった。PCPAAV の有害事象の発現割合は，リトレシチニブ群およびプラセボ群ともに，アジア人と白人で同様であった（Table 92）。

- PCPAA および PCPAAV での重篤な有害事象の発現割合は，いずれのリトレシチニブ群およびプラセボ群とも白人とアジア人で同様であった。
- PCPAA では，重度の有害事象の発現割合は，200/50 mg 群，50/50 mg 群，All 50 mg 群および All 30 mg でアジア人と比較して白人で高く，10 mg 群およびプラセボ群ではアジア人と比較して白人で低かった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.1.1.race）。
- PCPAAV では，重度の有害事象の発現割合は，200/50 mg 群，50/50 mg 群，All 50 mg 群，All 30 mg およびプラセボ群でアジア人と比較して白人で高く，10 mg 群では重度の有害事象の発現割合は白人と比較してアジア人で高かった。
- PCPAA および PCPAAV での治験または投与中止に至った有害事象の発現割合は，両併合コホートの All 30 mg 群および PCPAAV の 10 mg 群を除き，リトレシチニブ群およびプラセボ群で白人と比較してアジア人で高かった。All 30 mg 群では，治験または投与中止に至った有害事象の発現割合は，アジア人と比較して白人で高かった。

- 治験薬と関連のある有害事象の発現割合は，いずれのリトレシチニブ群およびプラセボ群とも白人と比較してアジア人で高かった。

- 投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，10 mg 群を除くリトレシチニブ群およびプラセボ群でアジア人と比較して白人で高かった。10 mg 群では，投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，白人と比較してアジア人で高かった。

PCPAA で認められた有害事象のうち，All 50 mg 群の白人とアジア人で発現割合に 5%以上の差があった事象は，以下の事象であった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1.race）。

- 上気道感染（All 50 mg 群：白人 6.8%，アジア人 15.9%，プラセボ群：白人 7.2%，アジア人 9.1%），

- 毛包炎（All 50 mg 群：白人 2.6%，アジア人 12.2%，プラセボ群：白人 2.4%，アジア人 0%）

- 蕁麻疹（All 50 mg 群：白人 2.1%，アジア人 12.2%，プラセボ群：白人 0.6%，アジア人 6.1%）であった。

PCPAA で認められた有害事象とは別に，PCPAAV では，All 50 mg 群の頭痛の発現割合がアジア人と比べて白人で 5%以上高かった（All 50 mg 群：白人 10.5%，アジア人 4.6%，プラセボ群：白人 8.8%，アジア人 5.6%）。アジア人の頭痛の発現割合は All 50 mg 群とプラセボ群で同様であった（M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.2.1.1.race）。

人種別の注目すべき安全性事象

PCPAA または PCPAAV では，結核，MACE，血栓塞栓関連事象および ATE と判定された事象はなかった。注目すべき安全性事象の発現割合および発現率に人種間で臨床的に重要な差はなかった（2.1.5.8 項，M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.5，PCPAA.14.3.1.5.6，PCPAAV.14.3.1.5.5，PCPAAV.14.3.1.5.6，PCPAA.14.3.1.5.2.1.race，PCPAAV.14.3.1.5.2.1.race）。

- PCPAAV の All 50 mg 群では，単純ヘルペスの発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）が白人［1.4%，2.35（0.87，5.57）］と比較してアジア人［2.3%，5.26（1.32，14.71）］で高かった。

Table 92. PCPAA and PCPAAV—Proportion of TEAEs by Race (White, Asian)

	PCPAA						PCPAAV					
	200/50 mg	**50/50 mg**	**All 50 mg**	**All 30 mg**	**10 mg**	**Placebo**	**200/50 mg**	**50/50 mg**	**All 50 mg**	**All 30 mg**	**10 mg**	**Placebo**
White												
Participants evaluable for AEs (n)	155	79	234	181	41	167	199	124	370	220	74	205
Number of adverse events	288	148	436	358	73	292	421	237	746	428	128	377
Participants with AEs (%)	67.7	74.7	70.1	69.6	70.7	70.1	73.4	76.6	73.8	68.2	74.3	71.2
Participants with serious AEs (%)	1.9	0	1.3	0.6	2.4	1.8	1.5	0.8	1.1	0.9	1.4	2.0
Participants with severe AEs (%)	2.6	2.5	2.6	5.5	2.4	1.8	3.0	4.8	3.2	5.0	1.4	2.4
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	1.9	0	1.3	1.7	0	1.8	2.5	1.6	3.0	2.3	4.1	2.9
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	8.4	11.4	9.4	8.8	7.3	4.2	8.0	8.9	8.1	8.6	6.8	5.9
Participants with treatment-related AEs (%)	29.0	29.1	29.1	33.1	19.5	29.9	35.2	29.8	33.0	34.1	27.0	29.3
Asian												
Participants evaluable for AEs (n)	39	43	82	62	17	33	54	60	131	67	28	54
Number of adverse events	86	74	160	112	24	57	110	96	238	116	49	104
Participants with AEs (%)	82.1	76.7	79.3	79.0	64.7	69.7	79.6	76.7	75.6	77.6	71.4	74.1
Participants with serious AEs (%)	2.6	0	1.2	0	0	3.0	1.9	0	0.8	0	0	1.9
Participants with severe AEs (%)	0	0	0	0	5.9	3.0	0	0	0	0	3.6	1.9
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	5.1	4.7	4.9	1.6	5.9	6.1	3.7	6.7	4.6	1.5	3.6	3.7
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	2.6	7.0	4.9	1.6	11.8	0	3.7	8.3	6.1	1.5	10.7	1.9
Participants with treatment-related AEs (%)	56.4	48.8	52.4	46.8	47.1	42.4	46.3	40.0	39.7	43.3	35.7	40.7

Source: M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.1.1.race; PCPAA.14.3.1.2.1.2.race; PCPAAV.14.3.1.1.1.race; PCPAAV.14.3.1.2.1.2.race

PCPAA，PCPAA サブコホート，PCPAAV または PCPAAV サブコホートでの注目すべき安全性事象の人種別の発現割合，発現率，発現率の差およびハザード比のデータは，以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.2.1.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Infections (Fixed Effects: Treatment, Study) by Race
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.2.1.1.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Infections (Fixed Effects: Treatment, Study) by Race
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.4.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies by Race
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.4.1.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies by Race
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.7.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest by Race
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.7.1.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest by Race
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.8.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events of Interest by Race
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.8.1.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events of Interest by Race
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.9.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ) by Race
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.5.9.1.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ) by Race
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.2.1.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Infections (Fixed Effects: Treatment, Study) by Race
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.2.1.1.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Infections (Fixed Effects: Treatment, Study) by Race
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.3.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment- Emergent Adjudicated Opportunistic Infections by Race
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.4.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies by Race
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.4.1.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies by Race
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.7.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest by Race
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.7.1.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest by Race
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.8.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events of Interest by Race

M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.8.1.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events of Interest by Race
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.9.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ) by Race
M5.3.5.3 SCS PCPAAV.14.3.1.5.9.1.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ) by Race

5.1.3.1.2. 人種別の第 48 週時までの安全性：OYEP

人種別の曝露量

OYEP の人種別の曝露量については 1.7.4 項に概略を示した。

人種別の有害事象

OYEP の人種別の有害事象の発現割合：

- 有害事象の発現割合は，いずれのリトレシチニブ群も白人とアジア人で同様であった（Table 93）。
- 重篤な有害事象（30 mg 群を除く），重度の有害事象（10 mg 群を除く）および投与の一時中止に至った有害事象（10 mg 群を除く）の発現割合は，いずれのリトレシチニブ群もアジア人と比較して白人で高かった。
- 治験薬と関連のある有害事象，および治験または投与中止に至った有害事象の発現割合は，いずれのリトレシチニブ群もアジア人と比較して白人で低かった。

All 50 mg 群（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1.race）：

- 白人とアジア人の発現割合に 5%以上の差があった有害事象は，悪心（白人 6.5%，アジア人 1.3%），上気道感染（白人 7.6%，アジア人 21.1%），毛包炎（白人 2.9%，アジア人 18.4%）および蕁麻疹（白人 2.9%，アジア人 13.2%）であった。

人種別の重篤な有害事象

PCPAA の All 50 mg 群で認められた重篤な有害事象以外に，OYEP の All 50 mg 群では白人治験参加者 2 例で重篤な乳癌および肺塞栓症が発現した。一方，アジア人で発現した重篤な有害事象は PCPAA で認められた事象のみであった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.2.1.race）。

人種別の注目すべき安全性事象

OYEP では，結核，日和見感染，非黒色腫皮膚癌，基底細胞癌，扁平上皮癌，MACE，血栓塞栓関連事象および ATE と判定された事象はなかった。注目すべき安全性事象の発現割合に人種間で臨床的に重要な差はなかった。

- 重篤な感染症はアジア人では認められなかったが，白人では All 50 mg 群の 2 例および All 30 mg 群の 2 例で重篤な感染症で認められた（10 mg 群は 0 例）（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.2.1.race）。

Table 93. OYEP—Proportion of TEAEs (All Causality) by Race (White, Asian)

	White			Asian		
	All 50 mg	**All 30 mg**	**10 mg**	**All 50 mg**	**All 30 mg**	**10 mg**
Participants evaluable for AEs (n)	170	181	41	76	62	17
Number of adverse events	476	526	111	237	167	27
Participants with AEs (%)	81.8	80.1	75.6	88.2	83.9	70.6
Participants with serious AEs (%)	2.9	1.1	2.4	1.3	1.6	0.0
Participants with severe AEs (%)	3.5	8.3	2.4	1.3	0.0	5.9
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	2.4	2.8	0.0	5.3	4.8	5.9
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	15.3	14.4	7.3	11.8	4.8	11.8
Participants with treatment-related AEs (%)	35.9	39.2	29.3	65.8	53.2	52.9

Source: M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.1.1.race; OYEP.14.3.1.2.1.2.race

OYEP での注目すべき安全性事象の人種別の発現割合，発現率，発現率の差およびハザード比のデータは，以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.2.1.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Infections (Fixed Effects: Treatment, Study) by Race
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.4.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies by Race
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.7.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest by Race
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.8.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events of Interest by Race
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.5.9.race	Proportion, Incidence Rates, Incidence Rate Difference and Hazard Ratios for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ) by Race

5.1.3.1.3. 人種別の長期的な安全性：AEP

人種別の曝露量

AEP の人種別の曝露量については 1.7.4 項に概略を示した。

人種別の有害事象

All 50 mg 群と，リトレシチニブ全用量群の人種別の有害事象の発現割合（Table 94）：

- 有害事象および重度の有害事象の発現割合は，All 50 mg 群とリトレシチニブ全用量群の白人とアジア人で同様であった。
- 重篤な有害事象および投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，アジア人より白人で高かった。
- 治験中止または投与中止に至った有害事象の発現割合は，アジア人より白人で低かった。

All 50 mg 群の白人とアジア人で発現割合に 5%以上の差が認められた有害事象は，蕁麻疹（白人 3.3%，アジア人 10.5%）および SARS-CoV-2 検査陽性（白人 11.0%，アジア人 2.9%）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1.race）。

人種別の重篤な有害事象

All 50 mg 群：

- All 50 mg 群の白人治験参加者 2 例以上で認められた重篤な有害事象は，虫垂炎（4 例），COVID-19（2 例），乳癌／乳腺浸潤性小葉癌（2 例／1 例），自然流産（2 例）および急性呼吸不全（2 例）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.2.1.race）。All 50 mg 群のアジア人治験参加者 2 例以上で認められた重篤な有害事象（基本語）はなかった。

人種別の注目すべき安全性事象

All 50 mg 群：

AEP では MACE と判定された事象が 3 例（0.2%；致死性の MACE が白人の 1 例，非致死性の MACE が白人およびその他の人種の各 1 例）に認められた。注目すべき安全性事象の発現割合および発現率について，白人とアジア人の人種間で臨床的に重要な差はなかった（Table 38, M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.2.1.race，AEP.14.3.1.5.5.race）。

- 重篤な感染症はアジア人治験参加者の 1 例（0.3%）および白人治験参加者の 10 例（0.9%）で認められた。
- All 50 mg 群の帯状疱疹の発現割合および 100 人年あたりの発現率（95% CI）は，アジア人［7 例（2.0%），1.61（0.69，3.21）］および白人［14 例（1.3%），1.12（0.63，1.85）］で同様であった。

Table 94. AEP—Proportion of TEAEs (All Causality) by Race (White, Asian)

	White		Asian	
	All 50 mg	**Any Ritlecitinib**	**All 50 mg**	**Any Ritlecitinib**
Participants evaluable for AEs	1061	1133	344	366
Number of adverse events	3259	4002	996	1205
Participants with AEs (%)	76.6	80.6	81.7	85.5
Participants with serious AEs (%)	3.7	3.8	2.0	2.2
Participants with severe AEs (%)	5.1	6.3	3.2	3.3
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	3.9	4.5	6.4	7.1
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	17.4	18.4	15.1	15.3
Participants with treatment-related AEs (%)	32.6	38.3	42.2	48.9

Source: M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.1.1.race; AEP.14.3.1.2.1.2.race

AEP での注目すべき安全性事象の人種別の発現割合および発現率は，以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.2.1.race	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Infections by Race
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.3.race	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Opportunistic Infections by Race
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.4.race	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies by Race
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.6.race	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Thromboembolic Events by Race
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.7.race	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest by Race
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.8.race	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events of Interest by Race
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.9.race	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ) by Race

5.1.3.2. 民族

民族別の曝露

AEP の All 50 mg 群の民族構成はヒスパニック・ラテン系が 189 例（12.4%），非ヒスパニック・ラテン系が 1313 例（86.3%）であり，民族の情報がない治験参加者が 19 例（1.2%）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.1.2.1）。

民族別の有害事象

AEP の All 50 mg 群の民族別の有害事象の発現割合（Table 95 および M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1.ethnic）：

- 有害事象および投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，非ヒスパニック・ラテン系と比較してヒスパニック・ラテン系で高かった。
- 重篤な有害事象，重度の有害事象，ならびに治験中止または投与中止に至った有害事象の発現割合は，ヒスパニック・ラテン系と非ヒスパニック・ラテン系で同様であった。

Table 95. AEP—Proportion of Participants with TEAEs in by Ethnicity

	Hispanic or Latino		Not Hispanic or Latino	
	All 50 mg	Any Ritlecitinib	All 50 mg	Any Ritlecitinib
Participants evaluable for AEs (n)	189	206	1313	1403
Number of adverse events	716	871	3804	4700
Participants with AEs (%)	85.7	86.4	76.2	80.9
Participants with SAEs (%)	3.7	3.9	3.2	3.4
Participants with severe AEs (%)	4.8	8.3	4.7	5.2
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	6.3	6.3	4.6	5.5
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	22.2	23.8	16.2	17.0

Source: M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.1.1.ethnic

5.1.4. ベースライン時の BMI および体重

ベースライン時の BMI および体重別の安全性の要約：全体として，いずれの BMI 部分集団でもリトレシチニブは安全であり，ベースライン時の体重に関わらず忍容性が良好であった。

- BMI または体重に特有のリスクは特定されなかった。

5.1.4.1. BMI

BMI 別の曝露

AEP の All 50 mg 群の BMI 部分集団の構成は，25 kg/m^2 未満が 819 例（53.8%），25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満が 447 例（29.4%），30 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 未満が 231 例（15.2%），40 kg/m^2 以上が 24 例（1.6%）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.1.2.1）。

BMI 別の有害事象

AEP の All 50 mg 群で有害事象，重度の有害事象，治験または投与中止に至った有害事象，および投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，いずれの BMI 区分でも同様であった（Table 96）。

Table 96. AEP—Proportion of Participants with TEAEs by Baseline BMI

	<25 kg/m^2		**≥25 to <30 kg/m^2**		**≥30 to <40 kg/m^2**	
	All 50 mg	**Any Ritlecitinib**	**All 50 mg**	**Any Ritlecitinib**	**All 50 mg**	**Any Ritlecitinib**
Participants evaluable for AEs (n)	819	865	447	482	231	253
Number of adverse events	2386	2805	1385	1794	702	892
Participants with AEs (%)	76.6	80.3	78.1	83.4	77.5	80.6
Participants with SAEs (%)	2.6	2.8	4.0	4.1	4.3	4.7
Participants with severe AEs (%)	4.2	4.6	5.4	6.4	5.6	7.1
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	3.7	4.2	5.6	6.4	7.4	8.3
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	16.8	17.7	16.8	17.4	19.0	20.6

Source: M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.1.1.bmi

5.1.4.2. 体重

体重別の曝露

AEP の All 50 mg 群のベースライン時の体重の中央値は 69.4 kg であった。体重が中央値未満の治験参加者は 769 例（50.6%），中央値以上の治験参加者は 752 例（49.4%）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.1.2.1）。

体重別の有害事象

AEP の All 50 mg 群（Table 97）：

- 有害事象，重篤な有害事象，および投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，いずれのベースライン時の体重区分でも同様であった。

- 重度の有害事象，治験または投与中止に至った有害事象の発現割合は，ベースライン時の体重が中央値未満の治験参加者に比べ，中央値以上の治験参加者で高かった。

Table 97. AEP—Proportion of Participants with TEAEs by Baseline Body Weight

	<median		≥median	
	All 50 mg	Any Ritlecitinib	All 50 mg	Any Ritlecitinib
Participants evaluable for AEs (n)	769	811	752	816
Number of adverse events	2398	2901	2158	2707
Participants with AEs (%)	78.0	82.2	76.5	80.6
Participants with SAEs (%)	3.1	3.5	3.5	3.6
Participants with severe AEs (%)	3.5	4.3	5.9	6.7
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	3.8	4.3	6.0	6.9
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	17.7	18.7	16.2	16.9

Source: M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.1.1.wt

5.1.5. ベースライン時の AA 重症度

ベースライン時の AA 重症度別の安全性の要約：全体として，非 AT/AU の治験参加者および AT/AU の治験参加者でリトレシチニブは安全であり，忍容性は良好であった。

- ベースライン時に非 AT/AU の治験参加者では，頭痛の発現が多かった。

5.1.5.1. ベースライン時の AA 重症度別の第 24 週時までの安全性：PCPAA

ベースライン時の AA 重症度別の曝露

All 50 mg 群でベースライン時の AA 重症度別の有害事象評価対象の治験参加者は，AT/AU が 149 例（43.2%），非 AT/AU が 196 例（56.8%）であった（Table 18）。

ベースライン時の AA 重症度別の有害事象

有害事象，重度の有害事象，重篤な有害事象，治験または投与中止に至った有害事象，および投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，リトレシチニブ群およびプラセボ群ともに，いずれの AA 重症度区分でも同様であった（Table 98）。

All 50 mg 群の有害事象のうち，AA 重症度間で発現割合に 5%以上の差が認められた有害事象はなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1.aasev）。

Table 98. PCPAA—Proportion of Participants with TEAEs by Severity of AA at Baseline

	AT/AU						Non-AT/AU					
	200/50 mg	**50/50 mg**	**All 50 mg**	**All 30 mg**	**10 mg**	**Placebo**	**200/50 mg**	**50/50 mg**	**All 50 mg**	**All 30 mg**	**10 mg**	**Placebo**
Participants evaluable for AEs (n)	89	60	149	121	29	92	126	70	196	140	33	121
Number of adverse events	153	109	262	243	46	165	251	134	385	270	67	205
Participants with AEs (%)	65.2	78.3	70.5	71.9	62.1	69.6	73.8	72.9	73.5	70.7	75.8	69.4
Participants with serious AEs (%)	3.4	0	2.0	0	0	2.2	0.8	0	0.5	0.7	6.1	1.7
Participants with severe AEs (%)	3.4	3.3	3.4	3.3	3.4	2.2	0.8	0	0.5	4.3	3.0	2.5
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	3.4	1.7	2.7	2.5	3.4	3.3	2.4	1.4	2.0	0.7	3.0	1.7
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	4.5	11.7	7.4	7.4	6.9	4.3	11.9	8.6	10.7	6.4	9.1	3.3

Source: M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.1.1.aasev

5.1.5.2. ベースライン時の AA 重症度別の第 48 週時までの安全性：OYEP

ベースライン時の AA 重症度別の曝露

All 50 mg 群でベースライン時の AA 重症度別の有害事象評価対象の治験参加者は，AT/AU が 120 例（46.0%），非 AT/AU が 141 例（54.0%）であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.1.2.2）。

ベースライン時の AA 重症度別の有害事象

有害事象，重度の有害事象，重篤な有害事象，治験または投与中止に至った有害事象，および投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，いずれの AA 重症度区分でも同様であった（Table 99）。

All 50 mg 群の有害事象のうち，AA 重症度間で発現頻度に 5%以上の差が認められた事象は頭痛であった［AT/AU が 9 例（7.5%），非 AT/AU が 24 例（17.0%）］（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1.aasev）。

Table 99. OYEP—Proportion of Participants with TEAEs by Severity of AA at Baseline

	AT/AU			Non-AT/AU		
	All 50 mg	All 30 mg	10 mg	All 50 mg	All 30 mg	10 mg
Participants evaluable for AEs	120	121	29	141	140	33
Number of adverse events	319	333	60	447	411	97
Participants with AEs (%)	81.7	82.6	72.4	85.1	78.6	75.8
Participants with serious AEs (%)	4.2	0.0	0.0	0.7	2.1	6.1
Participants with severe AEs (%)	4.2	4.1	3.4	1.4	7.1	3.0
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	5.0	2.5	3.4	1.4	3.6	3.0
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	15.0	11.6	6.9	13.5	12.9	9.1

Source: M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.1.1.aasev

5.1.5.3. ベースライン時の AA 重症度別の長期的な安全性：AEP

ベースライン時の AA 重症度別の曝露

All 50 mg 群でベースライン時の AA 重症度別の有害事象評価対象の治験参加者は，AT/AU が 502 例（33.0%），非 AT/AU が 724 例（47.6%）であり，295 例（19.4%）は AA の重症度の報告が得られなかった（All 50 mg 群には B7981019 試験の尋常性白斑患者が含まれた）（M5.3.5.3 SCS AEP.14.1.2.2）。

ベースライン時の AA 重症度別の有害事象

有害事象，重度の有害事象，重篤な有害事象，治験または投与中止に至った有害事象および投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，All 50 mg 群およびリトレシチニブ全用量群ともに，いずれの AA 重症度区分でも同様であった（Table 100）。

All 50 mg 群の有害事象のうち，AA 重症度間で発現頻度に 5%以上の差が認められた事象はなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1.aasev）。

Table 100. AEP—Proportion of Participants with TEAEs by Severity of AA at Baseline

	AT/AU		Non-AT/AU	
	All 50 mg	**Any Ritlecitinib**	**All 50 mg**	**Any Ritlecitinib**
Participants evaluable for AEs	502	533	724	759
Number of adverse events	1506	1884	2362	2855
Participants with AEs (%)	76.9	82.6	77.9	81.4
Participants with serious AEs (%)	3.6	3.4	4.1	4.6
Participants with severe AEs (%)	4.8	5.6	4.8	6.1
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	4.8	5.3	4.7	5.3
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	19.3	20.3	18.9	20.0

Source: M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.1.1.aasev

ベースライン時の AA 重症度別の注目すべき安全性事象

AEP では MACE および ATE は認められなかった。注目すべき安全性事象の発現割合および発現率について，AA 重症度間で臨床的に重要な差はなかった。

AEP での注目すべき安全性事象の AA 重症度別の発現割合および発現率は，以下の表に示した。

M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.2.1.aasev	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Infections by AA Disease Severity
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.3.aasev	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Opportunistic Infections by AA Disease Severity
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.4.aasev	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Malignancies by AA Disease Severity
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.6.aasev	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Thromboembolic Events by AA Disease Severity
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.7.aasev	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Neurological Events of Interest by AA Disease Severity
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.8.race	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Adjudicated Audiological Events of Interest by Race
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.5.9.race	Proportion and Incidence Rates for Treatment-Emergent Dermatological Events of Interest (CMQ) by Race

5.1.6. AA の初回診断からの期間

AA の初回診断からの期間による安全性の要約：全体として，AA の初回診断からの期間に関わらず，リトレシチニブは安全で，忍容性は良好であった。

- All 50mg 群では，AA の初回診断からの期間が中央値以上の治験参加者で，上咽頭炎および毛包炎の発現が多かった。

5.1.6.1. AA の初回診断からの期間別の第 24 週時までの安全性：PCPAA

AA の初回診断からの期間別の曝露

All 50 mg 群の AA の初回診断からの期間（年）別の有害事象評価対象の治験参加者は，中央値（6.9 年）未満が 172 例（49.9%），中央値（6.9 年）以上が 172 例（49.9%）であった（Table 18）。

AA の初回診断からの期間別にみた有害事象

- 罹病期間が中央値未満の集団の有害事象の発現割合は，罹病期間が中央値以上の集団に比べ，200/50 mg 群，All 50 mg 群，10 mg 群およびプラセボ群で低く，50/50 mg 群で高く，All 30 mg 群で同様であった（Table 101）。

- 10 mg 群の治験または投与中止に至った有害事象を除き，いずれの投与群でも治験または投与中止に至った有害事象，および投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，罹病期間が中央値以上の集団と比較して中央値未満の集団で低かった。

- 重篤な有害事象の発現割合は，すべての投与群で，罹病期間が中央値未満の集団と中央値以上の集団で同様であった。

All 50 mg 群の有害事象のうち，罹病期間が中央値未満の集団と中央値以上の集団で発現割合に5%以上の差が認められた事象はなかった（M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1.aadur）。

Table 101. PCPAA—Proportion of Participants with TEAEs by Duration of AA at Baseline

	<median duration						≥median duration					
	200/50 mg	**50/50 mg**	**All 50 mg**	**All 30 mg**	**10 mg**	**Placebo**	**200/50 mg**	**50/50 mg**	**All 50 mg**	**All 30 mg**	**10 mg**	**Placebo**
Participants evaluable for AEs (n)	105	67	172	133	29	105	109	63	172	128	33	108
Number of adverse events	183	129	312	256	50	175	221	114	335	257	63	195
Participants with AEs (%)	61.0	79.1	68.0	72.2	65.5	64.8	79.8	71.4	76.7	70.3	72.7	74.1
Participants with SAEs (%)	1.9	0	1.2	0.8	0	1.9	1.8	0	1.2	0	6.1	1.9
Participants with severe AEs (%)	1.0	1.5	1.2	5.3	0	1.9	2.8	1.6	2.3	2.3	6.1	2.8
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	1.9	1.5	1.7	0.8	3.4	1.9	3.7	1.6	2.9	2.3	3.0	2.8
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	5.7	9.0	7.0	6.0	3.4	2.9	11.9	11.1	11.6	7.8	12.1	4.6

Source: M 5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.1.1.aadur

5.1.6.2. AA の初回診断からの期間別の第 48 週時までの安全性：OYEP

AA の初回診断からの期間別の曝露

All 50 mg 群の AA 罹病期間（年）の構成は，中央値未満が 133 例（51.0%），中央値以上が 128 例（49.0%）であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.1.2.2）。

AA の初回診断からの期間別にみた有害事象

AA の初回診断からの期間別の有害事象の発現割合（Table 102）：

- 有害事象，重度の有害事象，重篤な有害事象，および治験または投与中止に至った有害事象の発現割合は，いずれのリトレシチニブ群でも罹病期間が中央値未満の集団と中央値以上の集団で同様であった。
- 投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，罹病期間が中央値以上の集団と比較して中央値未満の集団で低かった。

基本語で集計した All 50 mg 群の有害事象のうち，罹病期間が中央値未満の集団と中央値以上の集団で発現割合に 5%以上の差があった事象は，上咽頭炎（中央値未満 10.5%，中央値以上 18.0%）および毛包炎（中央値未満 4.5%，中央値以上 10.2%）であった（M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1.aadur）。

Table 102. OYEP—Proportion of Participants with TEAEs by Duration of AA at Baseline

	<median duration			≥median duration		
	All 50 mg	All 30 mg	10 mg	All 50 mg	All 30 mg	10 mg
Participants evaluable for AEs (n)	133	131	28	128	130	34
Number of adverse events	383	357	70	383	387	87
Participants with AEs (%)	82.7	79.4	71.4	84.4	81.5	76.5
Participants with SAEs (%)	3.0	1.5	0.0	1.6	0.8	5.9
Participants with severe AEs (%)	1.5	6.1	0.0	3.9	5.4	5.9
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	3.0	3.1	3.6	3.1	3.1	2.9
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	12.8	9.2	0.0	15.6	15.4	14.7

Source: M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.1.1.aadur

5.1.6.3. AA の初回診断からの期間別の長期的な安全性：AEP

AA の初回診断からの期間別の曝露

All 50 mg 群の有害事象評価対象例における AA 罹病期間（年）の内訳は，中央値未満が 620 例（40.8%），中央値以上が 605 例（39.8%）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.1.2.2）。なお，AA

の初回診断からの期間別の解析では，AEP のうち，AA の診断を受けた治験参加者のみを対象とし，尋常性白斑の診断を受けた治験参加者（B7981019 試験）は含まれていない。

AA の初回診断からの期間別にみた有害事象

- All 50 mg 群の，有害事象，重度の有害事象，治験または投与中止に至った有害事象，および投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，罹病期間が中央値未満の集団と中央値以上の集団で同様であった（Table 103）。

- All 50 mg 群の有害事象のうち，罹病期間別の集団間で発現頻度に 5%以上の差が認められた事象はなかった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1.aadur）。

Table 103. AEP—Proportion of Participants with TEAEs by Duration of AA at Baseline

	<median duration		≥median duration	
	All 50 mg	Any Ritlecitinib	All 50 mg	Any Ritlecitinib
Participants evaluable for AEs (n)	620	645	605	646
Number of adverse events	1892	2292	1976	2447
Participants with AEs (%)	76.8	81.6	78.3	82.4
Participants with SAEs (%)	5.2	5.3	2.6	2.9
Participants with severe AEs (%)	5.6	6.5	4.0	5.3
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	5.3	5.9	4.1	4.6
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	19.2	19.5	19.0	20.7

Source: M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.1.1.aadur

5.2. 外因性要因

本項では，外因性要因である AA に対する前治療歴の有無，参加地域（北米，欧州，アジア，その他）および喫煙習慣の有無別に安全性データを要約した。有害事象，重篤な有害事象，および注目すべき有害事象について外因性要因解析を行った。

5.2.1. AA に対する前治療歴

AA に対する前治療歴の有無別に解析した安全性の要約：全体として，前治療歴の有無に関わらず，リトレシチニブは安全であり，忍容性は良好であった。

PCPAA，OYEP および AEP での有害事象の AA に対する前治療歴の有無別の発現割合および発現率のデータは，以下に示す表に含めた。

M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.1.1.priortrt	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Prior AA Treatment
M5.3.5.3 SCS PCPAA.14.3.1.2.1.1.priortrt	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term by Prior AA Treatment
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.1.1.priortrt	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Prior AA Treatment
M5.3.5.3 SCS OYEP.14.3.1.2.1.1.priortrt	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term by Prior AA Treatment
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.1.1.priortrt	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Prior AA Treatment
M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1.priortrt	Proportion and Incidence Rates of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by System Organ Class and Preferred Term by Prior AA Treatment

5.2.2. 参加地域

地域別に解析した安全性の要約：全体として，いずれの地域でもリトレシチニブは安全であり，忍容性は良好であった。

- アジアから参加した治験参加者では，他の地域の治験参加者に比べ，毛包炎，蕁麻疹および帯状疱疹の発現が多かった。

地域別の曝露量

AEP の All 50 mg 群の有害事象評価対象例における地域別の曝露人年は，北米が 760 例（852.4 人年），欧州が 337 例（374.5 人年），アジアが 233 例（228.9 人年），その他地域が 191 例（247.5 人年）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.4.1.1.region）。

地域別の有害事象

AEP の All 50 mg 群での有害事象の発現割合（Table 104）：

- 有害事象および治験中止または投与中止に至った有害事象の発現割合は，北米と欧州では同様であり，アジアおよびその他の地域では北米と欧州より高かった。重度の有害事象の発現割合は，北米と欧州と比べてアジアで低く，その他の地域では北米と欧州より高かった。
- 投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，北米，欧州およびアジアと比較してその他の地域で高かった。

アジア以外の地域と比較してアジアで発現割合が高かった事象（M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1.region）：

- 蕁麻疹：アジア（13.7%），北米（2.9%），欧州（5.0%），その他の地域（2.6%）
- 毛包炎：アジア（12.0%），北米（2.9%），欧州（1.2%），その他の地域（6.3%）
- 帯状疱疹：アジア（2.1%），北米（0.9%），欧州（0.6%），その他の地域（2.1%）

Table 104. AEP—Proportion of Participants with TEAEs by Region of Enrollment

	North America		Europe		Asia		Rest of World	
	All 50 mg	Any Ritlecitinib	All 50 mg	Any Ritlecitinib	All 50 mg	Any Ritlecitinib	All 50 mg	Any Ritlecitinib
Participants evaluable for AEs (n)	760	816	337	360	233	250	191	202
Number of adverse events	2264	2762	886	1102	667	831	739	914
Participants with AEs (%)	75.7	79.8	72.4	76.9	83.7	88.8	84.3	87.1
Participants with SAEs (%)	2.5	2.8	3.6	3.6	2.1	2.4	7.3	7.4
Participants with severe AEs (%)	5.0	5.5	4.2	5.0	2.1	2.0	7.3	10.9
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	4.5	4.9	3.9	5.0	6.0	7.2	6.8	7.4
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	15.3	15.9	16.3	17.5	16.3	16.8	25.7	27.7

Source: M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.1.1.region

5.2.3. 喫煙習慣

喫煙習慣別の安全性：全体として，喫煙歴を有する集団においてもリトレシチニブは安全であり，忍容性は良好であった。

- 喫煙習慣に基づく特有のリスクはなかった。

喫煙習慣別の曝露

AEP の All 50 mg 群の喫煙習慣の構成は，現喫煙者が 208 例（13.7%），元喫煙者が 208 例（13.7%），非喫煙者が 1105 例（72.6%）であった（M5.3.5.3 SCS AEP.14.1.2.1）。

喫煙習慣別の有害事象

AEP の All 50 mg 群における有害事象の発現割合（Table 105 および M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.2.1.1.smoke）：

- 有害事象，ならびに治験中止または投与中止に至った有害事象の発現割合は，いずれの喫煙習慣集団でも同様であった。
- 重篤な有害事象および重度の有害事象の発現割合は，現喫煙者および非喫煙者と比較して元喫煙者で高かった。
- 投与の一時中止に至った有害事象の発現割合は，非喫煙者と比較して現喫煙者および元喫煙者で高かった。

Table 105. AEP—Proportion of Participants with TEAEs by Smoking Status

	Current Smoker		Former Smoker		Never Smoked	
	All 50 mg	Any Ritlecitinib	All 50 mg	Any Ritlecitinib	All 50 mg	Any Ritlecitinib
Participants evaluable for AEs (n)	208	226	208	226	1105	1176
Number of adverse events	674	798	649	847	3233	3964
Participants with AEs (%)	75.5	79.2	78.8	83.6	77.3	81.5
Participants with SAEs (%)	3.4	3.1	4.8	4.9	3.0	3.3
Participants with severe AEs (%)	4.8	4.9	6.7	8.0	4.3	5.2
Permanently discontinued from study or study drug due to AE (%)	2.9	4.0	7.7	8.4	4.7	5.4
Temporarily discontinued from study drug due to AE (%)	19.7	19.0	19.7	19.9	15.9	17.3

Source: M5.3.5.3 SCS AEP.14.3.1.1.1.smoke

5.3. 薬物相互作用

内因性要因および外因性要因を検討した試験の PK 結果の要約を Table 106 に示した。

Table 106. Pharmacokinetic Results of Ritlecitinib Across Various Extrinsic and Intrinsic Factors.

Factor	Ritlecitinib Ratio as Percent		Dose Recommendation
	AUC_{inf} or AUC_{tau} (ng.hr/ml)	C_{max} (ng/ml)	
Extrinsic Factors			
Effect of high-fat meal	110.59 (97.82, 125.03)	67.83 (54.08, 85.08)	No dose adjustment
Effect of Itraconazole	115.11 (104.61, 126.68)	102.52 (82.75, 127.02)	No dose adjustment
Effect of Rifampin	55.76 (51.94, 59.87)	75.07 (63.25, 89.10)	No dose adjustment
Intrinsic Factors*			
Moderate Hepatic Impairment	118.50 (87.96, 159.64)	104.00 (74.48, 145.23)	No dose adjustment
Severe Renal Impairment	155.15 (122.83, 195.98)	144.48 (114.24, 182.73)	No dose adjustment

* No dose adjustment is needed for other typical intrinsic factors such as weight, age, race etc. These additional covariates evaluated in population PK analysis, are summarized in M2.7.2.3.3 and are described in M5.3.3.5 PMAR-EQDD-B798d-DP4-1157.

重度の肝機能障害を有する治験参加者でのリトレシチニブの安全性は評価されていない。重度の肝機能障害を有する患者でのリトレシチニブの投与は推奨されない。

外因性および内因性のリスク要因を検討した試験の結果から，以下の用法・用量が推奨される。

- AT および AU を含む AA の患者を対象に，リトレシチニブ 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。食事に関係なく服用可能である。

詳細な薬物相互作用の考察は M2.7.2.2.2.3 を参照のこと。

5.4. 妊娠および授乳時の使用

5.4.1. 妊娠

リトレシチニブの非臨床試験では，臨床用量では遺伝毒性は認められなかった。

妊娠 6～17 日のラットにリトレシチニブを経口投与した胚・胎児発生に関する試験では，ヒトに 50 mg 長期投与時における非結合型 AUC の 49 倍以上の曝露量で，胎児の骨格奇形および骨格変異，ならびに胎児体重の減少が認められた。ヒトに 50 mg 長期投与時における非結合型 AUC の 16 倍の曝露量では，胚・胎児発生に影響を及ぼさなかった。

妊娠 7～19 日のウサギにリトレシチニブを経口投与した胚・胎児発生に関する試験では，ヒトに 50 mg 長期投与時における非結合型 AUC の 55 倍の曝露量で，胎児の内臓奇形，骨格奇形，および骨格変異の発現頻度の増加ならびに胎児の平均体重の減少が認められた。ヒトに 50 mg 長期投与時における非結合型 AUC の 12 倍の曝露量では，胚・胎児発生に影響を及ぼさなかった。

妊娠 6 日～授乳 20 日にかけてラットにリトレシチニブを経口投与した出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験では，ヒトに 50 mg 長期投与時における非結合型 AUC の 41 倍の曝露量で，発生毒性として F1 の出生後の生存率低下，体重減少，および二次的な発育遅延が認められた。ヒトに 50 mg 長期投与時における非結合型 AUC の 41 倍の曝露量で，F1 世代の雌で黄体数の減少が認められた。ヒトに 50 mg 長期投与時における非結合型 AUC の 14 倍の曝露量では，出生前および出生後の発生に影響を及ぼさなかった。

非臨床試験のデータに基づき，リトレシチニブの臨床開発プログラムの参加者またはパートナーが妊娠可能な女性である場合には効果的な避妊方法の使用を求めた。2022 年 2 月 28 日時点で妊娠中

のリトレシチニブ使用に関するデータは多くないが，リトレシチニブ投与中の妊娠例が 21 例報告されており，12 例は母親，9 例は父親の曝露によるパートナーの妊娠報告であった。

- 母親が曝露した 12 例の妊娠転帰は以下のとおり：
  - B7981032/10143005（投与量 200/50 mg）：選択的中絶
  - B7981015/10751001（投与量 50 mg）：選択的中絶
  - B7981015/10891007（投与量 50 mg）：自然流産
  - B7981032/10203005（投与量 50 mg）：満期産，正常児
  - B7981032/10443002（投与量 50 mg）：選択的中絶
  - B7981032/10463001（投与量 50 mg）：選択的中絶
  - B7981032/10512004（投与量 50 mg）：転帰不明
  - B7981032/10642007（投与量 50 mg）：自然流産
  - B7981032/10772002（投与量 50 mg）：自然流産
  - B7981032/11113001（投与量 50 mg）：選択的中絶
  - B7981015/11861013（投与量 30 mg）：選択的中絶
  - B7981015/10871007（プラセボ）：自然流産
- 父親が曝露した 9 例の妊娠転帰は以下のとおり：
  - B7981032/11023004（投与量 200/50 mg）：満期産，生産児
  - B7981019/10341012（投与量 50 mg）：転帰不明
  - B7981019/10411014（投与量 50 mg）：満期産，正常児
  - B7981019/10511003（投与量 50 mg）：選択的中絶
  - B7981032/10012001（投与量 50 mg）：転帰不明
  - B7981032/10123010（投与量 50 mg）：早産，正常生産児
  - B7981032/10233010（投与量 50 mg）：転帰不明
  - B7981032/10322019（投与量 50 mg）：満期産，正常児
  - B7981032/11103018（投与量 50 mg）：生産児，詳細不明

5.4.2. 授乳

リトレシチニブのヒト乳汁中への移行の有無，授乳中の乳児に対する影響，および乳汁産生に対する影響に関するデータはない。新生児および乳児に対するリスクは否定できないため，授乳中はリトレシチニブを使用しないこと。

5.4.3. 女性および男性の生殖能

非臨床試験では，ヒトに50 mgを長期投与した場合の最大55倍（非結合型リトレシチニブAUCで換算）の曝露量までラットで試験し，リトレシチニブは雌ラットの受胎能に影響を及ぼさなかった。雄ラットではヒトに50 mgを長期投与した場合の非結合型AUCの55倍の曝露量で，授胎能への影響が認められた（リトレシチニブを投与した雄と同居した未処置の雌では，着床前胚損失率の上昇と着床数の減少が認められ，一腹あたりの生存胚数の減少が認められた）。ヒトに50 mg長期投与時の非結合型AUCの14倍の曝露量では，雄ラットの授胎能に影響を及ぼさなかった。いずれの曝露量でも精子形成（精子数，精子産生率，運動能，精子形態）には影響を及ぼさなかった。

妊娠可能な女性に対しては，リトレシチニブ投与中は効果的な避妊方法を使用し，少なくとも最終投与の 1 ヵ月後までは継続することを指導する必要がある。妊娠可能な女性の妊娠計画および避妊を考慮すること。

5.5. 過量投与

第 1 相試験では健康治験参加者を対象に最大 800 mg のリトレシチニブ単回投与および最長 14 日間の 400 mg 1 日 1 回投与および 200 mg 1 日 2 回投与を行っている（B7981001 試験総括報告書）。第 2 相試験では RA の治験参加者（B7981006 試験総括報告書）および UC の治験参加者（B7981005 試験総括報告書）に 200 mg を 1 日 1 回 8 週間投与している。

第 1 相の B7981001 試験では 6 例にリトレシチニブ 800 mg が単回投与され，忍容性は良好であった。有害事象 4 件が発現した（眼精疲労，下痢，疲労，上咽頭炎が各 1 件）。400 mg 1 日 1 回および 200 mg 1 日 2 回の反復投与後に最もよくみられた有害事象（3 例以上に発現）は，腹痛（3 例），下痢（4 例）および斑状皮疹（3 例）であった。第 2 相の B7981006 試験では RA の治験参加者にリトレシチニブ 200 mg を 1 日 1 回 8 週間投与し，第 2 相の B7981005 試験では UC の治験参加者にリトレシチニブ 200 mg，70 mg，20 mg またはプラセボを 1 日 1 回 8 週間投与後，50mg を 24 週間追加で投与した。これら第 2 相試験 2 試験の高用量投与の忍容性はおおむね良好であった。

リトレシチニブの臨床開発プログラムで，過量投与の事例はなかった。

5.6. 薬物乱用

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

5.7. 離脱症状および反跳現象

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

5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

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

6. 市販後データ

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

7. 参考文献

1 Ito T, Ito N, Saatoff M, et al. Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. J Invest Dermatol. 2008;128(5):1196-206.

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

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

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

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

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

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

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

9 Deshpande SN, Houston L, Keeith RW. Hearing Testing, Auditory Brainstem Response (ABR). Encyclopedia of Otolaryngology, Head and Neck Surgery. Kountakis SE, editor. Berlin: Heidelberg: Springer; 2013.

10 E2A I. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A. 27 Oct 1994. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf. Accessed on: 24 Nov 2021.

11 Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2022;386(4):316-26.

12 Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(5):320.

13 Zhu S, Gokhale S, Jung J, et al. Multifaceted Immunomodulatory Effects of the BTK Inhibitors Ibrutinib and Acalabrutinib on Different Immune Cell Subsets - Beyond B Lymphocytes. Front Cell Dev Biol. 2021;9:727531.

[14] Estupinan HY, Berglof A, Zain R, et al. Comparative Analysis of BTK Inhibitors and Mechanisms Underlying Adverse Effects. Front Cell Dev Biol. 2021;9:630942.

[15] Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014;66(10):2675-84.

[16] Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. Arthritis Rheumatol. 2017;69(10):1960-8.

[17] Olumiant, (baricitinib). US Prescription Information (USPI); October 2019 2018, Indianapolis: IN: Lilly LLC. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/207924s001lbl.pdf. Accessed on: 13 April 2020.

[18] Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. Lancet. 2007;370(9581):59-67.

[19] Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. Lancet Oncol. 2009;10(4):321-2.

[20] Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Jr., et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. Jama. 2011;306(17):1891-901.

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

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

[23] RINVOQ, (upadacitanib). US Prescription Information (USPI); August 2019 2018, Sligo: Ireland: AbbVie Inc Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211675s000lbl.pdf. Accessed on: 13 April 2020.

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

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

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

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

[28] Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Eur J Neurol. 2010;17(7):903-12, e44-9.

[29] Lauria G, Faber CG, Cornblath DR. Skin biopsy and small fibre neuropathies: facts and thoughts 30 years later. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022;10.1136/jnnp-2021-327742:jnnp-2021-327742.

[30] Karlsson P, Gylfadottir SS, Kristensen AG, et al. Axonal swellings are related to type 2 diabetes, but not to distal diabetic sensorimotor polyneuropathy. Diabetologia. 2021;64(4):923-31.

[31] Medical News Today. What's to know about deafness and hearing loss? Available from: https://www.medicalnewstoday.com/articles/249285#hearing-loss-vs-deafness. Accessed on: 27 Apr 2022.

[32] Lanvers-Kaminsky C, Zehnhoff-Dinnesen AA, Parfitt R, et al. Drug-induced ototoxicity: Mechanisms, Pharmacogenetics, and protective strategies. Clin Pharmacol Ther. 2017;101(4):491-500.

[33] Waissbluth S, Peleva E, Daniel SJ. Platinum-induced ototoxicity: a review of prevailing ototoxicity criteria. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017;274(3):1187-96.

[34] Malgonde MS, Nagpure PS, Kumar M. Audiometric patterns in ototoxicity after radiotherapy and chemotherapy in patients of head and neck cancers. Indian J Palliat Care. 2015;21(2):164-7.

[35] Campbell KCM, Le Prell CG. Drug-Induced Ototoxicity: Diagnosis and Monitoring. Drug Saf. 2018;41(5):451-64.

[36] Nader ME, Gidley PW. Challenges of Hearing Rehabilitation after Radiation and Chemotherapy. J Neurol Surg B Skull Base. 2019;80(2):214-24.

[37] Fausti SA, Larson VD, Noffsinger D, et al. High-frequency audiometric monitoring strategies for early detection of ototoxicity. Ear Hear. 1994;15(3):232-9.

[38] Ibekwe U, Nwosu C, Kpopene J. Ototoxicity: Scope and pattern in a tertiary hospital in Port Harcourt, Nigeria. Port Harcourt Medical Journal. 2018;12(3):111-6.

[39] Cazals Y. Auditory sensori-neural alterations induced by salicylate. Prog Neurobiol. 2000;62(6):583-631.

[40] Ganesan P, Schmiedge J, Manchaiah V, et al. Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment. J Audiol Otol. 2018;22(2):59-68.

[41] Kokong DD, Bakari A, Ahmad BM. Ototoxicity in Nigeria: why it persists. Ear Nose Throat J. 2014;93(7):256-64.

[42] Atherley GR, Dingwall-Fordyce I. THE RELIABILITY OF REPEATED AUDITORY THRESHOLD DETERMINATION. Br J Ind Med. 1963;20(3):231-5.

[43] Dobie RA. Reliability and validity of industrial audiometry: implications for hearing conservation program design. Laryngoscope. 1983;93(7):906-27.

[44] ASHA. (1994). Audiologic Management of Individuals Receiving Cochleotoxic Drug Therapy Guidelines. Available from: https://www.asha.org/policy/GL1994-00003/?msclkid=02c1e39ed07511eca78b4015387c7f5f. Accessed on: 11 May 2022.

[45] American Academy of Audiology. (2009). American Academy of Audiology Position Statement and Clinical Practice Guidelines. Available from: https://www.audiology.org/wp-content/uploads/2021/05/OtoMonGuidelines.pdf_539974c40999c1.58842217.pdf. Accessed on: 11 May 2022.

[46] U.S. Department of Health and Human Services. (2017). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf. Accessed on: 11 May 2022.

[47] Johannsson G, Bidlingmaier M, Biller BMK, et al. Growth Hormone Research Society perspective on biomarkers of GH action in children and adults. Endocr Connect. 2018;7(3):R126-R34.

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

[49] Lee JH, Song Y, Do Han K, et al. Cancer risk by the subtype of alopecia. Sci Rep. 2018;8(1):9748.

[50] Chen CC, Chang YT, Liu HN, et al. Cancer risk in patients with alopecia areata: a nationwide population-based matched cohort study. Cancer Med. 2018;7(5):2153-9.

[51] Conic RZ, Rambhia P, Atanaskova-Mesinkovska N, et al. Lack of an association between alopecia areata and visceral or hematopoietic cancers. J Am Acad Dermatol. 2017;77(5):981-2.

[52] Mostaghimi A, Qureshi S, Joyce C, et al. Reduced incidence of skin cancer in patients with alopecia areata: A retrospective cohort study. Cancer Epidemiol. 2016;41:129-31.

[53] Ma S-H, Tai Y-H, Dai Y-X, et al. Association of Sensorineural Hearing Loss in Patients With Alopecia Areata: A Nationwide Population-Based Cohort Study. JAMA Dermatol. 2020;156(11):1262-4.

[54] Kurosaki T. Regulation of BCR signaling. Mol Immunol. 2011;48(11):1287-91.

[55] Andreotti AH, Schwartzberg PL, Joseph RE, et al. T-cell signaling regulated by the TEC family kinase, ITK. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010;2(7):a002287.

[56] Berglof A, Hamasy A, Meinke S, et al. Targets for Ibrutinib Beyond B Cell Malignancies. Scand J Immunol. 2015;82(3):208-17.

[57] O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, et al. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. Ann Rheum Dis. 2013;72 Suppl 2:ii111-5.

[58] Valiathan R, Ashman M, Asthana D. Effects of Ageing on the Immune System: Infants to Elderly. Scand J Immunol. 2016;83(4):255-66.

[59] Xeljanz, (tofacitinib citrate). US Prescription Information (USPI); December 2019 2019, New York: NY: Pfizer Inc Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/203214s025lbl.pdf. Accessed on: 11 May 2022.

[60] He Y, Wong AY, Chan EW, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord. 2013;14:298.

[61] オルミエント, (バリシチニブ). 添付文書; 2022 年 6 月改訂, 神戸: 日本イーライリリー株式会社. Available from: https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999043F1020_1_10/. Accessed on: 15 July 2022.

[62] リンヴォック, (ウパダシチニブ). 添付文書; 2022 年 5 月改訂, 東京: アッヴィ合同会社. Available from: https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999048G2024_1_09/?view=frame&style=XML&lang=ja. Accessed on: 15 July 2022.

8. 付録

Appendix 1. Overview of Safety from Ritlecitinib Phase 1 Studies

A total of 21 Phase 1 studies were completed. These studies included healthy volunteers, participants with hepatic impairment, and participants with renal impairment (Table 107).

In the single dose studies or study periods, the doses ranged from 5 mg to 800 mg.

- There were 2 SAEs that were considered treatment related (subcutaneous abscess and pilonidal cyst) reported in 2 participants in the single dose periods (Study B7981001).

- AEs leading to permanent discontinuation considered related to study treatment were erythema, rash maculopapular, subcutaneous abscess and pilonidal cyst occurring in 1 participant each after receiving placebo, ritlecitinib 100 mg, 200 mg and 400 mg, respectively (Study B7981001).

In the multiple dose studies or study periods, the doses were 30 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg and 400 mg. The highest dose of ritlecitinib was 400 mg QD for 14 days (Study B7981001).

In Study B7981001:

- There was 1 SAE (naïve varicella, related) reported in the multiple-dose periods for ritlecitinib 400 mg QD.

- AEs leading to discontinuation considered related to study treatment were rash maculopapular and herpes zoster occurring in 2 participants each after receiving ritlecitinib 200 mg BID and 400 mg QD, respectively.

Table 107. Phase 1 Ritlecitinib Clinical Studies

Study Number/ Status	Study Design	Treatment Groups/Duration	No. of Participants	Summary of Safety Results
Phase I Healthy Volunteers				
B7981003 (Belgium) M5.3.1.1 B7981003 CSR	A Phase 1, open-label, single-dose 3-way crossover study to evaluate the relative bioavailability of a solid dose formulation of ritlecitinib under fasting conditions and the effect of a high fat meal on the bioavailability of the solid dosage formulation of ritlecitinib in healthy participants.	Ritlecitinib 50 mg QD (Fasted) Ritlecitinib 50 mg oral solution (Fasted) Ritlecitinib 50 mg QD (Fed) Participants in each group had 3 different treatments with at least 72 h washout between each period. In each period participants received a single dose of IP treatment on Day 1.	12 14 (completed 11) 11	• 20 TEAEs (14 treatment-related). All of the all-causality and treatment-related TEAEs were considered mild or moderate in severity. • No deaths, SAEs, severe AEs, temporary discontinuations or dose reductions due to AEs and medication errors were reported during the study. • 1 participant permanently discontinued from the study due to an AE (urethritis, moderate, unrelated, resolved). • No clinically significant changes in laboratory measurements.
B7981022 (Belgium) M5.3.1.2 B7981022 CSR	A Phase 1, randomized, open-label, cross-over, single dose study to estimate the relative bioavailability of candidate capsule formulations of ritlecitinib relative to tablets in healthy participants.	Ritlecitinib 2 × 50 mg tablet QD Ritlecitinib 100 mg hypromellose capsule QD Ritlecitinib 100 mg hypromellose capsule (large API particle) QD Ritlecitinib 100 mg hypromellose capsule (over encapsulated) QD Participants in each group had 4 different periodic treatments with at least 2-day washout between dosing. In each period participants received a single dose of IP treatment on Day 1.	12 12 12 12	• Ritlecitinib Tablet: 2 participants reported 2 TEAEs. • Ritlecitinib capsule: 1 participant reported 1 TEAE (related). • Ritlecitinib capsule (large API particle: No TEAEs. • Ritlecitinib capsule (over encapsulated): 4 participants reported 5 TEAEs (2 related). • All TEAEs were considered mild in severity. • No deaths, SAEs, severe AEs, temporary or permanent discontinuations or dose reductions due to AEs and medication

Table 107. Phase 1 Ritlecitinib Clinical Studies

Study Number/ Status	Study Design	Treatment Groups/Duration	No. of Participants	Summary of Safety Results
				errors were reported during the study. • No clinically significant changes in laboratory measurements.
B7981029 (United States) M5.3.1.2 B7981029 CSR	A Phase 1, randomized, open-label, cross-over, single-dose study to evaluate the bioequivalence of candidate capsule formulations of ritlecitinib to tablets and estimate the effect of high-fat meal on bioavailability in healthy participants.	Ritlecitinib 2 × 50 mg tablet QD (fasted) Ritlecitinib 100 mg blue hypromellose capsule QD (fasted) Ritlecitinib 100 mg blue hypromellose capsule QD (fed) Participants in each group had 2 different periodic treatments with 72 hours washout between each dosing. In each period participants received a single dose of IP treatment on Day 1, (capsule or tablet) while fasting. A subset of 12 participants also was assessed following a high-fat meal after at least another 72 hours. washout.	160 (treated 158) 160 (treated 156) 12	
B7981001 (Belgium) M5.3.3.1 B7981001 CSR	A Phase 1, randomized, double blind, third-party open, placebo-controlled, single and multiple dose escalation, parallel group study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ritlecitinib in healthy participants.	SAD: Cohort 1: 5 mg Cohort 2: 20 mg Cohort 3: 50 mg Cohort 4: 100 mg Cohort 5: 200 mg Cohort 6: 400 mg Cohort 7: 800 mg Placebo MAD: Cohort 3: 50 mg QD/14 days Cohort 4: 100 mg BID/14 days Cohort 5: 200 mg QD/14 days Cohort 6/6a/6b: 400 mg QD/14 days Cohort 7: 200 mg BID/14 days Placebo SAD: Participants in Cohorts 1-7 (excluding Cohort 6b)	 6 6 6 6 6 12 6 16 6 4 5 17 6 13	SAD period: • 31 participants had a total of 42 TEAEs, 30 of which were considered to be treatment-related. Most TEAEs were mild in severity. • No deaths, severe AEs, temporary discontinuations, or dose reductions due to AEs reported. • 2 participants experienced SAEs, which were all considered treatment related (200 mg/placebo: cutaneous abscess; 400 mg/placebo: pilonidal sinus abscess) • 4 participants discontinued from the study, which were all considered treatment related (Placebo: erythema; 100 mg: rash maculopapular; 200 mg: subcutaneous

Table 107. Phase 1 Ritlecitinib Clinical Studies

Study Number/ Status	Study Design	Treatment Groups/Duration	No. of Participants	Summary of Safety Results
		were treated on Day 1 following overnight ≥ 10 hours fasting. MAD: Participants at cohorts 3, 5 and 6/6a/6b received ritlecitinib QD from Day 1 for 14 days. Participants in Cohorts 4 and 7 received ritlecitinib BID on Day 1 starting from Day 1 for 14 days.		abscess; 400 mg: pilonidal cyst). • No clinically significant changes in laboratory measurements. MAD period: • 35 participants had a total of 90 TEAEs, 75 of which were considered to be treatment-related. Most of the TEAEs were mild in severity. • 2 participants experienced severe AE (200 mg: rash maculopapular; 400 mg: varicella). • No deaths, temporary discontinuations, or dose reductions due to AEs.1 participant experienced an SAE considered treatment related (400 mg: varicella infection) • 2 discontinued from the study, which were all considered treatment related (200 mg: rash maculopapular; 400 mg: herpes zoster). • No clinically significant changes in laboratory measurements.
B7981008 (Belgium) M5.3.3.1 B7981008 CSR	A Phase 1, randomized, double-blind, third-party open, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics after multiple oral doses of ritlecitinib in healthy Japanese participants.	Treatment 1: 200 mg ritlecitinib (PO, QD) for 10 days. Treatment 2: Placebo (PO, QD) for 10 days. Participants received ritlecitinib or placebo following an overnight fast of at least 10 hours from Day 1 for 10 days.	4 2	• The occurrence of TEAEs was low (3) and all were mild in severity. • No dose reductions or temporary or permanent discontinuations due to AEs • No deaths or SAEs. • No clinically significant changes in

Table 107. Phase 1 Ritlecitinib Clinical Studies

Study Number/ Status	Study Design	Treatment Groups/Duration	No. of Participants	Summary of Safety Results
				laboratory measurements.
B7981035 (United States) M5.3.2.2 B7981035 CSR	A Phase 1, randomized, open label, 2-way crossover study to demonstrate a lack of an effect of multiple dose ritlecitinib on the pharmacokinetics of single dose oral contraceptive steroids in healthy female participants.	2-sequence treatment study and each sequence had two periods that offer two different treatments, A and B Treatment A: Single dose of Portia (EE 30 µg and LN 150 µg) on Day 1. Treatment B: Ritlecitinib 50 mg QD on Days 1 to 13. Single dose of combination OC in the Portia (EE 30 µg and LN 150 µg) on the morning of Day 10 administered simultaneously with ritlecitinib. Ritlecitinib was administered for 13 days in Treatment B. Wash out: ≥10 days in between Period 1 and 2 in treatment sequence 2.	Total=29 (28 had both treatment and 1 had only Treatment B 28 29	• Single dose of oral contraceptive: 1 TEAE experienced by 1 participant. • Multiple doses of ritlecitinib: 22 all-causality TEAEs were experienced by 9 participants and all were mild or moderate in severity. • No dose reductions or temporary discontinuations due to AEs. • No deaths, SAEs or severe AEs. • 1 participant permanently discontinued from the study (vomiting, not related). • 2 participants permanently discontinued from study intervention due to AEs following repeated doses of ritlecitinib (rash [1]; rash and pruritus [1]) • No clinically significant changes in laboratory measurements.
B7981036 (China) M5.3.3.1 B7981036 CSR	A Phase 1, single center, open label, single arm study to investigate the repeated dose (for 10 days) pharmacokinetics after oral administration of 200 mg ritlecitinib in Chinese healthy adult participants	Ritlecitinib 200 mg was administered to 9 healthy Chinese participants orally QD for 10 days (Day 1-Day 10). Participants were treated orally with ritlecitinib QD following an overnight fast of at least 10 hour from Day 1-Day 10.	9	• 16 all-causality TEAEs (9 considered treatment-related) were reported in 7 participants. • No deaths, SAE, severe AE, discontinuation due to AEs, dose reduction or temporary discontinuation due to AEs were reported • 1 participant had an abnormality of lymphocytes considered clinically

Table 107. Phase 1 Ritlecitinib Clinical Studies

Study Number/ Status	Study Design	Treatment Groups/Duration	No. of Participants	Summary of Safety Results
				significant by the investigator and was reported as an AE of lymphocyte count decreased.
B7981011 (Netherlands) M5.3.3.1 B7981011 CSR	A Phase 1, open-label, non-randomized, 2-period, fixed sequence study to investigate the absorption, distribution, metabolism and excretion of ^{14}C-ritlecitinib and to assess the absolute bioavailability and fraction absorbed of ritlecitinib in healthy male participants using a ^{14}C-microtracer approach	Period A: ^{14}C-ritlecitinib 200 mg containing approximately 300 nCi ^{14}C (ie, radiolabeled ritlecitinib) on Day 1. Period B: a single oral dose of unlabeled ritlecitinib 200 mg followed at Tmax (~0.5 hour post oral dose) by an IV dose of ^{14}C-ritlecitinib 60 µg containing approximately 300 nCi ^{14}C (ie, radiolabeled ritlecitinib The participants received treatment with single dose of radiolabeled ritlecitinib on Day 1 of Period A and single dose of unlabeled ritlecitinib followed by radiolabeled ritlecitinib on Day 1 of Period B.	6 (all participants received all periodic treatments)	• Oral 14C-ritlecitinib 200 mg (Period A): 6 TEAEs. • Oral unlabeled ritlecitinib 200 mg plus 14C-ritlecitinib 60 µg IV (Period B): 3 TEAEs. • None of these TEAE were considered as treatment-related. • No deaths, SAEs, severe AEs, discontinuations from the study due to AEs, temporary discontinuation or dose reductions due to AEs, or medication errors were reported during this study. • None of the laboratory abnormalities were considered clinically significant by the investigator.
B7981023 (Belgium) M5.3.2.2 B7981023 CSR	A Phase 1, open-label, fixed sequence 2-period study to investigate the effect of multiple doses of Itraconazole on the pharmacokinetics of a single dose of ritlecitinib in healthy participants.	Period 1: Ritlecitinib 30 mg (single dose) on Day 1. Period 2: Days 1-3: Itraconazole 200 mg QD. Day 4: Itraconazole 200 mg+ Ritlecitinib 30 mg (single dose) Day 5: Itraconazole 200 mg QD Participants were treated in a 2-period study with ritlecitinib (Period 1) and itraconazole with or without ritlecitinib in Period 2. No washout period between Period 1 and Period 2.	12	• Ritlecitinib 30 mg: 7 participants reported 11 TEAEs. • Co-administration of ritlecitinib and itraconazole: 4 participants reported 5 TEAEs. • The majority of TEAEs were mild in severity. • No deaths, SAEs or severe TEAEs, discontinuations or dose reductions.

Table 107. Phase 1 Ritlecitinib Clinical Studies

Study Number/ Status	Study Design	Treatment Groups/Duration	No. of Participants	Summary of Safety Results
				• No clinically significant changes in laboratory measurements.
B7921028 (United States) M5.3.2.2 B7921028 CSR	A Phase 1, open label, fixed sequence study to evaluate the steady state pharmacokinetic drug-drug interaction between PF-06650833 and ritlecitinib in healthy adult participants.	Period 1: PF-06650833 400 mg (2 × 200 mg tablets) QD from Day 1-5, fasted, swallowed Period 2: PF-06650833 400 mg (2 × 200 mg tablets) QD from Day 8-12, fasted, swallowed. Period 2: Ritlecitinib 100 mg (2 × 50 mg tablets) QD from Day 1-12, fasted, swallowed. Minimum 7 days wash-out in between Periods 1 and 2.	15	• Ritlecitinib 100 mg QD as monotherapy: 14 TEAEs (4 considered treatment-related) were reported in 8 participants. • Co-administration of PF-06650833 400 mg QD and ritlecitinib 100 mg QD: 11 TEAEs (1 considered treatment-related) were reported in 4 participants. • TEAEs were mild in severity and all resolved. • No deaths, SAEs or severe TEAEs, discontinuations or dose reductions. • No clinically significant changes in vital signs or laboratory values.
B7981017 (United States) M5.3.2.2 B7981017 CSR	A Phase 1, randomized, open label, 2-way crossover study to estimate the effect of multiple dose ritlecitinib on the pharmacokinetics of single dose Midazolam and Efavirenz in healthy participants.	Treatment A: Single dose midazolam 2 mg oral solution and efavirenz 50 mg capsule QD on Day 1 Treatment B: Oral ritlecitinib 200 mg tablet QD for 11 days + midazolam 2 mg oral solution QD and efavirenz 50 mg capsule QD on Day 10 overnight fasting ≥10 hours Ritlecitinib oral 200 mg for 11 days in Period 1 of sequence 2 and in Period 2 treatment of sequence 1. Wash out: ≥10 days in between Period 1 and 2.	12 (treated 11) 12	• Multiple doses of ritlecitinib 200 mg QD: 3 participants reported 3 AEs (not treatment-related). • Co-administration of multiple doses of ritlecitinib 200 mg QD with single dose of midazolam 2 mg and efavirenz 50 mg: 3 participants reported 5 AEs (4 considered treatment-related). • TEAEs were mild in severity and resolved. • No deaths, SAEs or severe TEAEs, discontinuations or dose reductions.

Table 107. Phase 1 Ritlecitinib Clinical Studies

Study Number/ Status	Study Design	Treatment Groups/Duration	No. of Participants	Summary of Safety Results
				• No clinically significant changes in vital signs or laboratory values.
B7981018 (United States) M5.3.2.2 B7981018 CSR	A Phase 1, randomized, open label, 2-way crossover study to estimate the effect of multiple-dose ritlecitinib on the pharmacokinetics of single-dose oral contraceptive steroids in healthy female participants.	Treatment Sequence 1: Period 1: Treatment A - Portia (EE 30 µg and LN 150 µg) was administered following an overnight fast of at least 10 hours on Day 1. Period 2: Treatment B - Ritlecitinib 200 mg QD Day 1 to Day 11 Portia (EE and LN) was administered following an overnight fast of at least 10 hours on Day 10. Treatment Sequence 2: Period 1: Treatment B Period 2: Treatment A Ritlecitinib was administered for 11 days in Treatment B. Portia (EE and LN) was administered as a single dose on Day 1 of Treatment A and Day 10 of Treatment B. Wash out: ≥10 days in between Period 1 and 2 in treatment sequence 2.	12	• 6 all-causalities TEAEs (not treatment related) by preferred term were reported by 4 participants. TEAEs were mild in severity. • No deaths, SAEs or severe TEAEs, discontinuations or dose reductions. • No clinically significant changes in laboratory tests and vital signs.
B7981024 (Belgium) M5.3.2.2 B7981024 CSR	A Phase 1, 2-Period fixed sequence, multiple-dose, open-label study to estimate the effect of ritlecitinib on rosuvastatin pharmacokinetics in healthy participants.	Period 1: Day 1: Rosuvastatin 10 mg (single dose) Days 2-4: No treatment received. Period 2: Days 1-7: Ritlecitinib 200 mg QD Day 8: Ritlecitinib 200 mg QD +rosuvastatin 10 mg (single dose) Days 9 &10: Ritlecitinib 200 mg QD Day 11: No treatment received Participants received monotherapy with rosuvastatin at Day 1 (Period 1) and were treated with ritlecitinib with or without Rosuvastatin on Days 1-10 (Period 2).	12	• Ritlecitinib 200 mg QD: 7 participants reported 9 TEAEs (7 considered treatment related). TEAEs were mild or moderate in severity. • Co-administration of ritlecitinib 200 mg and a single dose of Rosuvastatin 10 mg: no TEAEs reported. • No deaths, SAEs or severe TEAEs, discontinuations or dose reductions.

Table 107. Phase 1 Ritlecitinib Clinical Studies

Study Number/ Status	Study Design	Treatment Groups/Duration	No. of Participants	Summary of Safety Results
				• No clinically significant changes in laboratory tests and vital signs.
B7981025 (United States) M5.3.2.2 B7981025 CSR	A Phase 1, fixed-sequence, open label study to evaluate the effect of ritlecitinib on pharmacokinetics of single dose Sumatriptan in healthy participants.	Period 1: Sumatriptan 25 mg single dose under fasted condition on Day 1 Period 2: Ritlecitinib 400 mg + Sumatriptan 25 mg single dose under fasted condition on Day 1 Period 3: Ritlecitinib 400 mg on Day 1; Sumatriptan 25 mg single dose on Day 2 fasting at least 8-10 hours The treatment duration was 8 days inclusive of Treatment Periods 1 to 3. Treatment transition from Periods 1-3 took place without washout.	10	• Sumatriptan was co-administered with ritlecitinib: 1 participant experienced 7 TEAEs (all treatment related). • Sumatriptan staggered with ritlecitinib: 2 participants experienced 5 TEAEs (4 considered treatment-related). • No deaths, SAEs or severe TEAEs, discontinuations or dose reductions. • No clinically significant changes in laboratory tests and vital signs.
B7981026 (Belgium) M5.3.2.2 B7981026 CSR	A Phase 1, open-label, fixed-sequence study to evaluate the effect of repeat-dose Rifampin on the pharmacokinetics of ritlecitinib in healthy participants.	Period 1: Ritlecitinib 50 mg QD on Day 1 Period 2: Day 1-7: Rifampin 600 mg QD. Day 8: Rifampin 600 mg QD + Ritlecitinib 50 mg QD. No treatment and discharge on Day 9 Participants received Rifampin for 8 days in Period 2 and 2 single doses of ritlecitinib, one each in Periods 1 and 2.	12	• No TEAEs were considered related to ritlecitinib by the investigator. • No deaths, SAEs or severe TEAEs, discontinuations or dose reductions. • No clinically significant changes in laboratory tests and vital signs.
B7981054 (United States) M5.3.2.2 B7981054 CSR	A Phase 1, 2-period, fixed-sequence, multiple-dose, open-label study to estimate the effects of ritlecitinib on the pharmacokinetics of a single dose of caffeine in healthy participants.	Period 1: Day 1: Caffeine 100 mg Single dose Day 2: No treatment Period 2: Day 1-7: Ritlecitinib 200 mg QD Day 8: Ritlecitinib 200 mg + Caffeine 100 mg QD Day 9: Ritlecitinib 200 mg QD Day 10: No Treatment	12	• Caffeine 100 mg: 1 participant experienced 2 TEAEs. • Ritlecitinib 200 mg QD: 2 participants reported 6 TEAEs. • Ritlecitinib 200 mg QD and single dose of caffeine 100 mg: 4 TEAEs were reported in

Table 107. Phase 1 Ritlecitinib Clinical Studies

Study Number/ Status	Study Design	Treatment Groups/Duration	No. of Participants	Summary of Safety Results
		Day 11: Discharge Day 28-35: Follow-up Participants were treated with either caffeine or ritlecitinib or combination QD in 2 periods. Period 1 had 2 days and Period 2 had 11 days. No wash out between two treatment periods.		2 participants. • None of the TEAEs were considered treatment related. • No deaths, SAEs or severe TEAEs, discontinuations or dose reductions. • No clinically significant changes in laboratory tests and vital signs.
B7981069 M5.3.2.2 B7981069 CSR	Phase 1, 2-period, multiple-dose, open-label, single fixed sequence study of the effect of ritlecitinib on tolbutamide pharmacokinetics in healthy participants	Period 1: Tolbutamide 500 mg on Day 1 Period 2: Ritlecitinib 200 mg QD on Day 1-10. Day 10 Tolbutamide 500 mg.	12	• All TEAEs were mild in severity. The only treatment-related TEAE was hypoglycaemia in Period 2. • No deaths, SAE, severe TEAE, or medication error event due to a TEAE. 1 participant was discontinued from study due to COVID-19 close contact, which was considered mild and not treatment-related. • No clinically significant changes in laboratory tests and vital signs.
B7981030 M5.3.1.2 B7981030 CSR	A Phase 1, randomized, open-label, cross-over, single dose study to estimate the relative bioavailability of pediatric ritlecitinib capsules and spray congealed beads relative to adult capsules in healthy adult participants	Treatment Sequence 1 Period 1: Treatment A-ritlecitinib 30 mg intact adult capsule Period 2: Treatment B-ritlecitinib 3 × 30 mg pediatric capsule Period 3: Treatment C-ritlecitinib 30 mg spray congealed beads Treatment Sequence 2 Period 1: Treatment B Period 2: Treatment A	12	• None of the TEAEs were considered treatment related. All TEAEs were mild in severity. • No deaths, SAE, severe AE, dose reduction, permanent or temporary discontinuation due to an AE. • No clinically significant changes in laboratory tests and vital signs.

Table 107. Phase 1 Ritlecitinib Clinical Studies

Study Number/ Status	Study Design	Treatment Groups/Duration	No. of Participants	Summary of Safety Results
		Period 3: Treatment C		
B7981045 (United States) M5.3.4.1 B7981045 CSR	An Open Label, Phase 1, Two-Arm Study to Assess Target Occupancy and Functional Inhibition of JAK3 and TEC Kinases by Single Doses of Ritlecitinib in Healthy Adult Participants	Ritlecitinib 50 mg capsule single dose Ritlecitinib 200 mg capsule single dose	8 8 All participants received either treatment.	• A total of 6 AEs were reported; 4 AEs for 3 participants in the ritlecitinib 50 mg capsule group and 2 AEs for 2 participants in the ritlecitinib 200 mg capsule group. • No Deaths, SAEs, severe AEs, discontinuations from study or treatment due to AEs, dose reductions or temporary discontinuations due to AEs. • There were no clinically significant findings in laboraotory, vital signs, or ECGs.
Phase 1 Special Populations				
B7981016 (United States) M5.3.3.3 B7981016 CSR	A Phase 1, non-randomized, open-label, multiple dose study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of ritlecitinib in participants with hepatic impairment and in healthy participants with normal hepatic function.	Cohort 1: Moderate Hepatic Impairment (30 mg QD Days 1-10) Cohort 2: Normal hepatic function (30 mg QD Days 1-10) Participants received ritlecitinib 30 mg QD from Day 1 to Day 9. On Day 10, the participants received ritlecitinib 30 mg QD after an 8-hour fast.	10 8	• 7 all-causality AEs were reported in 6 participants, of whom 5 participants experienced treatment-related AEs TEAEs were mostly mild or moderate in severity. • 1 participant experienced a severe TEAE (cholestasis, related). • 1 participant experienced an SAE (cholestasis, related) and 2 permanently discontinued the study drug due to AEs (thrombocytopenia, related and hepatic enzyme increased, related). • No deaths. • No temporary discontinuations or dose reductions. • 9 participants with moderate hepatic impairment and 2 with normal hepatic function has laboratory abnormalities that

Table 107. Phase 1 Ritlecitinib Clinical Studies

Study Number/ Status	Study Design	Treatment Groups/Duration	No. of Participants	Summary of Safety Results
				were assessed as clinically significant. No other clinically significant changes in laboratory tests and vital signs.
B7981020 (United States) M5.3.3.3 B7981020 CSR	A Phase 1, non-randomized, open label, multiple dose study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of ritlecitinib in participants with renal impairment and in healthy participants with normal renal function.	<u>Part 1: 50 mg/QD</u> Cohort 1: Severe renal impairment Cohort 2: None <u>Part 2: 50 mg/QD</u> Cohort 3: Moderate renal impairment Cohort 4: Mild renal impairment Participants were treated with ritlecitinib (50 mg/QD) from Day 1-9 under non-fasting condition and Day 10 under fasting condition.	8 - - -	• 6 TEAEs (3 considered treatment- related) were reported for 3 participants. • No deaths, SAEs or severe TEAEs, discontinuations or dose reductions. • None of the laboratory test abnormalities or vital signs were considered clinically significant.

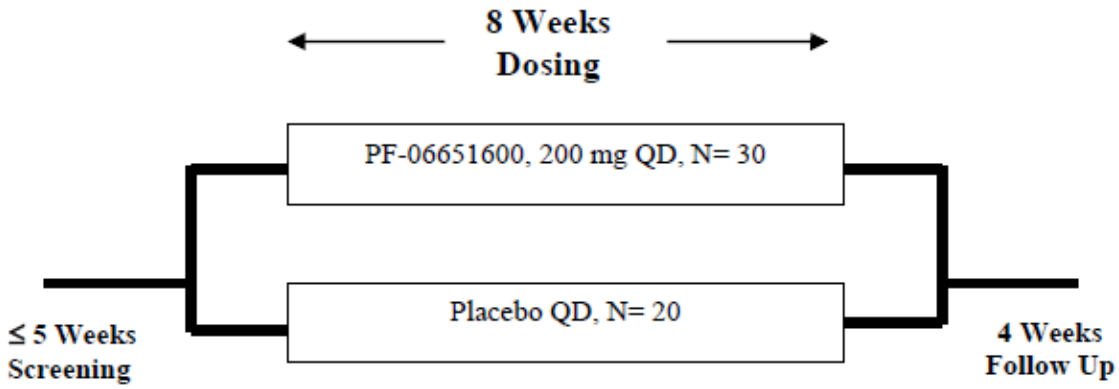
Appendix 2. Supporting Phase 2 Studies Description and Safety Results

Appendix 2.1. B7981006 (Completed)

A Phase 2a, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled, multi-center study to assess the efficacy and safety profile of ritlecitinib in participants with moderate to severe active RA with an inadequate response to methotrexate (Study B7981006 CSR).

Ritlecitinib was determined to be generally safe and well tolerated in this study.

Figure 23. Design Schematic of Study B7981006



Source: B7981006 CSR Figure 1

Demographics and Participant Disposition:

A total of 155 participants were screened; 70 participants were randomized to study treatment. Of the 70 participants who were randomized and treated, 59 participants (84.3%) completed the study and 11 participants (15.7%) discontinued from the study in the double-blind treatment.

Demographic characteristics were generally balanced across treatment groups. The 70 treated participants consisted of 13 males and 57 females. The mean (SD) age for all treated participants was 54.9 (11.67) years. The majority of the participants were white (69 [98.6%]).

Concomitant treatments: Overall, the most frequently received drugs were MTX (70 participants), folic acid (69 participants), methylprednisolone (19 participants), meloxicam (15 participants), and prednisolone (12 participants).

Safety Results:

- The majority of the TEAEs were mild or moderate in severity. The SOCs with the highest proportion of participants who had TEAEs were:
    - Infections and Infestations (6 [8.6%] participants in total: 5 [11.9%] participants in the ritlecitinib group and 1 [3.6%] participant in placebo group)
    - Skin and Subcutaneous Tissue Disorders (6 [8.6%] participants in total: 5 [11.9%] participants in the ritlecitinib group and 1 [3.6%] participant in the placebo group).
- No deaths were reported.

- No SAEs were reported.

- No participants had dose reduced due to AEs during the study. There were no participant discontinuations from study drug due to AEs (participant continues). A total of 3 (7.1%) participants from the ritlecitinib group and 0 participants from the placebo group had temporary discontinuations due to AEs. One (1) participant temporarily discontinued due to UTI, 1 participant temporarily discontinued due to arthralgia and oedema peripheral, and the third participant temporarily discontinued due to pruritus. All of these AEs were resolved and were mild in severity, and 1 of them (pruritus) was considered treatment-related.

- There were 2 mild cases of rash in the ritlecitinib group (maculopapular rash and fungus dermatitis and unidentified dermatitis).

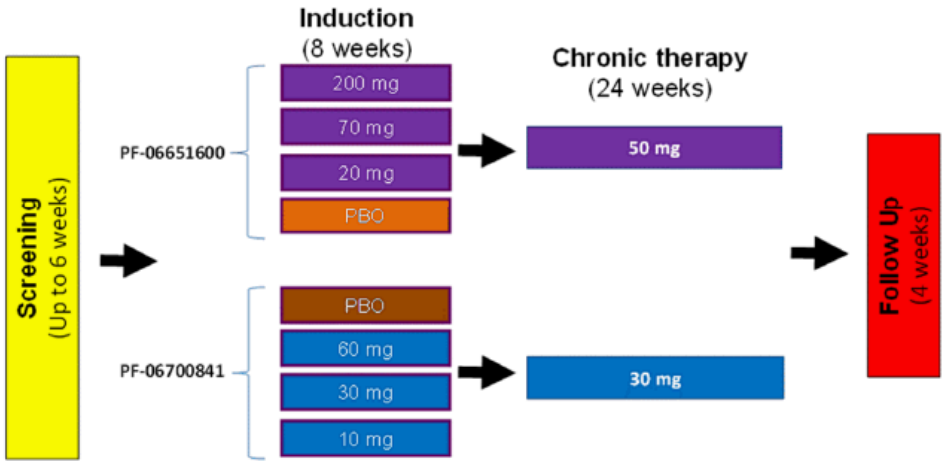
- There were no clinically relevant changes in vital signs, ECG, or audiometric assessments.

- There were no cases of HZ. There was 1 mild case of HS in the ritlecitinib group that was considered to be treatment-related with no cases in the placebo group.

Appendix 2.2. B7981005 (Completed)

A Phase 2b, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study of oral ritlecitinib and brepocitinib as loading and chronic therapy in participants with moderate to severe ulcerative colitis (B7981005 CSR).

Figure 24. Design Schematic of Study B7981005



Source: B7981005 CSR Figure 1

Demographics and participant disposition:

A total of 637 participants were screened, among whom 319 participants were randomized and 317 participants were treated. Among 317 treated participants, 281 participants (88.6%) completed the induction period and 36 (11.4%) participants discontinued from study treatment.

There were 280 participants who entered the chronic period and received treatment. 31 participants discontinued from study during the chronic period (11.1%, 10 in the pooled placebo, 7 in the ritlecitinib treatment groups and 14 in the brepocitinib treatment groups).

In the induction period, the 317 treated study participants consisted of 182 (57.4%) males and 135 (42.6%) females, with a mean age of 40.3 years. The majority of participants were White (93.1%).

In both the induction and chronic period, all treatment groups were comparable at baseline with respect to age, smoking status and alcohol use.

Safety Results (focused on ritlecitinib and placebo groups)

Induction period

- The top 4 SOCs containing the highest percentage of participants experiencing all causality AEs were: Infections and Infestations, Gastrointestinal Disorders, Nervous System Disorders and Investigations. No dose-related effects were observed within the ritlecitinib groups for any of the 4 SOCs.

- All reported AEs were mild or moderate in severity except for 2 SAEs reported in 1 participant in the ritlecitinib 20 mg treatment group (pneumonia and viral infection, both of which occurred on Study Day 1).

- One participant in the ritlecitinib 20 mg treatment group experienced SAE of Myocardial infarction which resulted in death, which was considered unrelated to ritlecitinib.

- 14 participants permanently discontinued from study due to AEs.

- 6 participants in ritlecitinib experienced SAEs (20 mg: pneumonia and viral infection [1], colitis ulcerative [1], myocardial infarction [1]; 200 mg: colitis ulcerative [1], listeria encephalitis [1], interstitial lung disease [1]).

- 1 participant in ritlecitinib 70 mg and 1 in placebo experienced HZ, which were also confirmed on adjudication as OIs.

- 1 additional participant experienced listeria encephalitis in the ritlecitinib 200 mg confirmed on adjudication as an OI.

- HS was experienced by 1 participant in ritlecitinib 20 mg (herpes dermatitis) and none in the placebo.

- Unexplained skin rashes were experienced by participants in: Placebo: drug eruption (1), eyelids pruritus and flushing (1); ritlecitinib 20 mg treatment group: rash (1); ritlecitinib 70 mg: dry skin (1); ritlecitinib 200 mg: rash maculo-papular (1), rash (1), dermatitis infected (1).

- 1 participant in the ritlecitinib 20 mg treatment group experienced mild AE of audiogram abnormal (Study Day 58-184, abnormal hearing status for both ears but was not clinically significant). The outcome for this event was resolved.

- Adjudicated neurology events were experienced by participants in: placebo, headache (1); ritlecitinib 70 mg, syncope (1); ritlecitinib 200 mg, somnolence (2).

Chronic period (focused on ritlecitinib and placebo groups)

- The top 4 SOCs containing the highest percentage of participants experiencing all-causality AEs were: Gastrointestinal Disorders, Infections and Infestations, Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders.

- The majority of AEs were mild or moderate in severity in ritlecitinib.

- No deaths were reported during the chronic period. No thromboembolic events or malignancies were reported during the chronic period.

- 19 participants permanently discontinued from study due to AEs and were generally balanced across the ritlecitinib and brepocitinib treatment groups.

- 5 participants in ritlecitinib experienced SAEs (ritlecitinib 20 mg--50 mg: colitis ulcerative [1]; ritlecitinib 70 mg--50 mg: colitis ulcerative [1]; ritlecitinib 200 mg--50 mg: ankle fracture and ligament injury [1], femur fracture [1], and urticaria [1]).

- HZ was experienced by 3 participants in ritlecitinib 70--50 mg.

- HS was experienced by 1 participant in ritlecitinib 200--50 mg.

- OIs were experienced by participants in: ritlecitinib 200--50 mg: cytomegalovirus test positive (1); ritlecitinib 70--50 mg: HZ (1);

- Unexplained skin rashes were experienced by participants in: placebo--ritlecitinib 50 mg: rash (1); 20--50 mg: erythema nodosum (1); ritlecitinib 70--50 mg: rash papular (1); ritlecitinib 200--50 mg: urticaria (1), molluscum contagiosum (1), eyelid rash, rash, urticaria (1).

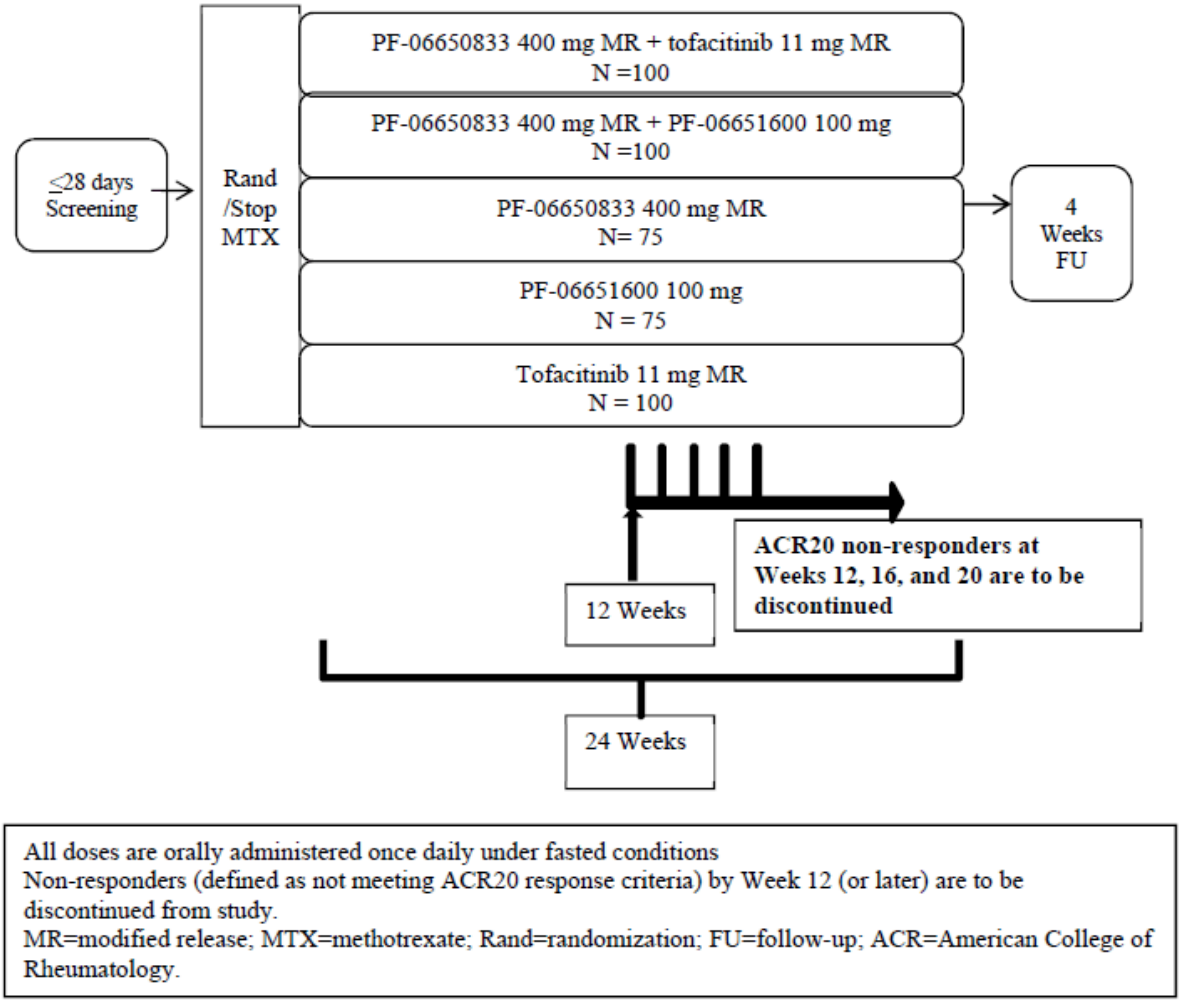
- Hearing loss was experienced by participants in: placebo--ritlecitinib 50 mg: deafness unilateral (2); ritlecitinib 70--50 mg: hypoacusis (1); ritlecitinib 200--50 mg: deafness (1); ritlecitinib 20--50 mg: deafness unilateral reported separately in right and left ear (1) which resulted in permanent withdrawal from the study.

- Adjudicated neurology events were experienced by participants in: placebo--ritlecitinib 50 mg: headache (1), visual impairment (1); 20--50 mg: paraesthesia (1), deafness unilateral (1); ritlecitinib 70--50 mg: hypoesthesia (1).

Appendix 2.3. B7921023 (Ongoing)

A Phase 2, 24-week randomized, double-blind, parallel group, active comparator, multicenter study to assess the efficacy and safety of PF-06650833, ritlecitinib, and tofacitinib alone and in combination in participants with moderately-severely active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate (B7921023 Protocol).

Figure 25. Design Schematic of Study B7921023



Source: B7921023 Protocol Figure 1

Demographics and participant disposition:

At the time of the database snapshot 07 Mar 2022, 460 participants were randomized and 408 participants completes at least 12 weeks of active dosing.

Of the 460 participants, 25 (5.4%) discontinued from study; 139 (30.2%) discontinued study intervention (B7921023 INDI.14.1.1.2.1; INDI.14.1.1.2.2).

77 participants were randomized to ritlecitinib 100 mg:

- 3 (3.9%) discontinued from study before Week 12; no participants discontinued after Week 12; no participants discontinued study due to an AE (B7921023 INDI.14.3.1.1.1).

- 12 (15.6%) discontinued from study intervention before Week 12 (5 [6.5%] participants discontinued study intervention due to an AE [tachycardia, nausea, pancreatitis acute, femur fracture, diabetic ketoacidosis, hyperuricemia, rheumatoid arthritis, rash]); 13 (16.9%) participants discontinued after Week 12 (no participants discontinued study intervention due to an AE) (B7921023 INDI.14.3.1.1.2).

Demographic characteristics were generally balanced across treatment groups. Participants had a mean age of 52.9 years and 77.4% were female. Most participants were White (99.3%), not Hispanic or Latino (89.1%) (B7921023 INDI.14.1.2.1).

Safety Results:

There were no deaths, or pregnancies reported in participants in the ritlecitinib 100 mg group (B7921023 INDI.14.3.2.2.1; INDI.16.2.7).

1 participant in the PF-06650833 400 mg MR + PF-06651600 (ritlecitinib) 100 mg group experienced an SAE of COVID-19 Pneumonia on Study Day 116 considered unrelated to study treatment. The participant was permanently withdrawn and the event was considered resolved (B7921023 INDI.14.3.2.2.2).

3 participants in the ritlecitinib 100 mg group experienced an SAE:

- Diabetes Type 1 With Ketoacidosis (Study Day 80, unrelated, permanently withdrawn, event resolved).

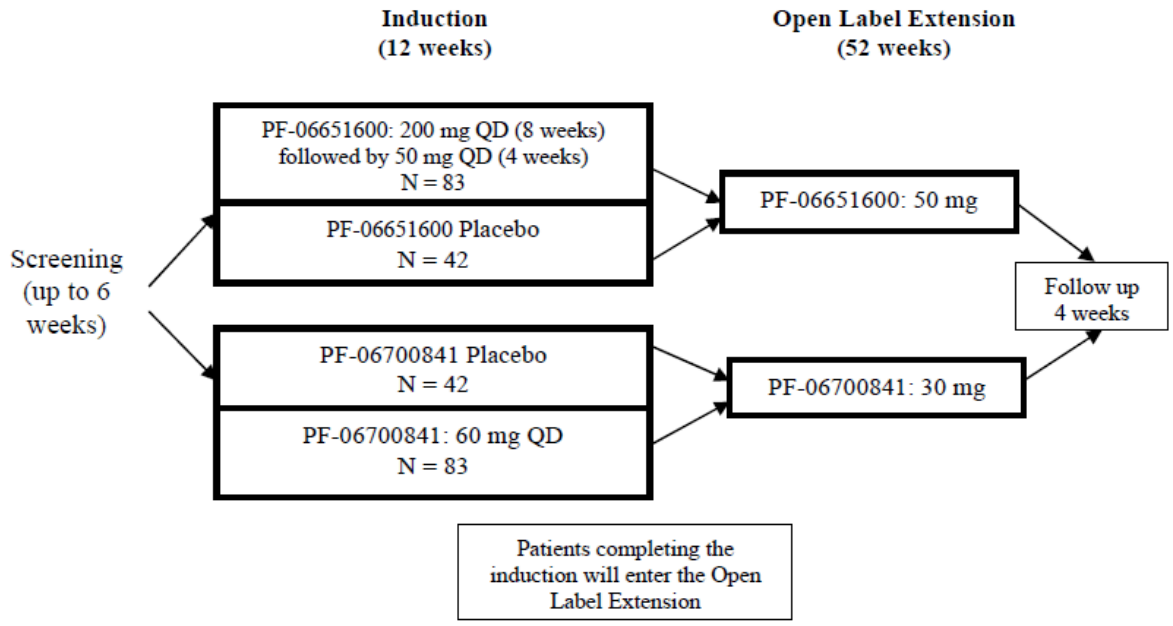
- Menstrual Bleeding Due to Fibroids (Study Day 22, unrelated, temporarily withdrawn, event resolved).

- Trochanteric Fracture of the Right Femoral Neck (Study Day 97, unrelated, permanently withdrawn, event resolved).

Appendix 2.4. B7981007 (Ongoing)

A Phase 2a, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of oral ritlecitinib and brepocitinib as induction and open label extension treatment in participants with moderate to severe Crohn's disease (B7981007 Protocol). A safety summary of the ongoing blinded Study B7981007 provided comprises of blinded data, which includes safety data from brepocitinib.

Figure 26. Design Schematic of Study B7981007



Source: B7981007 Protocol Figure 1

Demographics and participant disposition:

At the time of the database snapshot 07 Feb 2022, 225 participants were randomized (B7981007 INDI.14.1.2.1).

Of the 225 participants, 25 (10.7%) discontinued from study during the Induction Phase and 72 (32.0%) during Open Label treatment. As of the database snapshot, 47 (20.9%) of participants were ongoing in the study (B7981007 INDI.14.1.1.2).

- Of those discontinued during the Induction Phase, 12 (5.3%) participants discontinued study intervention due to an AE.

- Of those discontinued from study during Open label treatment, 30 (13.3%) participants discontinued due to an AE (B7981007 INDI.14.3.1.1.1).

Demographic characteristics were generally balanced across treatment groups. Participants had a mean age of 36.0 years and 56.4% were male. Most participants were White (88.4%), not Hispanic or Latino (96.0%) (B7981007 INDI.14.1.2.1).

Safety Results:

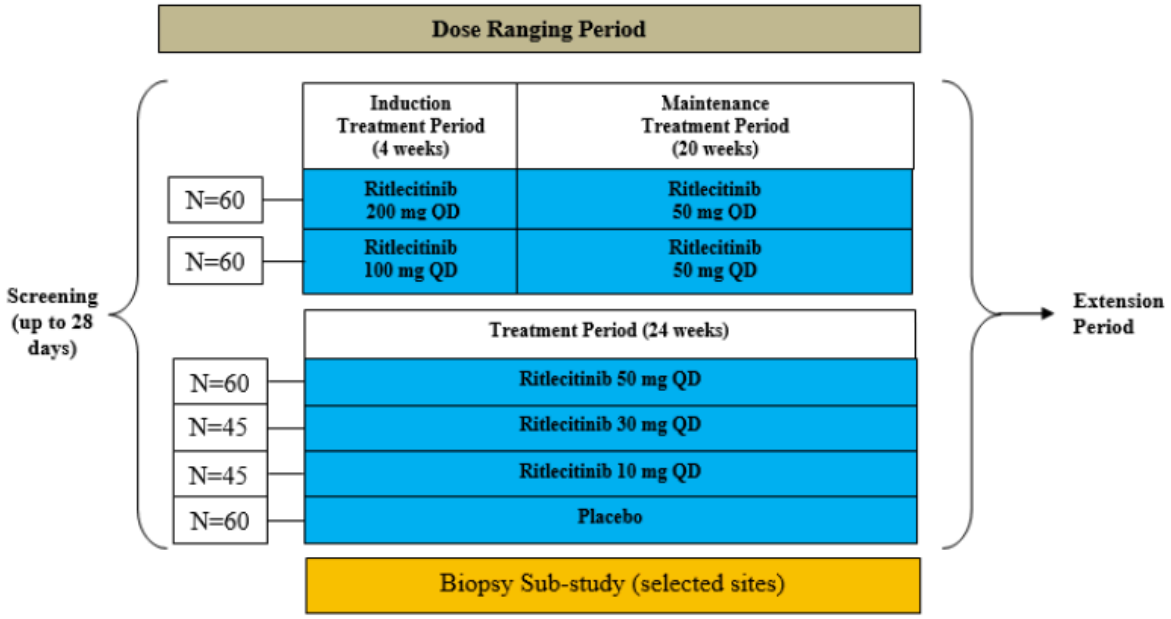
There were no deaths or pregnancies reported (B7981007 INDI.14.3.2.2.1; INDI.16.2.7).

52 participants experienced 60 SAEs (B7981007 INDI.14.3.2.2.2). The majority of events were resolved and were considered by the Investigator and Sponsor as unrelated to study treatment.

Appendix 2.5. B7981019 (Completed)

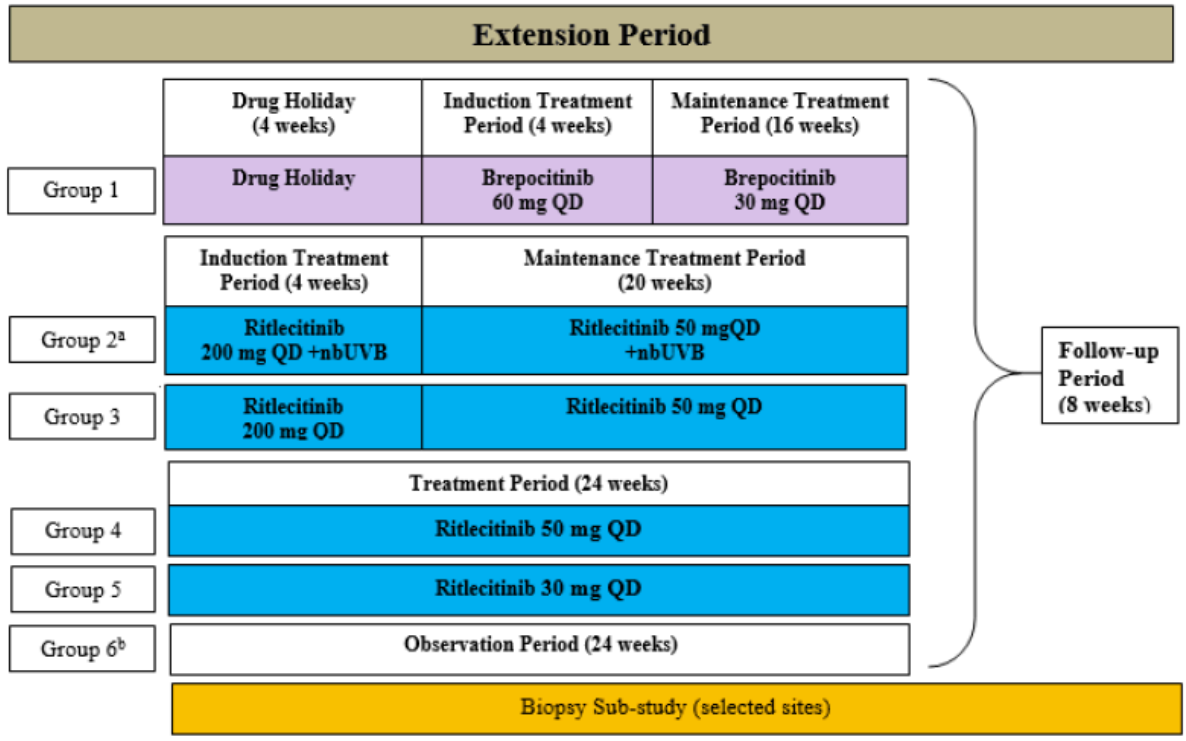
A Phase 2b randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety profile of ritlecitinib with a partially blinded extension period to evaluate the efficacy and safety of ritlecitinib and brepocitinib in participants with active non-segmental vitiligo (B7981019 CSR).

Figure 27. Design Schematic of Study B7981019 for Screening and Dose Ranging Period



Source: B7981019 CSR Figure 1

Figure 28. Design Schematic of Study B7981019 for Extension Period and Follow-up



a. Participants who had <10% improvement in T-VASI at ExtWeek 12 from the BL value at DR Period Week 24 were discontinued from the treatment and entered E-Term and Follow Up Period.
b. Visits were conducted every 4 weeks until EOS or until ≥30% depigmentation from BL T-VASI occurred, whichever was shorter. No follow up visits were deemed to be performed for participants in Group 6.
Source: B7981019 CSR Figure 2

Dose ranging period

Demographics and Participant Disposition

A total of 578 participants were screened; 366 participants were randomized to study treatment. Of the 364 treated participants, 66 (18.1%) discontinued from study intervention; 19 (5.2%) participants who discontinued study intervention due to AEs.

Demographic characteristics were generally balanced across treatment groups. Participants had a mean age of 44.98 years and 53.0% were female. Most participants were White, not Hispanic or Latino.

The most frequently received concomitant treatments included ibuprofen (69 [19.0%]), paracetamol (69 [19.0%]), and levothyroxine sodium (39 [10.7%]).

Safety Results

- Ritlecitinib was generally safe and well-tolerated.

Dose ranging period:

- The proportion of participants with AEs was higher in 200/50 mg (56 [86.2%] participants with 166 AEs) compared with placebo (52 [78.8%] participants with 144 AEs). The proportions of participants with AEs

in other dose groups were similar or lower than placebo. The SOCs with the highest proportion of participants who had TEAEs were:

  - Infections and Infestations (45.9%), Skin and Subcutaneous Tissue Disorders (19.8%), and Gastrointestinal Disorders (18.4%).

- Loading dosing (200 mg or 100 mg) did not result in an increase in AEs compared with maintenance dosing (50 mg).

- The majority of the TEAEs were mild or moderate in severity and the number of severe events was not dose-related.

  - 11 participants experienced 12 severe events:

  - 200/50 mg (2 [3.1%]): increased AST (related) and increased CK (related, drug discontinued); back pain

  - 50 mg (5 [7.5%]): 2 back pain (1 not resolved); dizziness (related, drug discontinued); migraine (SAE); depression (not resolved)

  - 30 mg (1 [2.0%]): esophageal spasm (drug interrupted, SAE)

  - 10 mg (1 [2.0%]): migraine (drug discontinued, SAE)

  - Placebo (2 [3.0%]): increased CK (related, drug discontinued); neurogenic bladder (SAE)

- 19 (5.2%) participants discontinued from study due to AEs

- No deaths were reported.

- There were no dose-related trends in SAEs, severe AEs, AEs leading to discontinuation/dose reduction, other significant AEs (dermatological events, including herpes zoster AEs, and hearing test abnormalities), or the most frequently reported AEs.

- SAEs (1 each) were reported in the 50 mg, 30 mg, 10 mg and placebo groups were all assessed as unrelated to ritlecitinib.

- There were 2 cases of skin cancer, squamous cell carcinoma (200/50 mg) and basal cell carcinoma (100/50 mg); both were unrelated to study intervention and participants recovered.

- There were 4 cases of HZ that were moderate in severity, and none was an SAE.

- Events of rash (urticarial, maculopapular, other) were all mild or moderate in severity (8 participants [4 in 200/50 mg, 2 in 50 mg, 1 each in 100/50 mg and 30 mg]).

- No clinically meaningful trends in hematology, liver function, kidney function, lipids, or chemistry lab parameters were observed.

Extension period (all participants)

Demographics and Participant Disposition

- Of the 295 participants assigned to the extension period, 293 received treatment and were included in the extension analysis set. B7981019 CSR Figure 3 presents the flow of participants from the DR Period to the extension period. The majority of participants were allocated to long-term ritlecitinib (extension group 3: 187).

- Demographic characteristics were generally balanced across treatment groups. Participants had a mean age of 45.10 years and 53.9% were female. Most participants were White, not Hispanic or Latino.

- The most frequently received concomitant treatments included ibuprofen (53 [18.1%]) and paracetamol (45 [15.4%]).

Safety Results

- The incidence of AEs was similar across groups.

- The overall incidence and number of AEs was lower in the extension period (66.2% of participants, 454 AEs) compared with the dose ranging period (76.1% of participants, 756 AEs). The SOCs with the highest proportion of participants who had TEAEs were:

    - Infections and Infestations (32.8%), Skin and Subcutaneous Tissue Disorders (14.3%), and Nervous System Disorders (10.9%).

- 8 participants experienced 10 severe events. Severe AEs for the ritlecitinib treated groups were:

    - Extension group 3 (6 [3.2%]): back pain and migraine; upper abdominal pain; diarrhea and vomiting (drug interrupted); URTI; wisdom teeth removal; radius fracture.

- There were no dose-related trends in SAEs, severe AEs, or AEs leading to discontinuation from the study.

- Permanent discontinuations in the ritlecitinib treated groups are presented below:

    - Extension group 2 (1): Viral rash

    - Extension group 3 (6): 2 decreased ALC (both related); 2 hearing loss (both related [as assessed by investigator, but not meeting CTCAE 4.03 classification for hearing loss as per the evaluation by the external ENT consultant], 1 not resolved); 1 each-increased LFT (related, not resolved) and rash (related).

- There were no SAEs assessed as related to ritlecitinib treatment.

- There were no deaths.

- There were no dose-related trends in other significant AEs (dermatological events, including HZ AEs, and hearing test abnormalities) or the most frequently reported AEs.

- Events of rash (maculopapular, other) were all mild or moderate in severity (2 each in extension group 2 and 3).

- No clinically meaningful trends for hematology, liver, renal, lipids or chemistry lab parameters were observed.

Appendix 3. Custom MedDRA Query Terms

Appendix 3.1. Herpes Zoster

Table 108. Herpes Zoster CMQ Terms (PT)

Genital herpes zoster	Herpes zoster meningoradiculitis	Varicella zoster gastritis
Herpes zoster	Herpes zoster necrotising retinopathy	Varicella zoster oesophagitis
Herpes zoster cutaneous disseminated	Herpes zoster oticus	Varicella zoster pneumonia
Herpes zoster infection neurological	Herpes zoster pharyngitis	Varicella zoster sepsis
Herpes zoster meningitis	Herpes zoster reactivation	Varicella zoster virus infection
Herpes zoster meningoencephalitis	Ophthalmic herpes zoster	Post herpetic neuralgia
Herpes zoster meningomyelitis		

Appendix 3.2. Herpes Simplex

Table 109. Herpes Simplex CMQ Terms (PT)

Colitis herpes	Herpes simplex gastritis	Herpes simplex virus conjunctivitis neonatal
Congenital herpes simplex infection	Herpes simplex hepatitis	Herpes simplex visceral
Gastritis herpes	Herpes simplex meningitis	Herpes virus infection
Genital herpes	Herpes simplex meningoencephalitis	Lower respiratory tract herpes infection
Genital herpes simplex	Herpes simplex meningomyelitis	Meningitis herpes
Herpes dermatitis	Herpes simplex necrotising retinopathy	Meningoencephalitis herpes simplex neonatal
Herpes oesophagitis	Herpes simplex oesophagitis	Meningoencephalitis herpetic
Herpes pharyngitis	Herpes simplex otitis externa	Meningomyelitis herpes
Herpes sepsis	Herpes simplex pharyngitis	Nasal herpes
Herpes simplex	Herpes simplex pneumonia	Neonatal mucocutaneous herpes simplex
Herpes simplex bronchitis	Herpes simplex reactivation	Ophthalmic herpes simplex
Herpes simplex cervicitis	Herpes simplex sepsis	Oral herpes
Herpes simplex colitis	Herpes simplex viraemia	Pneumonia herpes viral
Herpes simplex encephalitis		

Appendix 3.3. Tuberculosis Infections

Table 110. Tuberculosis CMQ Terms (PT)

Adrenal gland tuberculosis	Mammary tuberculosis	Tuberculosis of eye
Bone tuberculosis	Meningitis tuberculous	Tuberculosis of genitourinary system
Bovine tuberculosis	Oesophageal tuberculosis	Tuberculosis of intrathoracic lymph nodes
Choroid tubercles	Oral tuberculosis	Tuberculosis of peripheral lymph nodes
Congenital tuberculosis	Pericarditis tuberculous	Tuberculosis ureter

Table 110. Tuberculosis CMQ Terms (PT)

Conjunctivitis tuberculous	Peritoneal tuberculosis	Tuberculous endometritis
Cutaneous tuberculosis	Prostatitis tuberculous	Tuberculous laryngitis
Disseminated Bacillus Calmette-Guerin infection	Pulmonary tuberculoma	Tuberculous pleurisy
Disseminated tuberculosis	Pulmonary tuberculosis	Tuberculous tenosynovitis
Ear tuberculosis	Renal tuberculosis	Mycobacterium tuberculosis complex test
Epididymitis tuberculous	Salpingitis tuberculous	Mycobacterium tuberculosis complex test positive
Erythema induratum	Silicotuberculosis	Tuberculin test
Extrapulmonary tuberculosis	Spleen tuberculosis	Tuberculin test false negative
Female genital tract tuberculosis	Thyroid tuberculosis	Tuberculin test positive
Immune reconstitution inflammatory syndrome associated tuberculosis	Tuberculoma of central nervous system	Interferon gamma release assay
Intestinal tuberculosis	Tuberculosis	Interferon gamma release assay positive
Joint tuberculosis	Tuberculosis bladder	Atypical mycobacterium test positive
Latent tuberculosis	Tuberculosis gastrointestinal	Seroconversion test
Lupus vulgaris	Tuberculosis liver	Seroconversion test positive
Lymph node tuberculosis	Tuberculosis of central nervous system	False positive tuberculosis test
Male genital tract tuberculosis		

Appendix 3.4. Arterial Thromboembolic Events

Table 111. ATE CMQ Terms (PT)

Acute myocardial infarction	Coronary artery occlusion	Post procedural myocardial infarction
Amaurosis	Coronary artery thrombosis	Postinfarction angina
Amaurosis fugax	Embolism arterial	Precerebral artery occlusion
Aortic embolus	Femoral artery embolism	Precerebral artery thrombosis
Aortic thrombosis	Hepatic artery embolism	Pulmonary artery occlusion
Arterial occlusive disease	Hepatic artery occlusion	Pulmonary artery thrombosis
Arterial thrombosis	Hepatic artery thrombosis	Renal artery occlusion
Basal ganglia infarction	Iliac artery embolism	Renal artery thrombosis
Basilar artery occlusion	Iliac artery occlusion	Renal embolism
Basilar artery thrombosis	Ischaemic cerebral infarction	Retinal artery embolism
Blindness transient	Ischaemic stroke	Retinal artery occlusion
Brachiocephalic artery occlusion	Lacunar infarction	Retinal artery thrombosis
Capsular warning syndrome	Leriche syndrome	Silent myocardial infarction
Carotid arterial embolus	Mesenteric arterial occlusion	Spinal artery embolism
Carotid artery occlusion	Mesenteric artery embolism	Spinal artery thrombosis
Carotid artery thrombosis	Mesenteric artery stenosis	Splenic artery thrombosis
Cerebellar artery occlusion	Mesenteric artery thrombosis	Splenic embolism
Cerebellar artery thrombosis	Myocardial infarction	Subclavian artery embolism
Cerebral artery embolism	Myocardial necrosis	Subclavian artery occlusion
Cerebral artery occlusion	Papillary muscle infarction	Subclavian artery thrombosis
Cerebral artery thrombosis	Penile artery occlusion	Transient ischaemic attack

Table 111. ATE CMQ Terms (PT)

Cerebral hypoperfusion	Peripheral arterial occlusive disease	Truncus coeliacus thrombosis
Cerebrovascular stenosis	Peripheral artery occlusion	Vertebral artery occlusion
Coeliac artery occlusion	Peripheral artery thrombosis	Vertebral artery thrombosis
Coronary artery embolism	Peripheral embolism	

Appendix 3.5. Hemorrhage

Table 112. Hemorrhage SMQ Terms

SMQ1	Haemorrhage laboratory terms, Narrow
SMQ2	Haemorrhage terms (excl laboratory terms), Narrow

Appendix 3.6. Atrial Fibrillation

Table 113. Atrial Fibrillation SMQ Terms (SMQ, PT)

SMQ	Supraventricular tacharrhythmias	SMQ	Tachyarrythmia terms, nonspecific
PT	Arrhythmia supraventricular	PT	Anomalous atrioventricular excitation
PT	Atrial fibrillation	PT	Cardiac fibrillation
PT	Atrial flutter	PT	Cardiac flutter
PT	Atrial parasystole	PT	Extrasystoles
PT	Atrial tachycardia	PT	Tachyarrhythmia
PT	Congenital supraventricular tachycardia		
PT	Frederick's syndrome		
PT	Junctional ectopic tachycardia		
PT	Sinus tachycardia		
PT	Supraventricular extrasystoles		
PT	Supraventricular tachyarrhythmia		
PT	Supraventricular tachycardia		

Appendix 3.7. Dermatological

Table 114. Dermatological CMQ Terms (PT, HLT)

PT	Angioedema	HLT	Dermatitis and eczema	HLT	Rashes, eruptions and exanthems NEC
HLT	Urticarias	PT	Drug eruption	PT	Dermatitis artefacta
PT	Chronic papillomatous dermatitis	PT	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	PT	Vitiligo
PT	Dermatitis bullous	PT	Fixed eruption	PT	Post inflammatory pigmentation change
PT	Koebner phenomenon	PT	Periarticular thenar erythema with onycholysis	PT	Erythema induratum
PT	Erythema multiforme	PT	Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema	PT	Erythema nodosum

Table 114. Dermatological CMQ Terms (PT, HLT)

PT	SJS-TEN overlap	PT	Toxic skin eruption	PT	Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia
PT	Stevens-Johnson syndrome	HLT	Erythemas	PT	Paraneoplastic dermatosis
PT	Toxic epidermal necrolysis	PT	Dermatitis exfoliative	PT	Scleroedema
PT	Acute cutaneous lupus erythematosus	PT	Dermatitis exfoliative generalised	PT	Necrotic angiodermatitis
PT	Chronic cutaneous lupus erythematosus	PT	Erythrodermic atopic dermatitis	PT	Pyoderma gangrenosum
PT	Cutaneous lupus erythematosus	PT	Cutaneous malacoplakia	PT	Pyogenic sterile arthritis pyoderma gangrenosum and acne syndrome
PT	Subacute cutaneous lupus erythematosus	PT	Cutaneous sarcoidosis	PT	Acarodermatitis
PT	Systemic lupus erythematosus	PT	Granulomatous dermatitis	PT	Onchodermatitis
HLT	Dermal and epidermal conditions NEC	PT	Interstitial granulomatous dermatitis	PT	Acrodermatitis chronica atrophicans
PT	Acquired perforating dermatosis	PT	Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis	PT	Erythema migrans
PT	Cheilitis	HLT	Papulosquamous conditions	PT	Pyoderma
PT	Eosinophilic pustular folliculitis	HLT	Photosensitivity and photodermatosis conditions	PT	Folliculitis
PT	Erythema dyschromicum perstans	PT	Eyelids pruritus	PT	Septic rash
PT	Erythrosis	PT	Pruritus	PT	Disseminated varicella zoster virus infection
PT	Koebner phenomenon	PT	Pruritus allergic	PT	Herpes dermatitis
PT	Macule	PT	Dermatitis psoriasiform	PT	Herpes simplex
PT	Neutrophilic dermatosis	PT	Erythrodermic psoriasis	PT	Herpes simplex otitis externa
PT	Pain of skin	PT	Guttate psoriasis	PT	Herpes zoster
PT	Papule	PT	Palmoplantar pustulosis	PT	Herpes zoster cutaneous disseminated
PT	Rheumatoid neutrophilic dermatosis	PT	Paradoxical psoriasis	HLT	Acnes
PT	Skin burning sensation	PT	Psoriasis	PT	PASH syndrome
PT	Skin lesion inflammation	PT	Pustular psoriasis	HLT	Rosaceas
PT	Skin toxicity	HLT	Pustular conditions	PT	Angiodermatitis
PT	Transient acantholytic dermatosis			PT	Skin oedema
				PT	Vasculitic rash
				PT	Serum sickness
				PT	Serum sickness-like reaction
				PT	Varicella zoster virus infection

Appendix 3.8. Fractures

Table 115. Fracture CMQ Terms (PT)

Atypical fracture	Clavicle fracture	Upper limb fracture
Avulsion fracture	Epiphyseal fracture	Wrist fracture
Bone fissure	Femoral neck fracture	Acetabulum fracture

Table 115. Fracture CMQ Terms (PT)

Bone fragmentation	Femur fracture	Ilium fracture
Comminuted fracture	Fibula fracture	Pelvic fracture
Complicated fracture	Foot fracture	Sacroiliac fracture
Compression fracture	Forearm fracture	Craniofacial fracture
Fracture	Fracture of clavicle due to birth trauma	Facial bones fracture
Fracture displacement	Greenstick fracture	Fractured skull depressed
Impacted fracture	Hand fracture	Skull fracture
Jaw fracture	Hip fracture	Skull fractured base
Metaphyseal corner fracture	Humerus fracture	Cervical vertebral fracture
Multiple fractures	Limb fracture	Chance fracture
Open fracture	Lisfranc fracture	Fractured coccyx
Osteophyte fracture	Lower limb fracture	Fractured sacrum
Osteoporotic fracture	Maisonneuve fracture	Lumbar vertebral fracture
Pathological fracture	Osteochondral fracture	Spinal compression fracture
Periprosthetic fracture	Patella fracture	Spinal fracture
Pseudofracture	Radius fracture	Spinal fusion fracture
Stress fracture	Scapula fracture	Thoracic vertebral fracture
Subchondral insufficiency fracture	Scapulothoracic dissociation	Costal cartilage fracture
Traumatic fracture	Tibia fracture	Flail chest
Ankle fracture	Torus fracture	Rib fracture
Atypical femur fracture	Ulna fracture	Sternal fracture

Appendix 3.9. Neurosafety

Table 116. Neurosafety Customized HLG Terms and Adjudication EOI Terms

Customized HLG of Adjudicated EOI Term	**Adjudicated EOI Term**
Brain death	Brain death
Central hearing disorder	Central hearing disorder
Coordination and balance disturbance	Coordination and balance disturbance
Demyelinating disorders	Demyelinating disorders
Disorders of cranial nerve function	Cranial nerve disorder (except CNI, CNII, inner ear and CNVIII)
	Inner ear and VIIIth CN disorders
	Change in taste or smell
Disorders of higher integrative functions	Speech and language disorders
	Amnesia
	Cortical dysfunction
	Cognitive disorder
	Confusion and disorientation
	Disturbance in attention
	Disturbance in consciousness
Disorders of inflammation (excluding infection and trauma)	Disorders of inflammation (excluding infection and trauma)
Disorders of integrative motor functions (excluding CN and peripheral neuropathies)	Spinal cord and nerve root disorder
	Paralysis and paresis (excluding CN and peripheral nerves)
	Gait disturbance
	Extrapyramidal symptoms (excluding Parkinsonian)

Table 116. Neurosafety Customized HLG Terms and Adjudication EOI Terms

Customized HLG of Adjudicated EOI Term	Adjudicated EOI Term
Disorders of lethargy and somnolence	Asthenia
	Somnolence
Disorders of the autonomic nervous system including presyncope and syncope	Presyncope
	Syncope
	Autonomic nervous system imbalance
Disorders of the integrative visual system	Visual impairment and blindness (excluding color blindness)
	Visual pathway disorder
	Pupillary disorder
	Visual disorder
Dizziness (Not vertigo or presyncope)	Dizziness (Not vertigo or presyncope)
Encephalopathy	Encephalopathy
Headache	Headache
Neurodegenerative disorders	Neurodegenerative disorders
Other neurological signs, symptoms, and imaging	Muscle tone abnormal
	Finding on imaging only
	Abnormal reflexes
	Neurological signs and symptoms (NOS)
Paresthesia and dysesthesia	Paresthesia and dysesthesia
Peripheral neuropathy	Peripheral neuropathy
Seizures and seizure disorders	Seizures and seizure disorders
Sensorineural hearing loss	Sensorineural hearing loss
Unspecified audiological disorders	Unspecified audiological disorders

Appendix 4. CTCAE Grades (v 5.0)

Table 117. CTCAE Grade

CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anemia	Hgb <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 – 80 g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Neutrophil count decreased	<LLN - 1500/mm^3; <LLN - 1.5 × 10^9/L	<1500 - 1000/mm^3; <1.5 - 1.0 × 10^9 /L	<1000 - 500/mm^3; <1.0 - 0.5 × 10^9 /L	<500/mm^3; <0.5 × 10^9 /L	-
Lymphocyte count decreased	<LLN - 800/mm^3; <LLN - 0.8 × 10^9/L	<800 - 500/mm^3; <0.8 - 0.5 × 10^9 /L	<500 - 200/mm^3; <0.5 - 0.2 × 10^9 /L	<200/mm^3; <0.2 × 10^9 /L	-
Platelet count decreased	<LLN - 75,000/mm^3; <LLN -75.0 × 10^9 /L	<75,000 - 50,000/mm^3; <75.0 - 50.0 × 10^9 /L	<50,000 - 25,000/mm^3; <50.0 - 25.0 × 10^9 /L	<25,000/mm^3; <25.0 × 10^9/L	-
CD4 lymphocytes decreased	<LLN - 500/mm^3; <LLN - 0.5×10^9 /L	<500 - 200/mm^3; <0.5 - 0.2 × 10^9 /L	<200 - 50/mm^3; <0.2 × 0.05 - 10^9 /L	<50/mm^3; <0.05 × 10^9 /L	-
CK increased	>ULN - 2.5× ULN	>2.5× ULN – 5× ULN	>5× ULN - 10× ULN	>10× ULN	-

Source: [46]

Appendix 5. Laboratory Retest and Discontinuation

Participants who had abnormalities for laboratory evaluations of interest outlined in Table 118 were required to promptly retest or discontinue study medication due to the laboratory abnormalities. The specific criteria for hematologic retest, retest, and discontinuation criteria are included in Table 118 for Studies B7981015, B7981032, B7981019, B7981037, and B7931005.

Table 118. Laboratory Retest and Discontinuation Criteria

	Retest		Discontinuation	
	Studies B7981015, B7981037, and B7981032	**Studies B7931005 and B7981019**	**Studies B7981015, B7981037, and B7981032**	**Studies B7931005 and B7981019**
Hematology				
Platelets[a] (× 10^9/L)	<100.0	<100	<75.0	<75.0
Hgb[a] (g/dL)	<10.0 or decrease of ≥2.0 from BL	<9.0	<9.0 g/dL or decrease of >30% from BL	<8.0
Lymphocytes[a,e] (× 10^9/L)	<0.6	<0.6	<0.5	<0.5
Neutrophils[a] (× 10^9/L)	<1.0	<2.0	<0.75	<1.0
Chemistry				
AST[d] (× ULN)	b	-	c	>2.5
ALT[d] (× ULN)	b	-	c	>2.5
TBili[d] (× ULN)	b	-	-	>1.5
Creatine kinase[a,f] (× ULN)	>3	>3	>10	>10

Source: B7981015 Protocol Appendix 3.1, 3.2; B7931005 Protocol Appendix 6.1, 6.2; B7981019 Protocol Appendix 5.1, 5.2; B7981037 Protocol Appendix 5, 7; B7981032 Protocol Sections 10.8.1, 10.8.2

a. Re-testing timeframe within 1 week for all studies.
b. Participants who presented with the following laboratory abnormalities were evaluated further:
Participants with AST/ALT and TBili BL values within the normal range who subsequently presented with AST or ALT values >3× ULN AND a TBili value >2× ULN with no evidence of hemolysis and an alkaline phosphatase value <2× ULN or not available.
For participants with BL AST or ALT or TBili values above the ULN, the following threshold values were used in the definition mentioned above, as needed, depending on which values were above the ULN at BL:
Preexisting AST or ALT BL values above the normal range: AST or ALT values >2× BL values AND >3× ULN; or >8× ULN (whichever was smaller);
Preexisting values of TBili above the normal range: TBili level increased from BL value by an amount of at least 1× ULN or if the value reached >3× ULN (whichever was smaller).
c. AST or ALT that met any of the following:
>3× ULN with at least one TBili value >2× ULN;
>3× ULN accompanied by signs or symptoms consistent with hepatic injury (eg, new onset elevated PT/INR);
Two sequential AST or ALT elevations >5× ULN, regardless of TBili or accompanying signs or symptoms.
d. Re-testing timeframe within 48 hours in Study B7981015 and B7981032.
e. Participants with ALC <500/mm^3 (0.5 × 10^9/L) were to be reflex-tested for FACS-TBNK until the absolute lymphocyte count resolved or stabilized at a level acceptable to the investigator and sponsor.
f. In addition to re-testing creatine kinase >3× ULN, urine myoglobin was performed as reflex testing for any participant with creatine kinase >10× ULN.

Appendix 6. Overview of Safety Results in Alopecia Areata

AEs Section 2	AEs were generally mild, self-limiting, and seldom required dose interruption or permanent discontinuation of therapy. In the PCPAA, the most frequent events overall (≥2% in any treatment group) that occurred more commonly in the ritlecitinib groups than placebo and in a dose-related fashion were diarrhea (9.2% in 50/50 mg; 3.8% in placebo), acne (6.2% in 50/50 mg; 4.7% in placebo), urticaria (4.6% in 50/50 mg; 1.4% in placebo), rash (3.8% in 50/50 mg; 0.9% in placebo), dizziness (2.3% in 50/50 mg; 1.4% in placebo), and blood creatine phosphokinase increased (1.5% in 50/50 mg; 0 in placebo). In addition, herpes zoster, although occurring in <2% of participants, did appear to have a dose response and occurred more commonly in the ritlecitinib groups compared to placebo (1.5% in 50/50 mg; 0 in placebo). In the AEP, the most frequent events (≥5%) that occurred in All 50 mg included headache (12.6%), nasopharyngitis (9.6%), SARS-CoV-2 test positive (9.1%), acne (8.2%), URTI (7.9%), pyrexia (5.2%), cough (5.1%), and urticaria (5.0%). **Dose-response** • In the PCP, there was no increase in proportion and IR of participants experiencing TEAEs, SAEs, severe AEs, permanent discontinuation from study or study drug or temporary discontinuation from study drug due to AEs with increasing dose (Section 2.1.1). • **Loading dose**: There was a higher proportion (≥2% difference) of participants with TEAEs of tinnitus, nausea, folliculitis, URTI, UTI, and dizziness in 200/50 mg compared with 50/50 mg in the PCPAA. • **50/50 mg vs 30/30 mg**: A higher proportion (≥2% difference) of participants in 50/50 mg experienced diarrhea and a higher proportion of participants in 30/30 mg experienced nausea, nasopharyngitis, URTI, myalgia and headache. • No increase in IR with increasing dose was observed for safety events of interest (Section 2.1.5). • In the OYEP • The most frequent events (≥5%) reported in All 50 mg were nasopharyngitis, headache, URTI, diarrhea, folliculitis, acne, urticaria, nausea, and dizziness. Diarrhea was reported more frequently in All 50 mg compared with All 30 mg or 10 mg, while nasopharyngitis, headache, URTI, folliculitis, acne, nausea, and dizziness were similar across All 50 mg and All 30 mg (Section 2.1.1.2).
Severe AEs Section 2.1.1	PCP: 1.5% of participants experienced severe AEs in 50/50 mg. AEP: 4.7% of participants experienced severe AEs in All 50 mg.
Deaths Section 2.1.2	2 deaths were reported in the AEP: 1 AE of breast cancer [spindle cell carcinoma] and 1 AE of acute respiratory failure/cardiorespiratory arrest.
Serious AEs Section 2.1.3	PCP: No participant experienced a SAE in 50/50 mg. The most frequently reported SAEs by SOC were in Infections and Infestations; no individual PT SAE was reported for more than 1 participant in any treatment group. AEP: The most frequently reported SAEs by SOC were in Infections and Infestations (0.9% in Any Ritlecitinib). SAEs by PT reported by ≥2 participants (n, %) in Any Ritlecitinib included appendicitis (5, 0.3%), breast cancer (3, 0.3%), invasive lobular breast

	carcinoma (1, 0.1%), abortion spontaneous (3, 0.3%), acute respiratory failure (3, 0.2%), COVID-19 (2, 0.1%), COVID-19 pneumonia (2, 0.1%), migraine (2, 0.1%) and suicidal behavior (2, 0.1%).
AEs Leading to Permanent Discontinuation From Study or Study Drug Section 2.1.4.1	PCP: In 50/50 mg, 1.5% of participants permanently discontinued from study or study drug due to AEs; the AE leading to permanent discontinuation from study or study drug that occurred in more than 1 participant was urticaria (2 [1.5%]). AEP: In All 50 mg, 4.9% of participants were permanently discontinued from study or study drug due to AEs. AEs leading to permanent discontinuation from study or study drug that occurred in >1 participant in All 50 mg (n, %) were urticaria (6, 0.4%), blood creatine phosphokinase increased (4, 0.3%), lymphocyte count decreased (3, 0.2%), breast cancer (3, 0.2%)/Invasive lobular breast carcinoma (1, 0.1%), dizziness (3, 0.2%), headache (3, 0.2%), COVID-19 pneumonia (2, 0.1%), alanine aminotransferase increased (3, 0.2%), aspartate aminotransferase increased (2, 0.1%), acute respiratory failure (3, 0.2%), and rash (2, 0.1%).
	Safety AEs of Interest
Serious Infections Section 2.1.5.1	PCP: There were no serious infections in 50/50 mg and placebo. The proportion of participants experiencing serious infections was higher in ritlecitinib (200/50 mg [0.9%]; All 50 mg [0.6%]; All 30 mg [0.4%]) than placebo (0). AEP: The proportion and IR/100 PY (95% CI) of participants experiencing serious infections was 0.8%, 0.66 (0.35, 1.14) in All 50 mg. The most frequently experienced serious infections in All 50 mg were appendicitis (4 [0.3%]), COVID-19 (2 [0.1%]), and COVID-19 pneumonia (2 [0.1%]).
Opportunistic Infections, Confirmed by Review Section 2.1.5.2	PCP: There were 2 participants (1 [0.5%] in 200/50 mg and 1 [0.3%] in 50/50 mg) with a confirmed OI of HZ (multidermatomal) AEP: There were 2 (0.1%) participants with a confirmed OI of HZ (multidermatomal) in All 50 mg (same participants as in PCP).
Herpes Zoster Section 2.1.5.3	PCP: The proportion of participants experiencing HZ was 1.5% in 50/50 mg compared with placebo (0.4%). AEP: The proportion and IR/100PY (95% CI) of participants in All 50 mg experiencing HZ was 1.4% (1.17 [0.74, 1.76]) compared with 0.9% (1.85 [0.46, 5.15]) in PCPAA All 50 mg. There was no increase in IR with increasing dose or increase in IR of HZ with loading dose. There were 2 confirmed OIs of HZ (multidermatomal). There were no SAEs of HZ and no events with visceral or CNS involvement. HZ events generally resolved or were resolving without discontinuation of ritlecitinib. In AEP, 1 (0.1%) participant permanently discontinued from study or study drug due to HZ. There was a trend toward increasing IR/100 PY (95% CI) with increasing age in adults (18 to <50 years: 1.11 [0.63, 1.84]; ≥50 years: 2.20 [0.95, 4.38]; ≥65 years: 8.23 [2.09, 22.41]).
Herpes Simplex Section 2.1.5.4	PCP: The incidence of HS in the ritlecitinib groups was 2.0% in 50/50 mg and similar to placebo (2.2%). AEP: The proportion and IR of participants experiencing HS was lower than reported in PCP. There were no serious or severe events of HS; events resolved without discontinuation of ritlecitinib.
TB, Adjudicated	PCP and AEP: No cases of active TB were reported.

Section 2.1.5.5	
Malignancies Excluding NMSC, Adjudicated Section 2.1.5.7.1	PCP: There was 1 (0.5%) participant in 200/50 mg (receiving 50 mg at onset of event) with an adjudicated malignancy of invasive lobular breast carcinoma. AEP: There were 7 (0.5%) participants in All 50 mg with adjudicated malignancies: breast cancer (3)/invasive lobular breast carcinoma (1), papillary thyroid cancer (1), testicular cancer (1), and malignant melanoma (1).
NMSC, Adjudicated Section 2.1.5.7.3	PCP: There were 2 (0.4%) participants with NMSC: 1 event of BCC in All 50 mg and 1 event of SCC in 200/50 mg AEP: 5 (0.3%) participants with NMSC: 3 events of BCC, 1 event each of SCC and Bowen's disease
CV Events, Adjudicated Section 2.1.5.8	**AEP**: • **MACE**: There were 3 (0.2%) participants with SAEs adjudicated as MACE events (IR/100PY [95% CI] 0.15 [0.03,0.43]): 1 Myocardial infarction (PT acute myocardial infarction), 1 Stroke, ischemic (PT retinal artery occlusion), and 1 Sudden cardiovascular death (PTs acute respiratory failure, cardio-respiratory arrest). The IR/100 PY (95% CI) for 2 events of non-fatal MACE was 0.09 (0.01, 0.30); and for 1 fatal MACE was 0.05 (0.00, 0.23). • **PE**: 1 (<1%) participant (All 50 mg) experienced PE. The IR/100 PY (95% CI) was 0.06 (0.00, 0.29). • **ATE**: 2 (0.1%) participants (All 50 mg) with SAEs (1 each acute myocardial infarction, retinal artery occlusion); IR/100 PY (95% CI) 0.09 (0.01, 0.33). Both events were adjudicated as non-fatal MACE.
Bleeding Events Section 2.1.5.9	There was no meaningful difference in TEAEs in the Hemorrhage SMQ with increasing dose or compared with placebo. There was no association of TEAEs in the Hemorrhage SMQ with changes in platelets.
Neurological Events of Interest, Adjudicated Section 2.1.5.10.1	PCP: The most frequently reported adjudicated EOI terms (n ≥2 in any treatment group) were Paresthesia and dysesthesia, Headache, Dizziness, and Syncope. In 50/50 mg, 2 (1.5%) participants experienced TEAEs meeting criteria for the adjudicated EOI term of Paraesthesia and dysesthesia, which was comparable to placebo (2 [0.9%]). There was 1 (0.4%) participant (All 30 mg) with an adjudicated EOI of Peripheral neuropathy. AEP: In All 50 mg, 24 (1.6%) participants experienced TEAEs meeting criteria for adjudicated EOI term Paresthesia and dysesthesia and 3 (0.2%) participants experienced TEAEs meeting criteria for adjudicated EOI term Peripheral neuropathy. Upon final adjudication following database release, 1 EOI term was updated from Peripheral neuropathy to Paraesthesia and dysesthesia and 1 TEAE was updated to meet criteria for an adjudicated EOI term of Paraesthesia and dysesthesia; the values shown here are updated from 22 (1.4%) for Paresthesia and dysesthesia and 4 (0.3%) for Peripheral neuropathy.
Audiological Events of Interest, Adjudicated Section 2.1.5.10.2	PCP: There were 3 participants (1 each in 50/50 mg [0.5%], All 30 mg [0.3%], and 10 mg [0.9%]) with adjudicated events of sensorineural hearing loss. AEP: There were no events that were adjudicated to meet criteria for the EOI term Central hearing disorder. There were 15 (1.0%) participants with TEAEs adjudicated to meet criteria for the EOI term Sensorineural hearing loss in All 50 mg and 18 (1.1%) participants in Any Ritlecitinib. In Any Ritlecitinib, the rate of adjudicated sensorineural hearing loss was higher in elderly participants (6.79 [1.72, 18.48]) than adults (0.94 [0.57, 1.47]) with wide CIs. There were no adjudicated events of sensorineural hearing loss in adolescents.

Dermatological Events of Interest Section 2.1.5.11	PCP: Dermatological events of interest (≥2% in any treatment group) that occurred more commonly in 50/50 mg than placebo included urticaria (6 [4.6%] and 3 [1.4%], respectively) and rash (5 [3.8%] and 2 [0.9%], respectively). AEP: In All 50 mg, the most frequent dermatologic AEs (PT) experienced by ≥2% participants were folliculitis (4.3%), acne (8.2%), urticaria (5.0%), and rash (2.0%). • The majority of dermatologic events were mild to moderate; few events led to interruption or discontinuation to treatment; there was 1 SAE (eczema). • Of the dermatologic events, events of urticaria resulted in the greatest number of interruptions or discontinuation from treatment, with a higher proportion of events in Asian participants. • There was a rapid accumulation of events of urticaria in the initial 8 weeks of treatment.
Contextualisation_ for Selected AEs of Interest Section 2.1.8	• The IRs of serious infection, malignancy excluding NMSC, BCC, SCC, MACE, VTE, and unadjudicated hearing loss in the US Study B7981051 TS AA Subcohort were higher than those observed in AEP All 50 mg; the IRs of breast cancer, HZ and HS among the US TS AA Subcohort were lower than those observed in AEP All 50 mg. • The IRs of serious infection, malignancy excluding NMSC, and MACE in the Danish Study B7981049 TS AA Subcohort (unadjudicated) were higher than observed in AEP All 50 mg; the IRs of breast cancer and hearing loss among the Danish TS AA Subcohort (unadjudicated) was lower than observed in AEP All 50 mg. • IRs of HZ, BCC, SCC, VTE, and ATE were generally similar between the AEP All 50 mg and the external cohort studies.
Clinical Laboratory Evaluations Section 3	**Hgb:** Median decrease from BL in 50/50 mg was comparable to placebo up to 24 weeks. A slight median decrease from BL in the first 2 to 4 weeks after initiation of treatment was more apparent in 200/50 mg and All 50 mg. Subsequently, Hgb levels returned towards baseline and remained stable. In the AEP, 1 (<0.1%) participant had confirmed Hgb <9 g/dL; no participant had confirmed Hgb <8 g/dL. **Leukocytes:** Small, variable changes in leukocytes from BL in the first weeks of treatment with ritlecitinib. Leukocyte levels remained stable up to Week 48. **ANC:** Slight and transient increase in median ANC levels from BL in the first 2 weeks after initiation of ritlecitinib and placebo, more apparent in 200/50 mg, 50/50 mg, All 50 mg, and All 30 mg. Neutrophils returned to BL and remained stable during long-term treatment. There was no meaningful increase in the incidence of TEAEs of neutropenia and decreased neutrophils in ritlecitinib compared with placebo. In the AEP, no participants had confirmed ANC of $<0.75 \times 10^3/mm^3$. **ALC:** Decrease in median ALC levels from BL in ritlecitinib groups with increasing dose compared with placebo. At Week 4, decreases in 50/50 mg ($-0.270 \times 10^3/mm^3$) were more apparent than placebo ($-0.030 \times 10^3/mm^3$). ALC partially recovered and remained stable at a lower level to Week 24. In AEP, 1 (0.1%) participant was permanently discontinued from study or study drug due to lymphopenia (ALC: $0.76 \times 10^3/mm^3$); 9 (0.6%) participants had confirmed ALC $<0.6 \times 10^3/mm^3$; 1 (<0.1%) participant had confirmed ALC $<0.5 \times 10^3/mm^3$. Age appeared to be a risk factor for lower ALC in participants ≥65 years of age.

	CD3, CD4, and CD8: Dose-related decrease at Week 4 in median levels in ritlecitinib groups, more apparent in 200/50 mg. After the initial decrease, the levels fully or partially recovered and remained stable with continued exposure from Week 4 to Week 24. Over the long-term, median levels remained stable at the lower level. **CD16/56:** There were early decreases observed in CD16/56 (NK cells), most apparent in groups who had received a 200 mg loading dose. Over the long-term, CD16/CD56 counts showed little change **CD19:** There was no meaningful change in CD19 (B lymphocyte) cells in ritlecitinib treatment groups. **Platelets:** Decrease in median platelet levels from BL to Week 2 in all ritlecitinib treatment groups was observed compared with placebo. At Week 2, decreases in 50/50 mg (-35.0 × 10^3/mm^3) were more apparent than placebo (4.0 × 10^3/mm^3). Median platelet levels remained stable and above the LLN over long-term treatment. In AEP, 1 (0.1%) participant was permanently discontinued from study or study drug due to thrombocytopenia (platelets: 76 × 10^3/mm^3). 1 (<0.1%) participant had a confirmed platelet count <100 × 10^3/mm^3; no participant had platelet count <75 × 10^3/mm^3. **Lipids:** Treatment with ritlecitinib was associated with concurrent small increases at Week 4 in TC, LDL-C, and HDL-C which did not progress over time. **Hepatic:** No meaningful changes in AST, ALT, alkaline phosphatase, or bilirubin, across treatment groups. There were no potential Hy's law cases. **Serum Creatinine:** No meaningful change across treatment groups **Creatine Kinase**: No meaningful change across treatment groups. The proportion of participants with CK increases >5× ULN or higher was similar across the ritlecitinib groups (3.9% in 50/50 mg in PCP), but higher than placebo (0.9%). There were no cases of rhabdomyolysis. **Immunoglobins:** No clinically meaningful CFB in median IgG or IgA levels. Over long-term treatment, there were slight decreases from BL in median IgM levels.
Safety in Intrinsic and Extrinsic Factors Section 5	Generally, the safety and tolerability profile of ritlecitinib was similar when compared across intrinsic factors, including adolescents relative to adults (Section 5). Meaningful differences within intrinsic factors included: Age: • In PCPAA All 50 mg, the proportion of adolescent participants experiencing acne and nasopharyngitis was higher (13.2% and 13.2%, respectively) compared with adults (4.9% and 9.4%, respectively). • In PCPAA All 50 mg, TEAEs of UTI, lymphocyte count decreased, and arthralgia were reported in a higher proportion of elderly participants (16.7%, 10.0%, and 13.3%, respectively) compared to adults (5.3%, 1.3%, and 3.4%, respectively).

- HZ: There was a trend toward increasing IR/100 PY (95% CI) with increasing age in adults (18 to <50 years: 1.11 [0.63, 1.84]; ≥50 years: 2.20 [0.95, 4.38]; ≥65 years: 8.23 [2.09, 22.41]).

Gender:

- In PCPAA All 50 mg, female participants were more likely to experience URTI (female: 10.3%; male 5.3%). There was a higher rate (IR/100 PY [95% CI]) of HZ in female participants (1.52 [0.91, 2.40]) than in males (0.60 [0.18, 1.46]), with overlapping CIs

Race:

- In PCPAA All 50 mg, the proportion of Asian participants experiencing URTI, folliculitis and urticaria was higher (15.9%, 12.2%, and 12.2%, respectively) than in White participants (6.8%, 2.6%, and 2.1%, respectively).

Appendix 7. 日本人集団で認められた有害事象

Appendix 7.1. B7981015 試験

Appendix 7.1.1. 第 24 週時までの治験薬との因果関係を問わない有害事象

Table 119. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 24 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo (N=9)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With any adverse event	3 (37.5)	2 (25.0)	0	5 (62.5)	6 (75.0)	2 (25.0)	0	8 (100.0)	4 (44.4)	1 (11.1)	0	5 (55.6)	7 (87.5)	0	0	7 (87.5)	3 (60.0)	0	0	3 (60.0)	3 (33.3)	3 (33.3)	0	6 (66.7)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphopenia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0

Table 119. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 24 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo (N=9)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ear discomfort	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0
Tinnitus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	4 (44.4)	0	0	4 (44.4)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dyspepsia	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Plicated tongue	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 119. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 24 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo (N=9)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Stomatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyrexia	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	3 (37.5)	0	0	3 (37.5)	6 (75.0)	0	0	6 (75.0)	3 (33.3)	0	0	3 (33.3)	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	2 (40.0)	0	0	2 (40.0)	3 (33.3)	0	0	3 (33.3)
Cystitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Folliculitis	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0
Gingivitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 119. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 24 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo (N=9)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Herpes simplex	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Laryngitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
Nasopharyngitis	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	4 (50.0)	0	0	4 (50.0)	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	2 (40.0)	0	0	2 (40.0)	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
Paronychia	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	0	0	0	0	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
Tonsillitis	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 119. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 24 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo (N=9)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Contusion	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ear canal injury	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fall	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Heat stroke	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ligament injury	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
INVESTIGATIONS	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Lymphocyte count decreased	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)

Table 119. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 24 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo (N=9)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Neutrophil count decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
White blood cell count decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
Decreased appetite	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
Back pain	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Myalgia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 119. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 24 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo (N=9)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pain in extremity	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Plantar fasciitis	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyogenic granuloma	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Headache	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 119. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 24 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo (N=9)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Presyncope	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Syncope	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
Dysmenorrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
Rhinitis allergic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
Rhinorrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 119. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 24 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo (N=9)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	0	3 (37.5)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	2 (22.2)	3 (37.5)	0	0	3 (37.5)	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Acne cystic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis atopic	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis contact	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
Drug eruption	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hand dermatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0
Urticaria	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	0	0	0	0	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)

Table 119. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 24 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo (N=9)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total preferred term events	10	2	0	12	14	3	0	17	14	1	0	15	9	0	0	9	8	0	0	8	7	4	0	11

a. If the same participant in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is counted. Participants are counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the participant experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild.
Includes all data collected since the first dose of study drug through Week 24. Maximum severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04OCT2021 (14:30) Source Data: adae Table Generation: 04OCT2021 (14:40)
(Database snapshot date : 12JUL2021) Output File: ./pmda_nda/B7981015_non_TLR_j/adae_s040_j
Table 14.3.1.2.1.3.j PF-06651600 is for Pfizer internal use.

Appendix 7.1.2. 第 48 週時までの治験薬との因果関係を問わない有害事象

Table 120. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=3)				Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=6)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With any adverse event	5 (62.5)	2 (25.0)	0	7 (87.5)	6 (75.0)	2 (25.0)	0	8 (100.0)	6 (66.7)	1 (11.1)	0	7 (77.8)	7 (87.5)	0	0	7 (87.5)	3 (60.0)	0	0	3 (60.0)	3 (100.0)	0	0	3 (100.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	0	4 (66.7)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphopenia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ear discomfort	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 120. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=3)				Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=6)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tinnitus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
EYE DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Borderline glaucoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	4 (44.4)	0	0	4 (44.4)	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)
Abdominal discomfort	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Abdominal pain	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 120. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=3)				Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=6)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Constipation	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dyspepsia	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Plicated tongue	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 120. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=3)				Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=6)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyrexia	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	3 (37.5)	0	0	3 (37.5)	6 (75.0)	1 (12.5)	0	7 (87.5)	5 (55.6)	0	0	5 (55.6)	3 (37.5)	0	0	3 (37.5)	2 (40.0)	0	0	2 (40.0)	3 (100)	0	0	3 (100)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Cystitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Folliculitis	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	2 (22.2)	0	0	2 (22.2)	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 120. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=3)				Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=6)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Herpes simplex	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Influenza	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Laryngitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	3 (37.5)	0	0	3 (37.5)	4 (50.0)	0	0	4 (50.0)	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	2 (40.0)	0	0	2 (40.0)	2 (66.7)	0	0	2 (66.7)	0	0	0	0
Paronychia	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Periodontitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 120. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=3)				Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=6)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pharyngitis	0	0	0	0	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Tonsillitis	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Contusion	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ear canal injury	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fall	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 120. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=3)				Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=6)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Heat stroke	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ligament injury	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
INVESTIGATIONS	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Lymphocyte count decreased	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Neutrophil count decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
White blood cell count decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)

Table 120. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=3)				Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=6)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Decreased appetite	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Back pain	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Myalgia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Plantar fasciitis	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 120. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=3)				Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=6)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tenosynovitis	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyogenic granuloma	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Dysgeusia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)

Table 120. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=3)				Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=6)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Headache	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Presyncope	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Syncope	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Dysmenorrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)

Table 120. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=3)				Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=6)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cough	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Rhinitis allergic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0
Rhinorrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	3 (37.5)	0	0	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	0	3 (37.5)	3 (33.3)	1 (11.1)	0	4 (44.4)	4 (50.0)	0	0	4 (50.0)	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)
Acne	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	2 (22.2)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)

Table 120. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=3)				Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=6)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Acne cystic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis atopic	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis contact	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Drug eruption	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eczema	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hand dermatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Miliaria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0

Table 120. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=3)				Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=6)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Urticaria	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	0	0	0	0	3 (37.5)	0	0	3 (37.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)
Total preferred term events	15	2	0	17	15	4	0	19	22	1	0	23	17	0	0	17	8	0	0	8	5	0	0	5	11	4	0	15

a. If the same participant in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is counted. Participants are counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the participant experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild.
Included data up to Week 48 and follow-up period (if applicable). Maximum severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04OCT2021 (14:30) Source Data: adae Table Generation: 04OCT2021 (14:40)
(Database snapshot date : 12JUL2021) Output File: ./pmda_nda/B7981015_non_TLR_j/adae_s040c_j
Table 14.3.1.2.3.3.j PF-06651600 is for Pfizer internal use.

Appendix 7.1.3. 第 24 週時までの治験薬と関連のある有害事象

Table 121. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity up to Week 24 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo (N=9)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With any adverse event	1 (12.5)	2 (25.0)	0	3 (37.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	0	4 (50.0)	4 (44.4)	1 (11.1)	0	5 (55.6)	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	2 (22.2)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphopenia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0
Ear discomfort	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0

Table 121. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity up to Week 24 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo (N=9)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tinnitus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyrexia	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	3 (37.5)	0	0	3 (37.5)	2 (22.2)	0	0	2 (22.2)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)

Table 121. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity up to Week 24 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo (N=9)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cystitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Folliculitis	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Herpes simplex	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
Pharyngitis	0	0	0	0	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
INVESTIGATIONS	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Lymphocyte count decreased	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)

Table 121. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity up to Week 24 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo (N=9)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Neutrophil count decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
White blood cell count decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Headache	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rhinorrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 121. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity up to Week 24 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo (N=9)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Acne cystic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Drug eruption	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total preferred term events	2	2	0	4	4	3	0	7	6	1	0	7	2	0	0	2	2	0	0	2	1	2	0	3

a. If the same participant in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is counted. Participants are counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the participant experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild.
Includes data up to lag days after last dose of study drug through Week 24. Maximum severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04OCT2021 (14:30) Source Data: adae Table Generation: 04OCT2021 (14:40)
(Database snapshot date : 12JUL2021) Output File: ./pmda_nda/B7981015_non_TLR_j/adae_s043_j
Table 14.3.1.3.1.3.j PF-06651600 is for Pfizer internal use.

Appendix 7.1.4. 第 48 週時までの治験薬と関連のある有害事象

Table 122. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=3)				Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=6)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With any adverse event	2 (25.0)	2 (25.0)	0	4 (50.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	0	4 (50.0)	6 (66.7)	1 (11.1)	0	7 (77.8)	3 (37.5)	0	0	3 (37.5)	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	3 (50.0)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphopenia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ear discomfort	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 122. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=3)				Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=6)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tinnitus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Constipation	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 122. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=3)				Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=6)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pyrexia	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	0	4 (50.0)	4 (44.4)	0	0	4 (44.4)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0
Cystitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Folliculitis	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	2 (22.2)	0	0	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Herpes simplex	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Influenza	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 122. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=3)				Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=6)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nasopharyngitis	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0
Pharyngitis	0	0	0	0	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
INVESTIGATIONS	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Lymphocyte count decreased	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Neutrophil count decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
White blood cell count decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)

Table 122. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=3)				Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=6)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Dysgeusia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Headache	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rhinorrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	2 (22.2)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Acne	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)

Table 122. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity up to Week 48 (Japanese only) - SAS (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 50 mg QD (N=9)				Ritlecitinib 30 mg QD (N=8)				Ritlecitinib 10 mg QD (N=5)				Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=3)				Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=6)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Acne cystic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Drug eruption	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total preferred term events	3	2	0	5	4	4	0	8	11	1	0	12	3	0	0	3	2	0	0	2	1	0	0	1	2	2	0	4

a. If the same participant in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is counted. Participants are counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the participant experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild.
Included data up to Week 48 and follow-up period (if applicable). Maximum severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04OCT2021 (14:30) Source Data: adae Table Generation: 04OCT2021 (14:40)
(Database snapshot date : 12JUL2021) Output File: ./pmda_nda/B7981015_non_TLR_j/adae_s043c_j
Table 14.3.1.3.3.3.j PF-06651600 is for Pfizer internal use.

Appendix 7.2. B7981032 試験

Appendix 7.2.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

Table 123. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Japanese) (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=31)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=45)				Total (N=76)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With any adverse event	13 (41.9)	14 (45.2)	0	27 (87.1)	25 (55.6)	8 (17.8)	2 (4.4)	35 (77.8)	38 (50.0)	22 (28.9)	2 (2.6)	62 (81.6)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	3 (9.7)	2 (6.5)	0	5 (16.1)	3 (6.7)	0	0	3 (6.7)	6 (7.9)	2 (2.6)	0	8 (10.5)
Anaemia	1 (3.2)	1 (3.2)	0	2 (6.5)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (2.6)
Iron deficiency anaemia	1 (3.2)	1 (3.2)	0	2 (6.5)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	2 (2.6)	1 (1.3)	0	3 (3.9)
Lymphadenitis	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Lymphopenia	0	0	0	0	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	2 (2.6)	0	0	2 (2.6)
CARDIAC DISORDERS	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Palpitations	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	3 (9.7)	0	0	3 (9.7)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	4 (5.3)	0	0	4 (5.3)
Deafness neurosensory	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)	0	0	0	0	2 (2.6)	0	0	2 (2.6)
Vertigo	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Vertigo positional	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
EYE DISORDERS	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)	3 (6.7)	0	0	3 (6.7)	5 (6.6)	0	0	5 (6.6)
Conjunctivitis allergic	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	2 (2.6)	0	0	2 (2.6)
Dry eye	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)

Table 123. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Japanese) (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=31)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=45)				Total (N=76)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Eyelid myokymia	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Eyelid ptosis	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	7 (22.6)	0	0	7 (22.6)	8 (17.8)	3 (6.7)	0	11 (24.4)	15 (19.7)	3 (3.9)	0	18 (23.7)
Abdominal discomfort	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Abdominal pain	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Abdominal pain upper	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	3 (3.9)	0	0	3 (3.9)
Aphthous ulcer	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Cheilitis	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	2 (4.4)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (2.6)
Constipation	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	4 (5.3)	0	0	4 (5.3)
Dental caries	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Dental cyst	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Diarrhoea	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Gastritis	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (2.6)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Hypoaesthesia oral	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Nausea	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	2 (2.6)	0	0	2 (2.6)
Oral pain	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Stomatitis	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	2 (2.6)	0	0	2 (2.6)
Toothache	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	6 (19.4)	0	0	6 (19.4)	4 (8.9)	1 (2.2)	0	5 (11.1)	10 (13.2)	1 (1.3)	0	11 (14.5)

Table 123. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Japanese) (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=31)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=45)				Total (N=76)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Fatigue	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Malaise	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
Pyrexia	5 (16.1)	0	0	5 (16.1)	4 (8.9)	0	0	4 (8.9)	9 (11.8)	0	0	9 (11.8)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Seasonal allergy	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	15 (48.4)	3 (9.7)	0	18 (58.1)	15 (33.3)	2 (4.4)	0	17 (37.8)	30 (39.5)	5 (6.6)	0	35 (46.1)
Bacterial infection	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Cystitis	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Diverticulitis	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
Folliculitis	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)	3 (6.7)	0	0	3 (6.7)	5 (6.6)	0	0	5 (6.6)
Gastroenteritis	2 (6.5)	1 (3.2)	0	3 (9.7)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	0	4 (5.3)
Gingivitis	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (2.6)
Herpes zoster	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
Hordeolum	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Impetigo	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
Infected dermal cyst	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Laryngopharyngitis	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Nasopharyngitis	5 (16.1)	0	0	5 (16.1)	4 (8.9)	1 (2.2)	0	5 (11.1)	9 (11.8)	1 (1.3)	0	10 (13.2)
Oral candidiasis	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Oral herpes	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Otitis externa	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)

Table 123. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Japanese) (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=31)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=45)				Total (N=76)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Paronychia	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Parotitis	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Pharyngitis	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Sinusitis	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Tinea versicolour	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Tonsillitis	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)	0	0	0	0	2 (2.6)	0	0	2 (2.6)
Upper respiratory tract infection	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Urethritis chlamydial	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Viral infection	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	2 (6.5)	1 (3.2)	0	3 (9.7)	4 (8.9)	1 (2.2)	1 (2.2)	6 (13.3)	6 (7.9)	2 (2.6)	1 (1.3)	9 (11.8)
Animal bite	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Bite	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Contusion	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	4 (5.3)	0	0	4 (5.3)
Fall	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	4 (5.3)	0	0	4 (5.3)
Ligament injury	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
Muscle strain	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Skin laceration	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
Subdural haematoma	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
Vaccination complication	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Wound	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)

Table 123. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Japanese) (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=31)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=45)				Total (N=76)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
INVESTIGATIONS	2 (6.5)	4 (12.9)	0	6 (19.4)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	3 (3.9)	4 (5.3)	0	7 (9.2)
Alanine aminotransferase increased	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)	0	0	0	0	2 (2.6)	0	0	2 (2.6)
Aspartate aminotransferase increased	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)	0	0	0	0	2 (2.6)	0	0	2 (2.6)
Lymphocyte count decreased	1 (3.2)	4 (12.9)	0	5 (16.1)	0	0	0	0	1 (1.3)	4 (5.3)	0	5 (6.6)
SARS-CoV-2 test positive	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
White blood cell count decreased	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	0	0	0	0	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	2 (2.6)	0	0	2 (2.6)
Hyperuricaemia	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Underweight	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	4 (12.9)	1 (3.2)	0	5 (16.1)	5 (11.1)	1 (2.2)	0	6 (13.3)	9 (11.8)	2 (2.6)	0	11 (14.5)
Arthralgia	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	2 (2.6)	0	0	2 (2.6)
Arthropathy	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Back pain	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	3 (3.9)	0	0	3 (3.9)
Myalgia	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Pain in extremity	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
Periarthritis	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
Synovial cyst	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Tenosynovitis	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	5 (11.1)	0	0	5 (11.1)	6 (7.9)	0	0	6 (7.9)
Colon adenoma	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)

Table 123. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Japanese) (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=31)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=45)				Total (N=76)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pyogenic granuloma	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Skin papilloma	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	3 (3.9)	0	0	3 (3.9)
Uterine leiomyoma	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	5 (16.1)	1 (3.2)	0	6 (19.4)	4 (8.9)	1 (2.2)	1 (2.2)	6 (13.3)	9 (11.8)	2 (2.6)	1 (1.3)	12 (15.8)
Bell's palsy	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
Carotid artery aneurysm	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Cervical radiculopathy	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Dysgeusia	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Headache	3 (9.7)	0	0	3 (9.7)	2 (4.4)	1 (2.2)	0	3 (6.7)	5 (6.6)	1 (1.3)	0	6 (7.9)
Post herpetic neuralgia	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Presyncope	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (2.6)
PSYCHIATRIC DISORDERS	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	4 (5.3)	0	0	4 (5.3)
Depression	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	2 (2.6)	0	0	2 (2.6)
Insomnia	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	2 (2.6)	0	0	2 (2.6)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	2 (6.5)	1 (3.2)	0	3 (9.7)	3 (6.7)	0	0	3 (6.7)	5 (6.6)	1 (1.3)	0	6 (7.9)
Breast pain	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Cervical dysplasia	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
Menstruation irregular	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Prostatitis	0	0	0	0	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	2 (2.6)	0	0	2 (2.6)

Table 123. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Japanese) (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=31)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=45)				Total (N=76)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Vaginal haemorrhage	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	2 (6.5)	1 (3.2)	0	3 (9.7)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	4 (5.3)	1 (1.3)	0	5 (6.6)
Asthma	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Cough	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (2.6)
Epistaxis	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Oropharyngeal discomfort	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Vocal cord atrophy	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	15 (48.4)	4 (12.9)	0	19 (61.3)	16 (35.6)	3 (6.7)	0	19 (42.2)	31 (40.8)	7 (9.2)	0	38 (50.0)
Acne	5 (16.1)	0	0	5 (16.1)	4 (8.9)	0	0	4 (8.9)	9 (11.8)	0	0	9 (11.8)
Alopecia	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Dermatitis acneiform	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Dermatitis atopic	1 (3.2)	2 (6.5)	0	3 (9.7)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	3 (3.9)	2 (2.6)	0	5 (6.6)
Dermatitis contact	3 (9.7)	1 (3.2)	0	4 (12.9)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	5 (6.6)	1 (1.3)	0	6 (7.9)
Drug eruption	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
Dyshidrotic eczema	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Eczema	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	3 (3.9)	0	0	3 (3.9)
Eczema asteatotic	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Eczema nummular	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Haemorrhage subcutaneous	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Hyperkeratosis	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)

Table 123. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Japanese) (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=31)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=45)				Total (N=76)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pruritus	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	2 (2.6)	0	0	2 (2.6)
Rash	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Seborrhoeic dermatitis	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
Toxic skin eruption	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
Urticaria	6 (19.4)	0	0	6 (19.4)	2 (4.4)	1 (2.2)	0	3 (6.7)	8 (10.5)	1 (1.3)	0	9 (11.8)
Vitiligo	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Total preferred term events	90	21	0	111	93	12	2	107	183	33	2	218

a. If the same participant in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is counted. Participants are counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the participant experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild. Treatment (Trt) column gives study treatment at time of adverse event.
Includes all data collected since the first dose of study drug. Maximum severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19MAR2022 (00:43) Source Data: adae Table Generation: 10MAY2022 (17:56)
(Data cutoff date : 28FEB2022 Database snapshot date : 18MAR2022) Output File: ./pmda_nda/B7981032_NDA_j/adae_s041
Table 14.3.1.2.5.j Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

Appendix 7.2.2. 治験薬と関連のある有害事象

Table 124. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (Treatment-Related) - SAS (Japanese) (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=31)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=45)				Total (N=76)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With any adverse event	11 (35.5)	7 (22.6)	0	18 (58.1)	11 (24.4)	2 (4.4)	0	13 (28.9)	22 (28.9)	9 (11.8)	0	31 (40.8)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	1 (3.2)	1 (3.2)	0	2 (6.5)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	3 (3.9)	1 (1.3)	0	4 (5.3)
Iron deficiency anaemia	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
Lymphadenitis	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Lymphopenia	0	0	0	0	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	2 (2.6)	0	0	2 (2.6)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	2 (4.4)	3 (3.9)	1 (1.3)	0	4 (5.3)
Cheilitis	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
Gastritis	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Nausea	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Stomatitis	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (2.6)
Malaise	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
Pyrexia	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	7 (22.6)	3 (9.7)	0	10 (32.3)	7 (15.6)	1 (2.2)	0	8 (17.8)	14 (18.4)	4 (5.3)	0	18 (23.7)
Cystitis	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Folliculitis	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	3 (3.9)	0	0	3 (3.9)

Table 124. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (Treatment-Related) - SAS (Japanese) (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=31)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=45)				Total (N=76)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gastroenteritis	1 (3.2)	1 (3.2)	0	2 (6.5)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	2 (2.6)	1 (1.3)	0	3 (3.9)
Gingivitis	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
Herpes zoster	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
Hordeolum	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Impetigo	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
Laryngopharyngitis	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Nasopharyngitis	3 (9.7)	0	0	3 (9.7)	2 (4.4)	1 (2.2)	0	3 (6.7)	5 (6.6)	1 (1.3)	0	6 (7.9)
Pharyngitis	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Tonsillitis	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)	0	0	0	0	2 (2.6)	0	0	2 (2.6)
Viral infection	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
INVESTIGATIONS	2 (6.5)	4 (12.9)	0	6 (19.4)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	3 (3.9)	4 (5.3)	0	7 (9.2)
Alanine aminotransferase increased	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)	0	0	0	0	2 (2.6)	0	0	2 (2.6)
Aspartate aminotransferase increased	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)	0	0	0	0	2 (2.6)	0	0	2 (2.6)
Lymphocyte count decreased	1 (3.2)	4 (12.9)	0	5 (16.1)	0	0	0	0	1 (1.3)	4 (5.3)	0	5 (6.6)
SARS-CoV-2 test positive	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
White blood cell count decreased	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	3 (3.9)	0	0	3 (3.9)
Skin papilloma	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	3 (3.9)	0	0	3 (3.9)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	3 (9.7)	0	0	3 (9.7)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	2 (4.4)	4 (5.3)	1 (1.3)	0	5 (6.6)
Dysgeusia	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Headache	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	2 (2.6)	1 (1.3)	0	3 (3.9)

Table 124. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (Treatment-Related) - SAS (Japanese) (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=31)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=45)				Total (N=76)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Post herpetic neuralgia	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Breast pain	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	3 (3.9)	0	0	3 (3.9)
Asthma	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Cough	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Epistaxis	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	6 (19.4)	0	0	6 (19.4)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	8 (10.5)	0	0	8 (10.5)
Acne	4 (12.9)	0	0	4 (12.9)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	6 (7.9)	0	0	6 (7.9)
Dermatitis acneiform	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Haemorrhage subcutaneous	1 (3.2)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)
Total preferred term events	30	11	0	41	18	4	0	22	48	15	0	63

a. If the same participant in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is counted. Participants are counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the participant experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild. Treatment (Trt) column gives study treatment at time of adverse event.
Includes all data collected since the first dose of study drug. Maximum severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19MAR2022 (00:43) Source Data: adae Table Generation: 10MAY2022 (17:56)
(Data cutoff date : 28FEB2022 Database snapshot date : 18MAR2022) Output File: ./pmda_nda/B7981032_NDA_j/adae_s043
Table 14.3.1.3.5.j Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

Appendix 8. 日本人集団で認められた重篤な有害事象

Appendix 8.1. B7981015 試験（報告なし）

Appendix 8.2. B7981032 試験

Appendix 8.2.1. 治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象

Table 125. Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) SAS (Japanese) (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=31)	Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=45)	Total (N=76)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
With any adverse event	1 (3.2)	2 (4.4)	3 (3.9)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	1 (2.2)	1 (1.3)
Subdural haematoma	0	1 (2.2)	1 (1.3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	1 (2.2)	1 (1.3)
Bell's palsy	0	1 (2.2)	1 (1.3)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	1 (3.2)	0	1 (1.3)
Cervical dysplasia	1 (3.2)	0	1 (1.3)

Participants are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of participants in SOC are not necessarily the sum of those at PT level since a participant may report two or more different adverse events within the SOC.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19MAR2022 (00:43) Source Data: adae Table Generation: 10MAY2022 (17:56) (Data cutoff date : 28FEB2022 Database snapshot date : 18MAR2022) Output File: ./pmda_nda/B7981032_NDA_j/adae_s031 Table 14.3.1.2.6.j Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

Appendix 8.2.2. 治験薬と関連のある重篤な有害事象（報告なし）

Appendix 9. 日本人集団で認められた重篤な有害事象の簡潔な叙述

参加者識別番号：B7981032 1134 11342001（男性，4[redacted]歳，アジア人）

（B7981015 試験での参加者識別番号：B7981015 1092 10921002）

重篤な有害事象基本語	硬膜下血腫
投与群	リトレシチニブ 50 mg QD
経過・処置	本治験参加者は4[redacted]歳の日本人男性であり，体重は4[redacted]kg，BMI は 16.97 kg/m^2 であった。B7981015 試験ではリトレシチニブ 10 mg 群に無作為割り付けされ，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（同試験第 1 日）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（同試験第 329 日）までリトレシチニブ 10 mg QD の経口投与を受けた。B7981032 試験（本治験）に移行して AA に対し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 1 日）からリトレシチニブ 50 mg QD の経口投与を受けた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 56 日），治験参加者は飲酒で酩酊中に転倒し，頭部挫傷を負った。非重篤な有害事象として転倒および挫傷が報告された。治験責任医師は，いずれの事象も軽度で治験薬との関連はないと判断した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 59 日），挫傷は回復したと判断された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 84 日），治験参加者は頭痛を訴えた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 86 日），CT 検査で慢性硬膜下血腫が認められた。重篤な有害事象として硬膜下血腫が報告され，発現日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 80 日）と判断された。治験責任医師は，本事象の重症度を重度と判断した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 87 日），左下肢に軽度の麻痺が発現した。同日（本治験第 87 日），硬膜下血腫に対する措置として治験薬の投与を一時中止した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 88 日），治験参加者は入院し，病院の定期手術で穿頭による慢性硬膜下血腫洗浄・除去術を受けた。治療薬としてセファゾリンナトリウムが静脈内投与され，メロキシカム，漢方薬（ツムラ五苓散エキス顆粒），アトロピン硫酸塩水和物，ペンタゾシン，および塩化カルシウム／塩化カリウム／酢酸ナトリウム配合剤が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 95 日），術後の頭痛および左下肢の軽度麻痺が改善していたため，治験参加者は退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 98 日）の来院時（Visit 5），手術部位の診察で感染リスクはないと確認された。同日（本治験第 98 日），治験薬の投与が再開された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 107 日），硬膜下血腫は回復した。 治験責任医師の見解では，硬膜下血腫は治験薬，併用薬，および治験手順と関連のない事象であり，転倒による頭部挫傷に起因すると判断された。治験依頼者は治験責任医師の判断に同意し，本事象を治験参加中に併発した他の傷病と報告した。 本治験第 80 日に発現した硬膜下血腫（医師記載用語：慢性硬膜下血腫）は，外部の心血管関連事象判定委員会にて心血管関連事象の基準に該当しないと判断された。 治験参加者は本治験を継続しており，直近のリトレシチニブ投与日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 630 日）と報告された。
死因	該当せず
因果関係（治験責任医師の見解）	治験薬（リトレシチニブ）と関連なし

因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬（リトレシチニブ）と関連なし
病歴	アトピー性皮膚炎，ざ瘡，頭痛，季節性アレルギー，円形脱毛症
併用薬	アリルイソプロピルアセチル尿素／カフェイン／イブプロフェン／酸化マグネシウム配合剤，メロキシカム，漢方薬（ツムラ五苓散エキス顆粒），アトロピン硫酸塩水和物，セファゾリンナトリウム，ペンタゾシン，塩化カルシウム／塩化カリウム／酢酸ナトリウム配合剤

参加者識別番号：B7981032 1134 11342003（女性，5[redacted]歳，アジア人）

（B7981015 試験での参加者識別番号：B7981015 1092 10921003）

重篤な有害事象基本語	ベル麻痺
投与群	リトレシチニブ 50 mg QD
経過・処置	本治験参加者は 5[redacted]歳の日本人女性であり，体重は 4[redacted].[redacted]kg，BMI は 19.27 kg/m^2 であった。B7981015 試験ではリトレシチニブ 50 mg 群に無作為割り付けされ，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（同試験第 1 日）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（同試験第 335 日）までリトレシチニブ 50 mg QD の経口投与を受けた。B7981032 試験（本治験）に移行して AA に対し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 1 日）からリトレシチニブ 50 mg QD の経口投与を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 150 日）以降，治験参加者は「目と口の変な感覚」および左側の顔面不快感を徐々に自覚するようになった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 152 日）の夜，左側の顔面麻痺が発現し，表情の動きが乏しくなった。左向きの方向固定性眼振がごく軽度に認められた。浮動性めまいおよび発疹の自覚はなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 153 日），かかりつけ医が MRI 検査を指示した。左内頚動脈に 2 mm 径の頚動脈瘤が認められたが，梗塞病変はなく，MRI 所見は顔面麻痺と関連がないと判断された。同日，MRI 所見に基づき，非重篤な有害事象の頚動脈瘤が報告された。治験責任医師は，頚動脈瘤を軽度で治験薬と関連がない事象と判断した。かかりつけ医が耳鼻科的所見を診察したが，中耳炎の症状は認められなかった。COVID-19 の PCR 検査結果は陰性であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 154 日），治験参加者は顔面麻痺と診断され，入院した。顔面麻痺スコアが突如悪化し，14/40 点の顔面神経麻痺が認められた（患側は左，安静時非対称 2 点，額のしわ寄せ 0 点，強い閉眼 2 点，軽い閉眼 2 点，片目つぶり 2 点，頬を膨らます 2 点，鼻翼を動かす 2 点，イーっと歯を見せる 0 点，口笛 0 点，口をへの字に曲げる 2 点）。治験参加者はベル麻痺と診断され，発現日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 150 日）と判断された。治験責任医師は，ベル麻痺の重症度を重度と判断した。経過観察から，ベル麻痺の性質に変化はなく，軽快しつつあると判断された。治験実施医療機関にて，インフルエンザワクチンおよびギラン・バレー症候群との関連はないと確認された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 154 日），ベル麻痺に対する措置として治験薬の投与を一時中止した。入院中に治療薬としてプレドニゾロン，レバミピド，バラシクロビル塩酸塩，アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物，メコバラミン，プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム，およびヒアルロン酸ナトリウムが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 159 日），誘発筋電図検査の結果は 12.2%，B 型肝炎コア抗体検査（CLIA 法）は 0.04 S/CO（基準範囲：0～1 S/CO）で陰性，B 型肝炎表面抗体検査（CLEIA 法）は 6.6 mIU/mL（基準範囲：5 mIU/mL 未満）で陽性，単純ヘルペスウイルス Ig G 検査（EIA 法）は 89.2（基準範囲：0～2）で陽性，単純ヘルペスウイルス Ig M 検査（EIA 法）は 0.19（基準範囲：0～0.8）で陰性，単純ヘルペスウイルス抗体検査（CF 法）は 128 倍（基準範囲：0～4 倍），水痘・帯状疱疹ウイルス抗体検査（CF 法）は 4 倍（基準範囲：0～4 倍），水痘・帯状疱疹ウイルス Ig G 検査（EIA 法）は 18.8（基準範囲：0～2）で陽性，水痘・帯状疱疹ウイルス Ig M 検査（EIA 法）は 0.25 で陰性であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 161 日），治験参加者は退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第

	183 日）の 6 ヵ月目の来院時，治験実施計画書に規定されたすべての評価が行われた。20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日（本治験第 189 日），治験薬の投与が再開された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（本治験第 223 日），治験参加者はベル麻痺についてフォローアップの神経学的検査を受け，悪化はしていないと判断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（本治験第 267 日），20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（本治験第 310 日），および 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（本治験第 450 日）にもフォローアップの神経学的検査が行われ，左側のベル麻痺以外に異常はなかった。入手した直近の報告時点では，ベル麻痺および頚動脈瘤の転帰はいずれも未回復であった。 治験責任医師の見解では，ベル麻痺は治験薬，併用薬，および治験手順と関連のない事象と判断された。治験依頼者は治験責任医師の判断に同意した。 本治験第 150 日に発現したベル麻痺は，外部の日和見感染判定委員会にて日和見感染の基準に該当しないと判断された。 本治験第 150 日に発現したベル麻痺は，外部の神経学的安全性判定委員会にて脳神経障害の基準に該当すると判断された。 治験参加者は本治験を継続しており，直近のリトレシチニブ投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（本治験第 628 日）と報告された。
死因	該当せず
因果関係（治験責任医師の見解）	治験薬（リトレシチニブ）と関連なし
因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬（リトレシチニブ）と関連なし
病歴	アレルギー性鼻炎，便秘，口内炎，円形脱毛症，慢性蕁麻疹，皮膚乾燥，ざ瘡，閉経後，接触皮膚炎
併用薬	フェキソフェナジン塩酸塩，酸化マグネシウム，インフルエンザワクチン，レバミピド，バラシクロビル塩酸塩，アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物，メコバラミン，プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム，ヒアルロン酸ナトリウム，プレドニゾロン

参加者識別番号：B7981032 1135 11353002（女性，3[redacted]歳，アジア人）

重篤な有害事象基本語	子宮頚部上皮異形成
投与群	リトレシチニブ 50 mg QD
経過・処置	本治験参加者は 3[redacted]歳の日本人女性であり，体重は 4[redacted]kg，BMI は 20.02 kg/m^2 であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，B7981032 試験（本治験）に組み入れられ，AA に対し同日（本治験第 1 日）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 34 日）までリトレシチニブ 200 mg QD の経口投与を受け，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 35 日）からリトレシチニブ 50 mg QD の経口投与を受けた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 394 日），子宮頚部生検が行われた。標本は異型上皮の組織像を呈しており，扁平上皮細胞および腺上皮細胞を認めた。扁平上皮細胞層には，扁平上皮化生とともに，コイロサイトーシス様の変化を認めた。組織像からは低グレードの子宮頚部上皮内腫瘍（いわゆる CIN 1）を否定できなかった。HPV の型判定検査の結果は，HPV 52 型陽性であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 398 日）の子宮頚部の組織病理学検査の結果に基づき，重篤な有害事象として子宮頚部上皮異形成が報告された。治験責任医師は，子宮頚部上皮異形成の重症度を中等度と判断した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 514 日），子宮頚部上皮異形成に対する医療処置として治験薬の投与を一時中止した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 528 日），治験参加者は入院し，子宮頚部のレーザー蒸散術を受けた。同日（本治験第 528 日），子宮頚部上皮異形成は回復したと判断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 529 日），治験参加者は退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 559 日），治験薬の投与が再開された。 治験責任医師の見解では，子宮頚部上皮異形成は治験薬，併用薬，および治験手順と関連がなく，「その他（HPV 52 型感染歴）」に関連した事象と判断された。治験依頼者は治験責任医師の判断に同意した。 本治験第 398 日に発現した子宮頚部上皮異形成［医師記載用語：子宮頚部上皮内腫瘍グレード 1（CIN 1）］は，外部の組織病理評価委員会にて組織病理学的に子宮頚部上皮内腫瘍 1 に該当すると判断された。 治験参加者は本治験を継続しており，直近のリトレシチニブ投与日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本治験第 713 日）と報告された。
死因	該当せず
因果関係（治験責任医師の見解）	治験薬（リトレシチニブ）と関連なし
因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬（リトレシチニブ）と関連なし
病歴	円形脱毛症，B 型肝炎免疫，尋常性白斑，独身生活
併用薬	デスロラタジン

TABLE OF CONTENTS

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要の文献 2
2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献 2
3. 2.7.3 臨床的有効性の文献 2
4. 2.7.4 臨床的安全性の文献 2

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要の文献

Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm Res 1995;12(3):413-20.

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

2.7.2.6 参考文献

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

2.7.3.7 参考文献

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

2.7.4.7 参考文献

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 14
1. B7981003 試験（5.3.1.1.1，参考資料） 16
2. B7981022 試験（5.3.1.2.1，参考資料） 28
3. B7981029 試験（5.3.1.2.2，参考資料） 42
4. B7981030 試験（5.3.1.2.3，参考資料） 58
5. B7981017 試験（5.3.2.2.1，参考資料） 71
6. B7981018 試験（5.3.2.2.2，参考資料） 85
7. B7981023 試験（5.3.2.2.3，参考資料） 97
8. B7981024 試験（5.3.2.2.4，参考資料） 107
9. B7981025 試験（5.3.2.2.5，参考資料） 117
10. B7981026 試験（5.3.2.2.6，参考資料） 127
11. B7981035 試験（5.3.2.2.7，参考資料） 138
12. B7981054 試験（5.3.2.2.8，参考資料） 152
13. B7981069 試験（5.3.2.2.9，参考資料） 163
14. B7921028 試験（5.3.2.2.10，参考資料） 174
15. B7981001 試験（5.3.3.1.1，評価資料） 189
16. B7981008 試験（5.3.3.1.2，評価資料） 220
17. B7981011 試験（5.3.3.1.3，参考資料） 231
18. B7981036 試験（5.3.3.1.4，参考資料） 245
19. B7981016 試験（5.3.3.3.1，参考資料） 255
20. B7981020 試験（5.3.3.3.2，参考資料） 264
21. B7981045 試験（5.3.4.1.1，参考資料） 275
22. B7931005 試験（5.3.5.1.1，評価資料） 288
23. B7981015 試験（5.3.5.1.2，評価資料） 385
24. B7981037 試験（5.3.5.1.3，参考資料） 462
25. B7981032 試験（5.3.5.2.1，評価資料） 478
26. B7981019 試験（5.3.5.4.7，参考資料） 549

LIST OF TABLES

Table 1-1. Possible Treatment Sequences, Protocol B7981003 16

Table 1-2. Investigational Product Description, Protocol B7981003 17
Table 1-3. Subject Evaluation Groups, Protocol B7981003 21
Table 1-4. Demographic Characteristics, Protocol B7981003 22
Table 1-5. Summary Statistics of Plasma PF-06651600 Pharmacokinetic Parameter Values Following Single Oral Doses, Protocol B7981003 23
Table 1-6. Statistical Summary of Treatment Comparison For PF-06651600, Protocol B7981003 24
Table 1-7. Treatment-Emergent Adverse Events: All-Causalities (Treatment-Related) , Protocol B7981003 25
Table 1-8. Incidences of All-Causalities (Treatment-Related) Treatment-Emergent Adverse Events, Protocol B7981003 26
Table 2-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981022 28
Table 2-2. Treatment Sequences, Protocol B7981022 30
Table 2-3. Investigational Product Information, Protocol B7981022 30
Table 2-4. Pharmacokinetic Parameters Determined, Protocol B7981022 31
Table 2-5. PF-06651600 Protocol B7981022 Participant Evaluation and Disposition Event Summary 34
Table 2-6. Descriptive Summary of Plasma PF-06651600 PK Parameters, Protocol B7981022 36
Table 2-7. Statistical Summary of Log Transformed Plasma PF-06651600 PK Parameters, Protocol B7981022 37
Table 2-8. PF-06651600 Protocol B7981022 Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities and Treatment-Related 39
Table 2-9. PF-06651600 Protocol B7981022 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - All Causalities and Treatment-Related 40
Table 3-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981029 42
Table 3-2. Study Design and Treatments, Protocol B7981029 43
Table 3-3. Investigational Product Information, Protocol B7981029 43
Table 3-4. PK Parameters Determined in Protocol B7981029 45
Table 3-5. Estimated 90% CIs for Different Underlaying Effects, Protocol B7981029 46
Table 3-6. PF-06651600 Protocol B7981029 Participant Evaluation Groups and Disposition Events Summary 48
Table 3-7. PF-06651600 Protocol B7981029 Descriptive Summary of Plasma PF-06651600 PK Parameters 49
Table 3-8. PF-06651600 Protocol B7981029 Statistical Summary of Log Transformed Plasma PF-06651600 PK Parameters (AUC_{inf}, AUC_{last}, and C_{max}) 50

Table 3-9. PF-06651600 Protocol B7981029 Statistical Summary for Food Effect of Log Transformed Plasma PF-06651600 PK Parameters (AUC_{inf}, AUC_{last}, and C_{max}) 50
Table 3-10. PF-06651600 Protocol B7981029 Treatment-Emergent Adverse Events (All-Causalities and Treatment-Related) 52
Table 3-11. PF-06651600 Protocol B7981029 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities and Treatment-Related) 54
Table 4-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981030 59
Table 4-2. Study Design and Treatments, Protocol B7981030 60
Table 4-3. Study Interventions Administered, Protocol B7981030 61
Table 4-4. Pharmacokinetic Parameters Determined in Protocol B7981030 62
Table 4-5. Estimated 90% CIs for Different Estimated Effects, Protocol B7981030 63
Table 4-6. PF-06651600 Protocol B7981030 Participant Evaluation Groups and Disposition Events Summary 65
Table 4-7. PF-06651600 Protocol B7981030 Descriptive Summary of Plasma Ritlecitinib PK Parameters 66
Table 4-8. PF-06651600 Protocol B7981030 Statistical Summary of Log Transformed Plasma Ritlecitinib PK Parameters (AUCinf, AUClast and Cmax) 66
Table 4-9. PF-06651600 Protocol B7981030 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities and Treatment Related) 68
Table 4-10. PF-06651600 Protocol B7981030 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities and Treatment Related) 69
Table 5-1. 治験の目的および評価項目， Protocol B7981017 71
Table 5-2. Treatment Sequences, Protocol B7981017 72
Table 5-3. Investigational Product Description, Protocol B7981017 72
Table 5-4. Pharmacokinetic Parameters, Protocol B7981017 73
Table 5-5. Subject Evaluation Groups, Protocol B7981017 75
Table 5-6. Disposition Events Summary, Protocol B7981017 76
Table 5-7. Descriptive Statistics Summary of Plasma Midazolam PK Parameters, Protocol B7981017 77
Table 5-8. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Midazolam PK Parameters, Protocol B7981017 77
Table 5-9. Descriptive Statistics Summary of Plasma Efavirenz PK Parameters, Protocol B7981017 79
Table 5-10. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Efavirenz PK Parameters, Protocol B7981017 80

Table 5-11. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7981017 81
Table 5-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7981017 82
Table 5-13. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7981017 83
Table 6-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981018 85
Table 6-2. Treatment Sequences , Protocol B7981018 86
Table 6-3. Investigational Product Description, Protocol B7981018 86
Table 6-4. Expected 90% CI and Widths for Effect of PF-06651600 on both EE and LN with 12 Subjects and 80% Tolerance Probability, Protocol B7981018 88
Table 6-5. Subject Evaluation Groups, Protocol B7981018 89
Table 6-6. Disposition Events Summary, Protocol B7981018 90
Table 6-7. Descriptive Statistics Summary of Plasma Ethinyl Estradiol PK Parameters, Protocol B7981018 91
Table 6-8. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Ethinyl Estradiol PK Parameters, Protocol B7981018 91
Table 6-9. Descriptive Statistics Summary of Plasma Levonorgestrel PK Parameters, Protocol B7981018 92
Table 6-10. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Levonorgestrel PK Parameters, Protocol B7981018 93
Table 6-11. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7981018 94
Table 6-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) , Protocol B7981018 95
Table 7-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981023 97
Table 7-2. Treatment Sequence, Protocol B7981023 98
Table 7-3. Investigational Product Description, Protocol B7981023 98
Table 7-4. PF-06651600 Protocol B7981023 Subject Evaluation Groups and Disposition Events Summary 101
Table 7-5. Statistical Summary of Plasma PF-06651600 PK Parameters, Protocol B7981023 101
Table 7-6. PF-06651600 Protocol B7981023 Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) 103
Table 7-7. PF-06651600 Protocol B7981023 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) 104
Table 8-1. 治験の目的および評価項目， Protocol B7981024 107
Table 8-2. Treatment Sequence, Protocol B7981024 108

Table 8-3. Investigational Product Description, Protocol B7981024 108
Table 8-4. Width of 90% CIs for Different Estimated Effects for Rosuvastatin, Protocol B7981024 110
Table 8-5. PF-06651600 Protocol B7981024 Study Evaluation and Disposition Event Summary..... 111
Table 8-6. Statistical Summary of Plasma Rosuvastatin PK Parameters - Parameter Analysis Set, Protocol B7981024..... 112
Table 8-7. Statistical Summary of Urine Rosuvastatin PK Parameters - Parameter Analysis Set, Protocol B7981024..... 112
Table 8-8. PF-06651600 Protocol B7981024 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities and Treatment Related - Safety Analysis Set 114
Table 8-9. PF-06651600 Protocol B7981024 Incidence of Treatment - Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - All Causalities and Treatment Related - Safety Analysis Set 115
Table 9-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981025..... 117
Table 9-2. Investigational Product Description, Protocol B7981025 118
Table 9-3. Study Evaluation and Disposition Event Summary, Protocol B7981025 121
Table 9-4. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Sumatriptan PK Parameters – PF-06651600 + D1 Sumatriptan vs Sumatriptan alone, Protocol B7981025..... 122
Table 9-5. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Sumatriptan PK Parameters – PF-06651600 + D2 Sumatriptan vs Sumatriptan alone, Protocol B7981025..... 122
Table 9-6. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities and Treatment Related, Protocol B7981025 124
Table 9-7. Incidence of Treatment - Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - All Causalities and Treatment Related, Protocol B7981025 125
Table 10-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981026..... 127
Table 10-2. Treatment Flow Diagram, Protocol B7981026 128
Table 10-3. Investigational Product Information, Protocol B7981026..... 128
Table 10-4. Pharmacokinetic Parameters Determined in Protocol B7981026 130
Table 10-5. Estimated 90% CIs for Different Underlaying Effects, Protocol B7981026..... 131
Table 10-6. Participant Evaluation Groups and Disposition Events Summary (Protocol B7981026) 132
Table 10-7. Descriptive Summary of Plasma PF-06651600 PK Parameters, Protocol B7981026..... 133
Table 10-8. Statistical Summary of Log Transformed Plasma PF-06651600 PK Parameters, Protocol B7981026..... 134
Table 10-9. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities and Treatment Related - Safety Analysis Set (Protocol B7981026)..... 135

Table 10-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - All Causalities and Treatment Related - Safety Analysis Set (Protocol B7981026) 136
Table 11-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981035 138
Table 11-2. Treatment Sequences, Protocol B7981035 139
Table 11-3. Investigational Product Description, Protocol B7981035 139
Table 11-4. PF-06651600 Protocol B7981035 Participant Evaluation Groups 142
Table 11-5. PF-06651600 Protocol B7981035 Disposition Events Summary 143
Table 11-6. Descriptive Statistics Summary of Plasma Ethinyl Estradiol PK Parameters, Protocol B7981035 144
Table 11-7. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Ethinyl Estradiol PK Parameters, Protocol B7981035 145
Table 11-8. Descriptive Statistics Summary of Plasma Levonorgestrel PK Parameters, Protocol B7981035 146
Table 11-9. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Levonorgestrel PK Parameters, Protocol B7981035 147
Table 11-10. PF-06651600 Protocol B7981035 Treatment-Emergent Adverse Events (All-Causalities and Treatment-Related) 148
Table 11-11. PF-06651600 Protocol B7981035 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All-Causalities and Treatment-Related) 149
Table 12-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981054 152
Table 12-2. Treatment Flow Diagram, Protocol B7981054 153
Table 12-3. Investigational Product Description, Protocol B7981054 153
Table 12-4. PK Parameters Determined in Protocol B7981054 155
Table 12-5. Estimated 90% CIs for Different Underlaying Effects, Protocol B7981054 156
Table 12-6. Participant Evaluation and Disposition Event Summary, Protocol B7981054 157
Table 12-7. Descriptive Summary of Plasma Caffeine PK Parameters, Protocol B7981054 158
Table 12-8. Statistical Summary for Log Transformed Plasma Caffeine PK Parameters, Protocol B7981054 159
Table 12-9. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities/ Treatment Related), Protocol B7981054 160
Table 12-10. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities/ Treatment Related), Protocol B7981054 161
Table 13-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981069 163
Table 13-2. Treatment Flow Diagram, Protocol B7981069 164

Table 13-3. Investigational Product Description, Protocol B7981069 164
Table 13-4. Pharmacokinetic Parameters Determined, Protocol B7981069 166
Table 13-5. Estimated 90% CIs for Different Underlaying Effects..... 167
Table 13-6. Participant Evaluation Groups and Disposition Events Summary - All Participants, Protocol B7981069..... 168
Table 13-7. Descriptive Summary of Plasma Tolbutamide PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol B7981069..... 169
Table 13-8. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Tolbutamide PK Parameters (AUC_{inf}, AUC_{last} and C_{max}) – PK Parameter Analysis Set, Protocol B7981069 170
Table 13-9. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities and Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7981069..... 171
Table 13-10. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities and Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7981069 172
Table 14-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7921028..... 174
Table 14-2. Investigational Product Description, Protocol B7921028 175
Table 14-3. Pharmacokinetic Parameters Determined in Study B7921028..... 176
Table 14-4. Confidence Intervals Regarding the Effect of PF-06651600 on PK of PF-06650833 177
Table 14-5. Confidence Intervals Regarding the Effect of PF-06650833 on PK of PF-06651600 178
Table 14-6. Subject Evaluation Groups, Protocol B7921028..... 179
Table 14-7. Disposition Events Summary, Protocol B7921028 180
Table 14-8. Statistical Summary of Plasma PF-06650833 PK Parameters (AUCtau and Cmax), Protocol B7921028..... 180
Table 14-9. Statistical Summary of Plasma PF-06651600 PK Parameters (AUCtau and Cmax), Protocol B7921028..... 181
Table 14-10. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7921028 182
Table 14-11. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related), Protocol B7921028 182
Table 14-12. Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7921028..... 184
Table 14-13. Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7921028..... 186
Table 15-1. Investigational Product Description, Protocol B7981001 191
Table 15-2. Subject Evaluation Groups - SAD and MAD Periods, Protocol B7981001..... 195
Table 15-3. Summary of Plasma PF-06651600 Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral Dose (SAD Period) , Protocol B7981001 197

Table 15-4. Summary of Plasma PF-06651600 Pharmacokinetic Parameters Following Multiple Oral Doses (MAD Period), Day 14, Protocol B7981001 198
Table 15-5. Summary of Plasma PF-06651600 Accumulation Ratios Following Multiple Doses, Protocol B7981001 199
Table 15-6. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causality) - SAD and MAD Periods, Protocol B7981001 203
Table 15-7. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment-Related) - SAD and MAD Periods, Protocol B7981001 204
Table 15-8. Listing of Serious Adverse Events - SAD and MAD Periods, Protocol B7981001 206
Table 15-9. Discontinuations From Study Due to Adverse Events - SAD and MAD Periods, Protocol B7981001 208
Table 15-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - SAD, Protocol B7981001 211
Table 15-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment-Related) - SAD, Protocol B7981001 212
Table 15-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - MAD, Protocol B7981001 215
Table 15-13. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment-Related) - MAD, Protocol B7981001 218
Table 16-1. Study Schematic, Protocol B7981008 221
Table 16-2. Investigational Product Information, Protocol B7981008 221
Table 16-3. Pharmacokinetic Parameters, Protocol B7981008 223
Table 16-4. Subject Evaluation and Disposition Groups, Protocol B7981008 225
Table 16-5. Summary of Plasma and Urine of PF-06651600 200 mg Pharmacokinetic Parameters Following Single Oral Dose (Day 1) and Multiple Oral Doses (Day 10) , Protocol B7981008 227
Table 16-6. Treatment-Emergent Adverse Events: All-Causalities (Treatment-Related) , Protocol B7981008 228
Table 16-7. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7981008 230
Table 16-8. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, and Preferred Term (Treatment-Related), Protocol B7981008 230
Table 17-1. 治験の目的および評価項目， Protocol B7981011 231
Table 17-2. Investigational Product Description, Protocol B7981011 233
Table 17-3. PK Parameters to be Summarized Descriptively, Protocol B7981011 236

Table 17-4. PF-06651600 Protocol B7981011 Participant Evaluation Groups and Disposition Events Summary 237

Table 17-5. Descriptive Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameter Values Following Administration of ^{14}C-PF-06651600 200 mg PO (Period A) and Unlabeled PF-06651600 200 mg PO + ^{14}C-PF-06651600 60 µg IV (Period B), Protocol B7981011 238

Table 17-6. Statistical Analysis for Absolute Oral Bioavailability (F), Protocol B7981011 239

Table 17-7. Descriptive Summary of Urine Total ^{14}C Pharmacokinetic Parameter Values Following Administration of ^{14}C-PF-06651600 200 mg PO (Period A) and Unlabeled PF-06651600 200 mg PO + ^{14}C-PF-06651600 60 µg IV (Period B), Protocol B7981011 239

Table 17-8. Geometric Mean Ratio for Fa, Protocol B7981011 239

Table 17-9. Descriptive Summary of Urine PF-06651600 Pharmacokinetic Parameter Values Following Administration of Unlabeled PF-06651600 200 mg PO + ^{14}C-PF-06651600 60 µg IV (Period B), Protocol B7981011 240

Table 17-10. PF-06651600 Protocol B7981011 Treatment-Emergent Adverse Events (All-Causalities and Treatment-Related) 242

Table 17-11. PF-06651600 Protocol B7981011 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All-Causalities and Treatment-Related) 243

Table 18-1. 主要目的および評価項目， Protocol B7981036 245

Table 18-2. Investigational Product Description, Protocol B7981036 246

Table 18-3. Pharmacokinetic Parameters Determined, Protocol B7981036 248

Table 18-4. Study Evaluation and Disposition Event Summary - All Participants (Protocol B7981036) 250

Table 18-5. Descriptive Summary of Plasma PF-06651600 PK Parameters (Protocol B7981036) 251

Table 18-6. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities and Treatment Related) - Safety Analysis Set (Protocol B7981036) 252

Table 18-7. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities and Treatment Related) - Safety Analysis Set (Protocol B7981036) 253

Table 19-1. 治験の目的および評価項目， Protocol B7981016 255

Table 19-2. Identity of Investigational Product, Protocol B7981016 257

Table 19-3. Pharmacokinetic Parameters, Protocol B7981016 257

Table 19-4. Study Evaluation and Disposition Event Summary, Protocol B7981016 259

Table 19-5. Statistical Summary of Plasma PF-06651600 PK Parameters, Study B7981016 259

Table 19-6. Treatment-Emergent Adverse Events - All-Causality and Treatment-Related, Protocol B7981016 261
Table 19-7. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - All-Causality and Treatment-Related, Protocol B7981016 262
Table 20-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981020 264
Table 20-2. Renal Function Categories by eGFR Ranges, Protocol B7981020 265
Table 20-3. Investigational Product Description, Protocol B7981020 267
Table 20-4. Pharmacokinetic Parameters Determined in Protocol B7981020 268
Table 20-5. Study Evaluation and Disposition Event Summary (Protocol B7981020) 269
Table 20-6. Descriptive Summary of Plasma PF-06651600 PK Parameters by Renal Function Group Following Multiple 50 mg Oral Dose QD, Protocol B7981020 270
Table 20-7. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities and Treatment Related - Safety Analysis Set (Protocol B7981020) 272
Table 20-8. Incidence of Treatment - Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - All Causalities and Treatment Related - Safety Analysis Set (Protocol B7981020) 273
Table 21-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981045 276
Table 21-2. Investigational Product Description, Protocol B7981045 278
Table 21-3. Pharmacokinetic Parameters Determined, Protocol B7981045 279
Table 21-4. PK Parameters to be Summarized Descriptively, Protocol B7981045 280
Table 21-5. Participant Evaluation Groups and Disposition Events Summary - Safety Analysis Set, Protocol B7981045 281
Table 21-6. Descriptive Summary of Plasma PF-06651600 PK Parameters - PK Concentration Population, Protocol B7981045 282
Table 21-7. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities and Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7981045 285
Table 21-8. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities and Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7981045 286
Table 22-1. 治験の目的および評価項目， Protocol B7931005 288
Table 22-2. Study Drug Description, Protocol B7931005 293
Table 22-3. Investigator Global Assessment Score, Protocol B7931005 294
Table 22-4. Participant Evaluation Groups (Initial 24-Week Treatment Period, SBE Period and COE Period), Protocol B7931005 297
Table 22-5. SBE 期の命名規則， Protocol B7931005 304
Table 22-6. COE 期の命名規則， Protocol B7931005 307

Table 22-7. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities) (Initial 24-Week Treatment Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005 324

Table 22-8. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (Treatment-Related) (Initial 24-Week Treatment Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005 324

Table 22-9. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term in ≥5% Participants (All Causalities) (Initial 24-Week Treatment Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005 326

Table 22-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term in ≥5% Participants (Treatment Related) (Initial 24-Week Treatment Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005 327

Table 22-11. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) (SBE Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005 331

Table 22-12. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) (SBE Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005 333

Table 22-13. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) in ≥5% Participants (SBE Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005 335

Table 22-14. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) in ≥5% Participants (SBE Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005 341

Table 22-15. Most Commonly Reported Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term in Non-Responders on PF-06651600 (in ≥2 Participants), Protocol B7931005 343

Table 22-16. Most Commonly Reported Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term in Non-Responders on PF-06700841 (in ≥2 Participants), Protocol B7931005 345

Table 22-17. Most Commonly Reported Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term in PF-06700841 Responders in the Withdrawal Segment (in ≥2 Participants), Protocol B7931005 347

Table 22-18. Most Commonly Reported Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term in PF-06651600 Responders in the Retreatment Segment (in ≥2 Participants), Protocol B7931005 348

Table 22-19. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities) (Cross-Over Open Label Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005 351

Table 22-20. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (Treatment-Related) (Cross-Over Open Label Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005 352

Table 22-21. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Cross-Over Open Label Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005 353

Table 22-22. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment-Related) (Cross-Over Open Label Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005 354

Table 22-23. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Treatment Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005 362

Table 22-24. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Single-Blind Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005 367

Table 22-25. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Cross-Over Open-Label Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005 376

Table 22-26. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) (Treatment Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005 378

Table 22-27. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) (Single-Blind Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005 380

Table 22-28. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) (Cross-Over Open-Label Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005 384

Table 23-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981015 386

Table 23-2. Investigational Product Description, Protocol B7981015 393

Table 23-3. Disposition Events Summary up to Week 48 (FAS) (Protocol B7981015) 398

Table 23-4. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015) 409

Table 23-5. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015) 410

Table 23-6. Treatment-Emergent Adverse Events ≥ 5% in Any Treatment Group by Preferred Term (All Causalities) up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015) 411

Table 23-7. Treatment-Emergent Adverse Events ≥ 5% in Any Treatment Group by Preferred Term (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015) 412

Table 23-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015) 420

Table 23-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015) 433

Table 23-10. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015) 449
Table 23-11. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015) 455
Table 24-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981037 462
Table 24-2. Study Intervention Description, Protocol B7981037 464
Table 24-3. Participant Evaluation Groups (All participants) (Protocol B7981037) 467
Table 24-4. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) (SAS) (Protocol B7981037) 472
Table 24-5. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) (SAS) (Protocol B7981037) 473
Table 24-6. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 2 Participants in Any Treatment Group by System Organ Class, and Preferred Term (All Causalities) (SAS) (Protocol B7981037) 474
Table 24-7. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 2 Participants in Any Treatment Group by System Organ Class, and Preferred Term (Treatment Related) (SAS) (Protocol B7981037) 475
Table 25-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981032 479
Table 25-2. Investigational Product Description, Protocol B7981032 485
Table 25-3. Participant Evaluation Groups, Protocol B7981032 489
Table 25-4. Disposition Events Summary - FAS (Protocol B7981032) 490
Table 25-5. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032) 494
Table 25-6. Treatment-Emergent Adverse Events ≥ 5% in Any Treatment Group by Preferred Term (All Causalities) – SAS (Protocol B7981032) 495
Table 25-7. B7981032 試験での青少年の治験薬投与継続基準 503
Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032) 504
Table 25-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (Treatment-Related) - SAS (Protocol B7981032) 537
Table 26-1. 用量設定期間の目的および評価項目, Protocol B7981019 549
Table 26-2. 継続投与期間の目的および評価項目, Protocol B7981019 552
Table 26-3. Study Intervention Description, Protocol B7981019 556
Table 26-4. Disposition Events Summary During DR Period (Safety Analysis Set) (Protocol B7981019) 559

Table 26-5. Disposition Events Summary During Extension Period (EAS) (Protocol B7981019)..... 560
Table 26-6. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) During DR Period (Safety Analysis Set) (Protocol B7981019)..... 562
Table 26-7. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) During DR Period (Safety Analysis Set) (Protocol B7981019)..... 563
Table 26-8. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) by Descending Frequency in >= 5% of Subjects During DR Period (Safety Analysis Set) (Protocol B7981019)..... 564
Table 26-9. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) by Descending Frequency in >= 5% of Subjects During DR Period (Safety Analysis Set) (Protocol B7981019)..... 565
Table 26-10. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) During Extension Period (EAS) (Protocol B7981019)..... 567
Table 26-11. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) During Extension Period (EAS) (Protocol B7981019)..... 568
Table 26-12. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) by Descending Frequency in >= 3% of Subjects During Extension Period (EAS) (Protocol B7981019)..... 569
Table 26-13. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) by Descending Frequency in >= 3% of Subjects During Extension Period (EAS) (Protocol B7981019)..... 571
Table 26-14. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) for Subjects in Extension Group 3 by DR and Extension Period (EASG3) (Protocol B7981019)..... 573
Table 26-15. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) for Subjects in Extension Group 3 by DR and Extension Period (EASG3) (Protocol B7981019)..... 575
Table 26-16. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) by Descending Frequency in >= 5% of Subjects in Extension Group 3 (EASG3) (Protocol B7981019)..... 577
Table 26-17. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) by Descending Frequency in >= 5% of Subjects in Extension Group 3 (EASG3) (Protocol B7981019)..... 580

LIST OF FIGURES

Figure 14-1. Overall Study Design, Protocol B7921028..... 175
Figure 15-1. Study Schema, Protocol B7981001..... 190

Figure 17-1. Two Period Fixed Sequence Study Design, Protocol B7981011 232
Figure 19-1. Study Design, Protocol B7981016 256
Figure 20-1. Median Plasma PF-06651600 Concentration-Time Profiles by Day, Protocol B7981020 (Upper panel: linear scale, lower panel: semi-logarithmic scale) 271
Figure 21-1. Study Design, Protocol B7981045 277
Figure 22-1. Study Design, Protocol B7931005 290
Figure 22-2. Participant Disposition, Protocol B7931005 300
Figure 23-1. Study Design, Protocol B7981015 390
Figure 23-2. Schematic and Graphical Presentation for Multiple Testing Procedure Incorporating a Key Secondary Endpoint, Protocol B7981015 396
Figure 23-3. Schematic and Graphical Presentation for Multiple Testing Procedure Without a Key Secondary Endpoint, Protocol B7981015 397
Figure 23-4. Response Based on Salt Score ≤20 up to Week 48 (FAS), Protocol B7981015 402
Figure 23-5. Response Based on SALT Score ≤10 up to Week 48 (FAS), Protocol B7981015 403
Figure 23-6. PGI-C Response up to Week 48 (FAS), Protocol B7981015 404
Figure 24-1. Study Design, Protocol B7981037 464
Figure 25-1. B7981032 Study Design Schematic 482
Figure 26-1. Study Design for Dose Ranging Period and Extension Period, Protocol B7981019 554

1. B7981003 試験（5.3.1.1.1，参考資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象に PF-06651600 固形製剤を空腹時投与したときの相対的バイオアベイラビリティおよび PF-06651600 固形製剤のバイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響を評価する第 1 相，非盲検，単回投与，3 期クロスオーバー試験

1.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（ベルギー）

公表文献：なし

治験期間：2016 年 2 月 15 日～2016 年 5 月 25 日

開発段階：第 1 相

1.1.1. 目的

- 空腹時の PF-06651600 50 mg 経口液剤に対する PF-06651600 50 mg 錠剤のバイオアベイラビリティを評価する。
- PF-06651600 50 mg 錠剤のバイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響を評価する。
- 健康治験参加者に PF-06651600 の錠剤および経口液剤を空腹時および高脂肪食摂取後に投与したときの安全性および忍容性を評価する。

1.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康治験参加者を対象に空腹時の PF-06651600 の経口液剤に対する固形製剤の相対的バイオアベイラビリティ，および PF-06651600 固形製剤のバイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響を評価する第 1 相，非盲検，単回投与，3 期クロスオーバー試験である。約 12 例の治験参加者を組み入れ，6 種類の投与順序のいずれかに無作為に割り付けることとした。Table 1-1 に考えられる投与順序を示した。

Table 1-1. Possible Treatment Sequences, Protocol B7981003

Sequence	Period 1	Period 2	Period 3
1 (n=2)	A	C	B
2 (n=2)	B	A	C
3 (n=2)	C	B	A
4 (n=2)	A	B	C
5 (n=2)	B	C	A
6 (n=2)	C	A	B

Treatment A=50 mg PF-06651600 tablet under fasted conditions.
Treatment B=50 mg PF-06651600 oral solution under fasted conditions.
Treatment C=50 mg PF-06651600 tablet under fed (high fat meal) conditions.

各投与期の間には 72 時間以上の休薬期間を設けた。各投与期の投与日（第 1 日）前日を第 0 日と定義した。治験参加者は第 0 日に治験実施医療機関（clinical research unit：CRU）に入所し，

最短でも投与後 48 時間の薬物動態（pharmacokinetic：PK）解析用検体の採取が終わるまで CRU に滞在した。治験参加者は，治験責任医師の判断により，各投与期の間も CRU に滞在することが可能であった。治験参加者が CRU へ再入所する場合は，各投与期の第 1 日の投与の 12 時間以上前に CRU に来所することとした。各投与期の第 1 日に治験薬を単回投与した。治験参加者は錠剤を約 240 mL の常温水とともに服用し，噛まずに嚥下することとした。治験薬投与前 10 時間および投与後 4 時間は絶食させた。

治験参加者は最長で約 2.5 ヵ月間治験に参加した。治験薬投与前 28 日以内にスクリーニングを実施し，治験参加者が本治験の組み入れ基準に合致していることを確認した。治験参加者は第 0 日から CRU に入所し，第 3 日の朝に退院し，投与期 3 の治験薬最終投与から 9 日（± 1 日）後に追跡調査のため CRU に再来院した（治験手順終了時）。投与期 3 の治験薬最終投与から 28 日以上経過後，治験参加者は電話連絡を受けたか，CRU を再来院した。

PF-06651600 が帯状疱疹（水痘・帯状疱疹ウイルスの再活性化）を引き起こしやすいかどうかを検討するため，水痘の既往歴がある治験参加者を組み入れ基準に追加した［水痘の既往歴がある治験参加者は帯状疱疹（水痘・帯状疱疹ウイルスの再活性化）を起こしやすい可能性がある］。治験参加者が治験を中止した場合は，治験依頼者と協議した上で，治験責任医師の判断で治験参加者を補充することができた。

1.1.3. 診断および主な組み入れ基準

1.1.3.1. 選択基準

年齢が 18 歳以上 55 歳以下，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2，かつ体重 50 kg（110 lb）超の健康な男性治験参加者を本治験への組み入れに適格とした。

1.1.3.2. 除外基準

臨床的に重大な血液疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，胃腸疾患，心血管疾患，肝疾患，精神疾患，神経疾患，アレルギー性疾患の診断を受けているか，またはその既往歴がある治験参加者は本治験から除外した。

1.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

1.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 1-2 に示した。

Table 1-2. Investigational Product Description, Protocol B7981003

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/ Potency	Dosage Form
PF-06651600-25	N/A	GR08117	0.710	API
PF-06651600-15 50 mg round white to off-white tablet	SW-SDM	15-006543	50 mg	Tablet

Abbreviations: API=active pharmaceutical ingredient; N/A=not applicable.

1.1.4.2. 用法および用量

投与 A（PF-06651600 50 mg 錠を空腹時投与）：前夜からの 10 時間以上の絶食後，午前 8 時（± 2 時間）に約 240 mL の常温水とともに PF-06651600 錠を投与した。治験参加者は PF-06651600 錠を飲み込む前に細工したり，噛んだりせずに，そのまま服用した。

投与 B（PF-06651600 50 mg 経口液剤を空腹時投与）：前夜からの 10 時間以上の絶食後，CRU の治験スタッフが経口液剤用容器を用いて PF-06651600 経口液剤を投与した。治験参加者は全量を飲み込むよう指示された。

投与 C（PF-06651600 50 mg 錠を食後投与）：前夜からの 10 時間以上の絶食後，PF-06651600 錠投与の約 30 分前に朝食（高脂肪食）を開始した。朝食は約 25 分かけて摂取し，食事終了後約 5 分以内に錠剤を投与した。PF-06651600 錠は午前 8 時（± 2 時間）に約 240 mL の常温水とともに投与した。治験参加者は PF-06651600 錠を飲み込む前に細工したり，噛んだりせずに，そのまま服用した。

PK 用検体採取日の条件を一定にするため，投与後 4 時間は臥位になることを禁止し（血圧，脈拍数および心電図測定時は除く），摂食および水以外の飲料の摂取を禁止した。

1.1.4.3. 投与期間

1.1.4.2 項を参照。

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

治験期間中，第 1 日の投与前（可能な限り投与直前）および投与後 0.25，0.5，1，2，4，6，8，12，16，24，36，48 時間後に各回約 2 mL を採血し，PK 分析用の血漿検体約 0.8 mL を抽出した。検体は適切にラベルを貼付した抗凝固剤入り採血管に採取した。

血液検体の採取，処理，保存および輸送に関する詳細は，臨床検査マニュアルに記載した。治験依頼者の標準業務手順書に従い，バリデートされた高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を用いて検体を分析した。PK 用検体は，検体の完全性を維持するために手順通りに処理して発送した。確立された安定性の範囲外とみなされた検体，または完全性に疑いがある検体は，治験実施計画書からの逸脱とみなした。

1.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象，重篤な有害事象，バイタルサイン（血圧，脈拍数および口腔体温）および 12 誘導心電図，身体学的検査所見および臨床検査値を基に治験薬の忍容性および安全性を評価した。

1.1.6. 統計解析方法

1.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

First-in-human 試験の単回および反復漸増投与期に認められた最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration：C_{max}）および濃度－時間曲線下面積（area under the curve：AUC）のばらつきから，約 12 例の評価可能な治験参加者（各投与順序 2 例）を用いて異なる推定効果の 90%信頼区間（confidence interval：CI）を求めた。安全性，PK のいずれのデータにも正式な推測統計は実施しなかった。

B7981001 試験から得られた C_{max} および AUC（自然対数スケール）の治験参加者内変動はそれぞれ 0.26 および 0.25 であった。これらの推定値は 50 mg の単回漸増投与から反復漸増投与期へ治験を継続した治験参加者に基づいている。異なる推定効果について C_{max} および AUC の各治験参加者内の変動が 0.3（自然対数スケール）の場合に 90% CI の被覆確率は 80%を示した。

1.1.6.2. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，1 つ以上の投与期で血漿中濃度が 1 回以上報告されたすべての治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，1 つ以上の投与期で主要な PK パラメータが 1 つ以上算出されたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬を1以上回投与されたすべての治験参加者と定義した。[b]

1.1.6.3. 統計解析

PF-06651600 の PK パラメータとして，0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}）（データが利用可能な場合），0 時間から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}），C_{max}，最高濃度到達時間（time for C_{max}：T_{max}）および終末相の消失半減期（terminal half-life：$t_{½}$）を投与群別に記述的に要約した。AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} については，個々の治験参加者のパラメータを投与群別にプロットした。血漿中濃度は投与群，食事条件および PK 検体採取時間別に記述的に要約した。血漿中濃度－時間データの個々の治験参加者，平均値および中央値のプロファイルは，それぞれ実際の時点および既定の時点を用いて投与群別にプロットした。平均および中央値のプロファイルは線形スケールと対数スケールの両方で示した。

PF-06651600 の経口液剤に対する固形製剤の相対的バイオアベイラビリティの評価では，AUC_{inf}（データが利用可能な場合），AUC_{last} および C_{max} の自然対数変換値について，投与順序，投与期間および投与群を固定効果，投与順序内の治験参加者を変量効果とする混合効果モデルを用

[a] 総括報告書本文 9.7.2 項より補足

[b] 総括報告書 16.1.9 項より補足

いて解析した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験投与–対照投与）の推定値およびその 90% CI を求めた。調整済み平均値の差および差の 90% CI の累乗を取り，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値を示し，比の 90% CI を求めた。投与 A（PF-06651600 錠剤の空腹時投与）を試験投与，投与 B（PF-06651600 経口液剤の空腹時投与）を対照投与とした。

PF-06651600 の固形製剤への食事の影響を評価するため，投与順序，投与期間および投与群を固定効果，投与順序内の治験参加者を変量効果とする混合効果モデルを用いて，自然対数変換した AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} を解析した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験投与–対照投与）の推定値および対応する 90% CI を求めた。調整済み平均値の差および差の 90% CI の累乗を取り，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値を示し，比の 90% CI を求めた。投与 C（PF-06651600 錠剤の食後投与）を試験投与，投与 A（PF-06651600 錠剤の空腹時投与）を対照投与とした。

安全性データは記述統計量を用いて評価した。

1.2. 試験結果

1.2.1. 治験参加者の内訳および特性

合計 14 例の治験参加者を 6 種類の投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。PF-06651600 50 mg 錠を投与された治験参加者は空腹時および食後投与ともにすべて治験を完了した。PF-06651600 50 mg 経口液剤を空腹時投与された 3 例の治験参加者が治験を中止した。すべての治験参加者を対象に安全性および PK を解析した。

組み入れられ無作為割り付けされた健康治験参加者 14 例はいずれも男性であり，平均年齢は 31.4 歳であった。治験参加者の内訳および特性をそれぞれ Table 1-3，Table 1-4 に示した。

Table 1-3. Subject Evaluation Groups, Protocol B7981003

Number of Subjects	PF-06651600		
	50 mg Tablet (Fasted)	50 mg Oral Solution (Fasted)	50 mg Tablet (Fed)
Assigned to study treatment	14		
Treated	12	14	11
Completed	12	11	11
Discontinued	0	3	0
Relation to study drug not defined	0	2	0
No longer willing to participate in study	0	2	0
Not related to study drug	0	1	0
Adverse event	0	1	0
Analyzed for pharmacokinetics			
Concentration	12	14	11
Parameter	12	14	11
Analyzed for safety			
Adverse events	12	14	11
Laboratory data	12	14	11

Discontinuations had been attributed to the last study treatment received.

Table 1-4. Demographic Characteristics, Protocol B7981003

Number of Subjects	All Subjects (N=14)
Sex	
Male	14
Female	0
Age (years)	
18-44 years	12
45-64 years	2
Mean (SD)	31.4 (10.4)
Range (min-max)	19-48
Race	
White	13
Other	1
Weight (kg)	
Mean (SD)	78.8 (14.4)
Range (min-max)	53.4-101.8
Body mass index (kg/m^2)	
Mean (SD)	24.7 (3.7)
Range (min-max)	19.6-30.2
Height (cm)	
Mean (SD)	178.1 (5.5)
Range (min-max)	165-185

Body mass index is defined as weight/(height×0.01)^2.
Abbreviations: max=maximum; min=minimum; N=number of subjects; SD=standard deviation.

1.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

各投与法の PK パラメータを Table 1-5 に記述的に要約した。投与法を比較した統計解析の結果を Table 1-6 に示した。

空腹時に PF-06651600 50 mg 錠剤および経口液剤をそれぞれ単回経口投与したときの血漿中濃度（中央値）-時間プロファイルは，錠剤と経口液剤でおおむね重なっていた。T_{max} の中央値は，錠剤および経口液剤ともに 0.500 時間であった。$t_{½}$の平均値は錠剤と経口液剤で同程度であった（約 1.2 時間）。C_{max} および AUC_{inf} の幾何平均値は，錠剤の方が経口液剤よりもわずかに低かった。

空腹時における PF-06651600 50 mg 経口液剤に対する 50 mg 錠剤の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 93.85%（87.79%，100.34%）および 90.45%（72.21%，113.28%）であった。AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比の 90% CI は 80%～125%の範囲内にあったが，C_{max} では下限が 80%～125%の範囲から外れていた。

PF-06651600 50 mg錠剤を食後に単回経口投与したときの血漿中C_{max}の中央値は，空腹時投与時と比較して低かった。T_{max}の中央値は食後投与で1.02時間，空腹時投与で0.500時間であり，食事

によりわずかに延長した。$t_{½}$の平均値は食後投与で1.3時間，空腹時投与で1.2時間であり，食事の有無に関わらず同程度であった。

PF-06651600 50 mg錠剤の空腹時投与に対する食後投与のAUC_{inf}およびC_{max}の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ102.03%（95.20%，109.34%）および61.46%（48.52%，77.84%）であった。空腹時投与のAUC_{inf}の調整済み幾何平均値の比の90% CIは80%～125%の範囲内であったが，C_{max}では下限の80%を下回った。

PF-06651600の曝露量の治験参加者間変動は投与群間で類似しており，各投与群のAUC_{inf}の幾何平均値の変動係数（%）は45%～49%，C_{max}は34%～58%であった（Table 1-5）。

Table 1-5. Summary Statistics of Plasma PF-06651600 Pharmacokinetic Parameter Values Following Single Oral Doses, Protocol B7981003

Parameter (Units)	PF-06651600 50 mg Tablet (Fasted)	PF-06651600 50 mg Oral Solution (Fasted)	PF-06651600 50 mg Tablet (Fed)
N, n	12,12	14,14	11,11
AUC_{inf} (ng•h/mL)	386.6 (45)	425.2 (49)	392.7 (47)
AUC_{last} (ng•h/mL)	384.5 (45)	422.4 (50)	388.6 (47)
C_{max} (ng/mL)	258.7 (34)	292.9 (36)	158.6 (58)
T_{max} (h)	0.500 (0.250, 2.12)	0.500 (0.250, 1.00)	1.02 (0.250, 4.00)
$t_{½}$ (h)	1.21±0.223	1.20±0.267	1.33±0.226

Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean (±SD) for $t_{½}$.
Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last}); C_{max}=maximum observed concentration; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects contributing to the summary statistics; SD=standard deviation; $t_{½}$=terminal half-life; T_{max}=time for C_{max}.

Table 1-6. Statistical Summary of Treatment Comparison For PF-06651600, Protocol B7981003

Parameter (Units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio
	Test	Reference		
PF-06651600 50 mg Tablet (Fasted) (Test) vs PF-06651600 50 mg Oral Solution (Fasted) (Reference)				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	397.2	423.3	93.85	(87.79, 100.34)
AUC_{last} (ng•h/mL)	394.7	420.8	93.79	(87.77, 100.23)
C_{max} (ng/mL)	260.9	288.4	90.45	(72.21, 113.28)
PF-06651600 50 mg Tablet (Fed) (Test) vs PF-06651600 50 mg Tablet (Fasted) (Reference)				
AUC_{inf} (ng•h/mL)	405.3	397.2	102.03	(95.20, 109.34)
AUC_{last} (ng•h/mL)	400.5	394.7	101.49	(94.73, 108.72)
C_{max} (ng/mL)	160.3	260.9	61.46	(48.52, 77.84)

Abbreviations: %CV=percent coefficient of variation; AUC_{inf}=area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time; AUC_{last}=area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last}); C_{max}=maximum observed concentration; CI=confidence interval; vs=versus.
a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

1.2.3. 安全性の結果

1.2.3.1. 有害事象

本治験では合計 14 例が無作為に割り付けられ，PF-06651600 の投与を受けた。因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の要約を Table 1-7 に示した。

本治験では合計 20 件の有害事象が報告され，そのうち 14 件は治験薬と関連ありと判断された。すべての有害事象は軽度または中等度であり，重度の有害事象，死亡または重篤な有害事象は認められなかった。

PF-06651600 経口液剤 50 mg を空腹時投与された 1 例が投与期中に有害事象（尿道炎）により治験薬の投与を中止したが，本事象は治験薬との因果関係は否定された。本治験では，治験薬の一時中止は報告されなかった。

Table 1-7. Treatment-Emergent Adverse Events: All-Causalities (Treatment-Related) , Protocol B7981003

Number of Subjects	PF-06651600		
	50 mg Tablet (Fasted)	50 mg Oral Solution (Fasted)	50 mg Tablet (Fed)
Subjects evaluable for adverse events	12	14	11
Number of adverse events	6 (5)	10 (6)	4 (3)
Subjects with adverse events	4 (3)	7 (5)	3 (3)
Subjects with serious adverse events	0	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0	0
Subjects discontinued due to adverse events	0	1 (0)	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of adverse events subjects were counted only once per treatment in each row.
MedDRA (Version 19.0) coding dictionary applied.
Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象（器官別大分類および基本語）を Table 1-8 に要約した。

Table 1-8. Incidences of All-Causalities (Treatment-Related) Treatment-Emergent Adverse Events, Protocol B7981003

System Organ Class MedDRA (Version 19.0) Preferred Term	PF-06651600		
	50 mg Tablet (Fasted) N=12	50 mg Oral Solution (Fasted) N=14	50 mg Tablet (Fed) N=11
眼障害	0	1 (1)	0
視力障害	0	1 (1)	0
胃腸障害	1 (1)	3 (3)	1 (1)
下痢	1 (1)	1 (1)	0
変色便	0	1 (1)	0
排便回数増加	0	0	1 (1)
悪心	0	1 (1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0)
血管穿刺部位出血	0	0	1 (0)
感染症および寄生虫症	0	1 (0)	0
尿道炎	0	1 (0)	0
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (0)	0
裂傷	0	1 (0)	0
神経系障害	2 (2)	1 (1)	1 (1)
浮動性めまい	0	1 (1)	0
頭痛	1 (1)	0	1 (1)
傾眠	1 (1)	0	0
腎および尿路障害	0	1 (1)	0
排尿困難	0	1 (1)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0)	2 (0)	1 (1)
咳嗽	0	2 (0)	0
鼻出血	0	0	1 (1)
口腔咽頭痛	1 (0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2)	0	0
紅斑	1 (1)	0	0
斑状皮疹	1 (1)	0	0
Total preferred term events	6 (5)	10 (6)	4 (3)

Subjects were counted only once per treatment in each row.
Included all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA (Version 19.0) coding dictionary applied. MedDRA/J (Version 23.0) is applied for Japanese translation.
Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=total number of subjects evaluable for the adverse events.

1.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

1.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

1.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

1.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

治験責任医師により臨床的に意味があると判断された臨床検査値異常，または有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった。治験期間中，バイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。

1.3. 結論

- 健康治験参加者を対象に PF-06651600 50 mg を空腹時に単回投与したときの経口液剤に対する錠剤のバイオアベイラビリティの推定値は，AUC_{inf}および C_{max}でそれぞれ 93.85%（87.79%，100.34%）および 90.45%（72.21%，113.28%）であった。

- 高脂肪食により PF-06651600 の C_{max}が約 39%減少したが，AUC_{inf}には意味のある変化は認められなかった。健康治験参加者を対象に PF-06651600 50 mg を単回経口投与したときの空腹時投与時に対する食後投与時の相対的バイオアベイラビリティの推定値は，AUC_{inf} で 102.03%（95.20%，109.34%），C_{max}で 61.46%（48.52%，77.84%）であった。

- 本治験では，重度の有害事象，死亡または重篤な有害事象，有害事象による治験薬の投与一時中止または減量は報告されなかった。

- 1 例が有害事象（尿道炎）により治験を中止した。

- 治験責任医師により臨床的に意味があると判断された臨床検査値異常，または有害事象として報告された臨床検査値異常は認められなかった。

- 治験期間中，バイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。

2. B7981022 試験（5.3.1.2.1，参考資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象に PF-06651600 カプセル剤の錠剤に対する相対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相，無作為化，非盲検，クロスオーバー，単回投与試験

2.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（ベルギー）

公表文献：なし

治験期間：2019 年 7 月 15 日～2019 年 10 月 11 日

開発段階：第 1 相

2.1.1. 目的

本治験の目的および評価項目の一覧を Table 2-1 に示した。

Table 2-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981022

分類	目的	評価項目
主要		
PK	• 健康成人治験参加者を対象に，空腹時の PF-06651600 100 mg 錠剤（標準製剤）に対するカプセル剤（試験製剤）の相対的バイオアベイラビリティを推定する。	• PF-06651600 の血漿中 AUC_{inf} および C_{max}
副次		
PK	• 製剤の規格を設定するために，各製剤規格（粒径，溶出プロファイルなど）による臨床的に重要な影響の有無を評価する。	• T_{max}，AUC_{last}，$t_{½}$（可能であれば）および CL/F，V_z/F などの PK パラメータ
安全性	• 健康成人治験参加者を対象に，PF-06651600 の錠剤，カプセル剤および 2 種類の異なるカプセル剤を空腹時投与したときの安全性および忍容性を評価する。	• 安全性に関する臨床検査値および有害事象
探索的		

Table 2-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981022

分類	目的	評価項目
PK	• 健康成人治験参加者を対象に，空腹時に PF-06651600 100 mg を投与したときのカプセル剤に対する，2 種類の異なるカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティを推定する。	• PF-06651600 の血漿中 AUC_{inf} および C_{max} • T_{max}，AUC_{last}，$t_{½}$（可能であれば）および CL/F，V_z/F などの PK パラメータ
その他	• 各国の規制または倫理委員会により禁止されている場合を除き，保管用生体試料を採取し探索的研究を可能にする。	• 保管用生体試料の探索的解析から得られる結果（本治験とは関わりがない状況で結果が得られる可能性あり）

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration–time profile from time 0 extrapolated to infinite time; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed concentration during the dosing interval; PK = pharmacokinetic; $t_{½}$ = terminal half-life; T_{max} = time for C_{max}.

2.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康男性もしくは女性治験参加者を対象とする単一コホート（約 12 例）を用いた第 1 相，非盲検，単回投与，無作為化，4 期クロスオーバーデザインであり，単一施設で実施した。Table 2-2 に示す 4 つの投与順序のいずれかに治験参加者を無作為に割り付けた。

治験参加者は，スクリーニングおよび追跡調査期間を含む最長約 2.5 ヵ月間の試験に参加した。治験薬の初回投与前 28 日以内に治験参加者のスクリーニングを実施し，すべての組み入れ基準を満たした場合，第 1 日の投与前日（第-1 日）にファイザーの治験実施医療機関に来院した。各投与期の第 1 日に治験薬を単回投与した。

治験参加者は治験実施医療機関に 9 日間以上入院し，治験責任医師の判断により退院した。治験薬の最終投与から少なくとも 28 暦日（35 暦日以内）までの，有害事象の発現の有無および適切な避妊法の使用を確認するため，電話による追跡調査を実施した。

Table 2-2. Treatment Sequences, Protocol B7981022

Treatment Sequence	Period 1	Washout	Period 2	Washout	Period 3	Washout	Period 4
1 (n=3)	A	At least a	B	At least a	C	At least a	D
2 (n=3)	B	2-day	D	2-day	A	2-day	C
3 (n=3)	C	washout	A	washout	D	washout	B
4 (n=3)	D	between	C	between	B	between	A
		dosing		dosing		dosing	

Treatment A: 100 mg as 2 × PF-06651600-15 round white to off-white 50 mg tablets.
Treatment B: PF-06651600-15 100 mg hypromellose capsule.
Treatment C: PF-06651600-15 100 mg hypromellose capsule (Large active pharmaceutical ingredient [API] particle size).
Treatment D: Over-encapsulated PF-06651600-15 100 mg hypromellose capsule.

2.1.3. 診断および主な組み入れ基準

年齢が 18 歳以上 55 歳以下，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2，かつ体重 50 kg（110 lb）超の健康な男性および女性を本治験へ組み入れることとした。

2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

2.1.4.1. 治験薬およびロット番号

本治験の治験薬である PF-06651600（50 mg 錠剤および 100 mg カプセルとして提供）のロット番号等の情報を Table 2-3 に示した。

Table 2-3. Investigational Product Information, Protocol B7981022

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/ Potency	Dosage Form
Capsule: #0 Hypromellose (Light Gray/Gray) Opaque	7155706	E010019205	N/A	Excipient
PF-06651600-15 100 mg Hypromellose Capsule	SW-SDM	19-001002	100 mg	Capsule
PF-06651600-15 100 mg Hypromellose Capsule (Large API Particle Size)	SW-SDM	19-001285	100 mg	Capsule
PF-06651600-15 50 mg round white to off-white tablet	SW-SDM	18-000399	50 mg	Tablet

2.1.4.2. 用法および用量

4 種類の PF-06651600 製剤 100 mg［錠剤（50 mg 錠×2），カプセル剤，大粒子径原薬（active pharmaceutical ingredient：API）カプセル剤およびオーバーカプセル剤］を，Table 2-2 に示した投与順で投与した。各投与期の間には 2 日以上のウォッシュアウト期間を設定した。

治験参加者は前夜から 10 時間以上の絶食後，午前 8 時（±2 時間）に約 240 mL の常温水とともに治験薬を服用した。治験参加者は治験薬を飲み込む前に細工したり，噛んだりせずに，そのまま服用した。

薬物動態（pharmacokinetics：PK）用検体採取日の条件を一定にするため，投与後 4 時間は，横になることを禁止し（血圧，脈拍数および心電図測定時は除く），食事および水以外の飲料の摂取を禁止した。

2.1.4.3. 投与期間

2.1.2 項参照。

2.1.5. 評価項目

2.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

PK 検体採取：PK 分析用の血漿検体約 0.5 mL を得るため，投与前（可能な限り投与直前）および投与 0.25，0.5，1，2，3，4，6，12，16，24 時間後に，約 2 mL を採血した。

バリデートされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（high performance liquid chromatography tandem mass spectrometric method：HPLC-MS/MS）を使用して，血漿中 PF-06651600 濃度を測定した。

ノンコンパートメント解析を用いて，血漿中濃度－時間データから Table 1-4 に示す PF-06651600 の PK パラメータを各治験参加者および各投与群について算出した。

Table 2-4. Pharmacokinetic Parameters Determined, Protocol B7981022

Parameter	Definition	Method of Determination
C_{max}	Maximum observed concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the C_{last}	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{inf}[a]	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$, where $C_{last}*$ is the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis.
T_{last}	Time of last measurable (non-zero) plasma concentration	Observed directly from data
$t_{½}$[a]	Terminal half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} is the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve.
CL/F[a]	Apparent oral clearance	Dose / AUC_{inf}
V_z/F[a]	Apparent volume of distribution	Dose / ($AUC_{inf} \times k_{el}$)

PK parameter values were calculated using an internally validated software system eNCA version 2.2.4.
a. If data permitted.

2.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象および重篤な有害事象，安全性に関する臨床検査，バイタルサイン（血圧および脈拍数），ならびに心電図を評価した。

2.1.6. 統計解析方法

2.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

製剤間の差の推定では，症例数 12 例における，0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}）および最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration：C_{max}）の自然対数スケールでの投与群間の差をそれぞれ±0.0763 および±0.1477 としたとき，90%信頼区間（confidence interval：CI）が判定基準内（80%～125%）におさまる被覆確率は 90%となる。様々な推定効果に対する 90%CI の幅を下表に示した。

Parameter	Estimated Effect (100*Test/Reference)	90%CI	CI Width
AUC	85%	78.8%, 91.7%	13.0%
	90%	83.4%, 97.1%	13.7%
	95%	88.0%, 102.5%	14.5%
	100%	92.7%, 107.9%	15.3%
	105%	97.3%, 113.3%	16.0%
	110%	101.9%, 118.7%	16.8%
	115%	106.6%, 124.1%	17.6%
C_{max}	85%	73.3%, 98.5%	25.2%
	90%	77.6%, 104.3%	26.7%
	95%	82.0%, 110.1%	28.2%
	100%	86.3%, 115.9%	29.6%
	105%	90.6%, 121.7%	31.1%
	110%	94.9%, 127.5%	32.6%
	115%	99.2%, 133.3%	34.1%

なお，これらは，B7981003 試験の $\log_e AUC_{inf}$ および $\log_e C_{max}$ の個体内標準偏差の推定値である 0.095 および 0.184 を基に計算した。

2.1.6.2. 解析対象集団 [a]

PK 濃度解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期に 1 つ以上の血漿中濃度が報告されたすべての治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期に 1 つ以上の主要な PK パラメータが得られたすべての治験参加者と定義した。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての治験参加者と定義した。

2.1.6.3. 統計解析

PK：

単回投与後の PK パラメータは，可能な場合，ノンコンパートメント法を用いて血漿中濃度－時間プロファイルから求めた。製剤間の差を推定するため，投与順序，投与期および製剤を固定効果，投与順序内の治験参加者を変量効果とする混合効果モデルを用いて，自然対数変換した AUC_{inf}（データが得られた場合），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}）および C_{max} を解析した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験製剤−標準製剤）の推定値および対応する 90% CI を求めた。調整済み平均値の差および差の 90% CI の累乗を取り，調整済み幾何平均値の比（試験製剤／標準製剤）の推定値および比の 90% CI を求めた。

安全性：

安全性データは表およびグラフで示し，必要に応じて記述的に要約した。

2.2. 試験結果

2.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 2-5 に示した。

すべての治験参加者に 4 種類の PF-06651600 製剤を投与し［錠剤，カプセル剤，API カプセル剤およびオーバーカプセル剤］，すべての治験参加者が試験を完了した。

治験参加者 12 例中 11 例が男性であった。いずれも白人であり，年齢の中央値は 40.5 歳，BMI の平均値は 23.98 kg/m^2 であった。

Table 2-5. PF-06651600 Protocol B7981022 Participant Evaluation and Disposition Event Summary

	PF-06651600 Tablet (N=12) n (%)	PF-06651600 Capsule (N=12) n (%)	PF-06651600 Capsule (Large API particle size) (N=12) n (%)	PF-06651600 Capsule (Over encapsulated) (N=12) n (%)
Assigned to Treatment	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
Treated	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
Not Treated	0	0	0	0
Disposition Phase: Follow-Up				
Discontinued	0	0	0	0
Completed	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)

Source：総括報告書本文 Table 5
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18OCT2019 (01:18) Source Data: adsl Output File: ./nda1_cdisc/B7981022/adsl_s002_it Date of Generation: 18OCT2019 (04:05)
Table 14.1.1.3 is for Pfizer internal use.

2.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

各製剤投与後の PK パラメータを Table 2-6 に記述的に要約した。PF-06651600 の PK パラメータ（AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max}）を統計的に比較した結果を Table 2-7 に要約した。

PF-06651600 カプセル剤（100 mg）vs PF-06651600 錠（50 mg×2）

PF-06651600 カプセル剤と錠剤をそれぞれ 100 mg 投与したときの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の幾何平均値は両製剤で同程度であったが，C_{max} の幾何平均値はカプセル剤の方が低かった。C_{max} 到達時間（time for C_{max}：T_{max}）の中央値は錠剤で 0.500 時間，カプセル剤で 1.00 時間であった。終末相の消失半減期（terminal half-life：$t_{½}$）の平均値は両製剤とも 1.50 時間であり，同様であった（Table 2-6）。

PF-06651600 錠剤（標準製剤）に対する PF-06651600 カプセル剤（試験製剤）の AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 97.99%（90.44%，106.17%），97.99%（90.40%，106.22%）および 86.02%（72.98%，101.40%）であった。調整済み幾何平均値の比の 90% CI については，AUC は 80%～125%の範囲内であったが，C_{max} は下限が 80%～125%の範囲から外れていた（Table 2-7）。

PF-06651600 大粒子径 API カプセル剤（100 mg）vs PF-06651600 錠（50 mg×2）

PF-06651600 大粒子径 API カプセル剤 100 mg を投与したときの AUC の幾何平均値および C_{max} の幾何平均値は，PF-06651600 錠 100 mg 投与時と比較して低かった。T_{max} の中央値は，錠剤で

0.500 時間，大粒子径 API カプセル剤で 1.00 時間であった。終末相の $t_{1/2}$ の平均値は両製剤で同様であり，錠剤で 1.50 時間，大粒子径 API カプセル剤で 1.56 時間であった（Table 2-6）。

PF-06651600 錠剤（標準製剤）に対する PF-06651600 大粒子径 API カプセル剤（試験製剤）の AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 90.66%（83.67%，98.23%），90.58%（83.57%，98.19%）および 82.55%（70.03%，97.31%）であった。調整済み幾何平均値の比の 90% CI については，AUC は 80%～125%の範囲内であったが，C_{max} は下限が 80%～125%の範囲から外れていた（Table 2-7）。

PF-06651600 オーバーカプセル剤（100 mg）vs PF-06651600 錠（50 mg×2）

PF-06651600 オーバーカプセル剤 100 mg を投与したときの AUC の幾何平均値は PF-06651600 錠 100 mg 投与時と同程度であったが，C_{max} の幾何平均値はオーバーカプセル剤の方が低かった。T_{max} の中央値は，錠剤で 0.500 時間，オーバーカプセル剤で 1.00 時間であった。終末相の $t_{1/2}$ の平均値は両製剤で同程度であり，錠剤で 1.50 時間，オーバーカプセル剤で 1.75 時間であった（Table 2-6）。

PF-06651600 錠剤（標準製剤）に対する PF-06651600 オーバーカプセル剤（試験製剤）の AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 99.77%（92.08%，108.10%），99.50%（91.79%，107.85%）および 88.16%（74.79%，103.91%）であった。調整済み幾何平均値の比の 90% CI については，AUC は 80%～125%の範囲内であったが，C_{max} は下限が 80%～125%の範囲から外れていた（Table 2-7）。

PF-06651600 大粒子径 API カプセル剤（100 mg）vs PF-06651600 カプセル剤（100 mg）

PF-06651600 大粒子径 API カプセル剤 100 mg を投与したときの AUC の幾何平均値および C_{max} の幾何平均値は，PF-06651600 カプセル剤 100 mg 投与時と比較して低かった。カプセル剤および大粒子径 API カプセル剤の T_{max} の中央値はいずれも 1.00 時間であった。終末相の $t_{1/2}$ の平均値は両製剤で同様であり，カプセル剤で 1.50 時間，大粒子径 API カプセル剤で 1.56 時間であった（Table 2-6）。

PF-06651600 カプセル剤（標準製剤）に対する PF-06651600 大粒子径 API カプセル剤（試験製剤）の AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 92.52%（85.39%，100.25%），92.44%（85.28%，100.20%）および 95.97%（81.41%，113.12%）であった。調整済み幾何平均値の比の 90% CI は，AUC および C_{max} ともに 80%～125%の範囲内であった（Table 2-7）。

PF-06651600 オーバーカプセル剤（100 mg）vs PF-06651600 カプセル剤（100 mg）

PF-06651600 オーバーカプセル剤 100 mg を投与したときの AUC の幾何平均値および C_{max} の幾何平均値は，PF-06651600 カプセル剤投与時と同程度であった。カプセル剤およびオーバーカプセル剤の T_{max} の中央値はいずれも 1.00 時間であった。終末相の $t_{1/2}$ の平均値は両製剤で同程度であり，カプセル剤で 1.50 時間，オーバーカプセル剤で 1.75 時間であった（Table 2-6）。

PF-06651600 カプセル剤（標準製剤）に対する PF-06651600 オーバーカプセル剤（試験製剤）の AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 101.81%

（93.97%，110.32%），101.54%（93.67%，110.07%）および 102.48%（86.94%， 120.80%）であった。調整済み幾何平均値の比の 90% CI は，AUC および C_{max} ともに 80%～125%の範囲内であった（Table 2-7）。

幾何変動係数（coefficient of variation：%CV）（Table 2-6）から算出した PF-06651600 の AUC および C_{max} の変動はすべての製剤で同程度であり，26%～47%であった。

Table 2-6. Descriptive Summary of Plasma PF-06651600 PK Parameters, Protocol B7981022

Parameter (Units)[a]	PF-06651600 Tablet (N=12)	PF-06651600 Capsule (N=12)	PF-06651600 Capsule (Large API particle size) (N=12)	PF-06651600 Capsule (Over encapsulated) (N=12)
N2,N3	12, 12	12, 12	12, 12	12, 12
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	1382 (33)	1354 (38)	1253 (48)	1379 (44)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	1372 (34)	1345 (39)	1243 (49)	1366 (45)
CL/F (L/hr)	72.39 (33)	73.81 (38)	79.84 (48)	72.60 (44)
C_{max} (ng/mL)	700.5 (26)	602.6 (43)	578.3 (43)	617.6 (47)
$t_{1/2}$ (hr)	1.495 ± 0.26231	1.496 ± 0.26136	1.558 ± 0.28930	1.748 ± 0.76864
T_{last} (hr)	12.0 (6.00-16.0)	12.0 (6.00-16.0)	12.0 (6.00-16.0)	14.0 (6.00-24.0)
T_{max} (hr)	0.500 (0.250-1.00)	1.00 (0.500-2.00)	1.00 (0.500-2.00)	1.00 (0.500-2.00)
V_z/F (L)	153.6 (29)	156.6 (25)	176.2 (41)	171.6 (50)

Source: Table 14.4.5.1.1
N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population
N2 = Number of participants contributing to the summary statistics
N3 = Number of participants contributing to the summary statistics for $t_{1/2}$, AUC_{inf}, CL/F and V_z/F
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max} and T_{last} and arithmetic mean ± standard deviation for $t_{1/2}$
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19NOV2019 (00:38) Source Data: adpp Output File: ./nda1_cdisc/B7981022_PK_IM/adpp_s101_it Date of Generation: 22NOV2019 (05:36)

Table 2-7. Statistical Summary of Log Transformed Plasma PF-06651600 PK Parameters, Protocol B7981022

Parameter (Units)	Test	Reference	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI For Ratio[a]
			Test	Reference		
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	PF-06651600 Capsule	PF-06651600 Tablet	1354	1382	97.99	(90.44, 106.17)
	PF-06651600 Capsule (Large API particle size)	PF-06651600 Tablet	1253	1382	90.66	(83.67, 98.23)
	PF-06651600 Capsule (Over encapsulated)	PF-06651600 Tablet	1379	1382	99.77	(92.08, 108.10)
	PF-06651600 Capsule (Large API particle size)	PF-06651600 Capsule	1253	1354	92.52	(85.39, 100.25)
	PF-06651600 Capsule (Over encapsulated)	PF-06651600 Capsule	1379	1354	101.81	(93.97, 110.32)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	PF-06651600 Capsule	PF-06651600 Tablet	1345	1372	97.99	(90.40, 106.22)
	PF-06651600 Capsule (Large API particle size)	PF-06651600 Tablet	1243	1372	90.58	(83.57, 98.19)
	PF-06651600 Capsule (Over encapsulated)	PF-06651600 Tablet	1366	1372	99.50	(91.79, 107.85)
	PF-06651600 Capsule (Large API particle size)	PF-06651600 Capsule	1243	1345	92.44	(85.28, 100.20)
	PF-06651600 Capsule (Over encapsulated)	PF-06651600 Capsule	1366	1345	101.54	(93.67, 110.07)
C_{max} (ng/mL)	PF-06651600 Capsule	PF-06651600 Tablet	602.6	700.5	86.02	(72.98, 101.40)
	PF-06651600 Capsule (Large API particle size)	PF-06651600 Tablet	578.3	700.5	82.55	(70.03, 97.31)
	PF-06651600 Capsule (Over encapsulated)	PF-06651600 Tablet	617.6	700.5	88.16	(74.79, 103.91)
	PF-06651600 Capsule (Large API particle size)	PF-06651600 Capsule	578.3	602.6	95.97	(81.41, 113.12)
	PF-06651600 Capsule (Over encapsulated)	PF-06651600 Capsule	617.6	602.6	102.48	(86.94, 120.80)

Table 2-7. Statistical Summary of Log Transformed Plasma PF-06651600 PK Parameters, Protocol B7981022

Parameter (Units)	Test	Reference	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI For Ratio[a]
			Test	Reference		

Source: Table 14.4.5.3
a.The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19NOV2019 (00:38) Source Data: adpp Output File: ./nda1_cdisc/B7981022_PK_IM/adpp_s102_it Date of Generation: 02JAN2020 (23:00)

2.2.3. 安全性の結果

2.2.3.1. 有害事象

本治験の有害事象の要約を Table 2-8 に示した。

PF-06651600 の各製剤（錠剤，カプセル剤，大粒子径 API カプセル剤およびオーバーカプセル剤）について，治験参加者 12 例全例を対象に有害事象を評価した。

有害事象の発現件数が最も多かったのはオーバーカプセル剤であった。錠剤投与後 2 例に 2 件の有害事象が認められたが，いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された。カプセル剤投与後 1 例に 1 件の有害事象が発現し，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。大粒子径 API カプセル剤投与後には有害事象は認められなかった。オーバーカプセル剤投与後，4 例に 5 件の有害事象が認められ，このうち 1 例に認められた 2 件は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

Table 2-8. PF-06651600 Protocol B7981022 Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities and Treatment-Related

Number of Participants	PF-06651600 Tablet All-Causality (n)/ Treatment-Related (n)	PF-06651600 Capsule All-Causality (n)/ Treatment-Related (n)	PF-06651600 Capsule (Large API particle size) All-Causality (n)/ Treatment-Related (n)	PF-06651600 Capsule (Over encapsulated) All-Causality (n)/ Treatment-Related (n)
Participants evaluable for adverse events	12/12	12/12	12/12	12/12
Number of adverse events	2/0	1/1	0/0	5/2
Participants with adverse events	2/0	1/1	0/0	4/1
Participants with serious adverse events	0/0	0/0	0/0	0/0
Participants with severe adverse events	0/0	0/0	0/0	0/0
Participants discontinued from study due to adverse events (a)	0/0	0/0	0/0	0/0
Participants discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0/0	0/0	0/0	0/0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0/0	0/0	0/0	0/0

Source：総括報告書本文 Table 9
Includes all data collected since the first dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events participants are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Participants who have an AE record that indicates that the AE caused the participant to be discontinued from the study
(b) Participants who have an AE record that indicates that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the participant to be discontinued from study
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18OCT2019 (01:25) Source Data: adae Output File: ./nda1_cdisc/B7981022/adae_s010_it Date of Generation: 21OCT2019 (03:33)
Table 14.3.1.3.3 is for Pfizer internal use.

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象を，器官別大分類および基本語ごとに Table 2-9 に示した。

有害事象が最も多く報告された器官別大分類は「一般・全身障害および投与部位の状態」であり，いずれもオーバーカプセル剤投与後に報告された有害事象であった。個々の有害事象をみると，血管穿刺部位内出血（オーバーカプセル剤 2 例）およびおくび（カプセル剤とオーバーカプセル剤でそれぞれ 1 例）が最も多く報告された。おくびは両事象とも治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され，血管穿刺部位内出血は治験薬と関連なしと判断された。ほとんどの有害事象は軽度であり，重度の有害事象は認められなかった。有害事象はいずれも治験終了までに回復した。治験責任医師により臨床的に重要と判断された有害事象はなかった。

Table 2-9. PF-06651600 Protocol B7981022 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - All Causalities and Treatment-Related

Number of Participants Evaluable for AEs	PF-06651600 Tablet (N=12)	PF-06651600 Capsule (N=12)	PF-06651600 Capsule (Large API particle size) (N=12)	PF-06651600 Capsule (Over encapsulated) (N=12)
Number of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**All-Causality (n)/ Treatment-Related (n)**	**All-Causality (n)/ Treatment-Related (n)**	**All-Causality (n)/ Treatment-Related (n)**	**All-Causality (n)/ Treatment-Related (n)**
With Any Adverse Event	2/0	1/1	0/0	4/1
胃腸障害	0/0	1/1	0/0	1/1
おくび	0/0	1/1	0/0	1/1
悪心	0/0	0/0	0/0	1/1
一般・全身障害および投与部位の状態	0/0	0/0	0/0	2/0
血管穿刺部位内出血	0/0	0/0	0/0	2/0
臨床検査	0/0	0/0	0/0	1/0
血圧上昇	0/0	0/0	0/0	1/0
神経系障害	1/0	0/0	0/0	0/0
浮動性めまい	1/0	0/0	0/0	0/0
血管障害	1/0	0/0	0/0	0/0
血腫	1/0	0/0	0/0	0/0

Source：総括報告書本文 Table 10
Participants are counted only once per treatment per event.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18OCT2019 (01:25) Source Data: adae Output
File: ./nda1_cdisc/B7981022/adae_s041_it Date of Generation: 20OCT2019 (22:01)
Table 14.3.1.3.4 is for Pfizer internal use.

2.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

2.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

2.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止は認められなかった。有害事象による減量または一時中止例も認められなかった。

2.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値異常が 1 例に認められたが，治験責任医師により臨床的に重大ではないと判断された。

バイタルサインまたは心電図パラメータの異常値の基準に抵触する絶対値またはベースラインからの変化は認められなかった。

2.3. 結論

- PF-06651600 カプセル剤および錠剤をそれぞれ 100 mg 投与したときの AUC の幾何平均値は同程度であったが，C_{max} はカプセル剤の方が低かった。PF-06651600 カプセル剤 100 mg の錠剤 100 mg に対する相対的バイオアベイラビリティ（90% CI）は，AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} でそれぞれ 97.99%（90.44%，106.17%），97.99%（90.40%，106.22%）および 86.02%（72.98%，101.40%）であった。

- PF-06651600 大粒子径 API カプセル剤を投与したときの AUC および C_{max} の幾何平均値はカプセル剤投与時と比較して低かった。PF-06651600 大粒子径 API カプセル剤 100 mg の錠剤 100 mg に対する相対的バイオアベイラビリティ（90% CI）は，AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} でそれぞれ 90.66%（83.67%，98.23%），90.58%（83.57%，98.19%）および 82.55%（70.03%，97.31%）であった。

- PF-06651600 オーバーカプセル剤を投与したときの AUC の幾何平均値は錠剤投与時と比較して同程度であったが，C_{max} の幾何平均値はオーバーカプセル剤投与時の方が低かった。PF-06651600 オーバーカプセル剤 100 mg の錠剤 100 mg に対する相対的バイオアベイラビリティ（90% CI）は，AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} でそれぞれ 99.77%（92.08%，108.10%），99.50%（91.79%，107.85%）および 88.16%（74.79%，103.91%）であった。

- PF-06651600 大粒子径 API カプセル剤を投与したときの AUC の幾何平均値および C_{max} の幾何平均値は，PF-06651600 カプセル剤を投与したときと比較して低かった。PF-06651600 大粒子径 API カプセル剤 100 mg のカプセル剤 100 mg に対する相対的バイオアベイラビリティ（90% CI）は，AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} でそれぞれ 92.52%（85.39%，100.25%），92.44%（85.28%，100.20%）および 95.97%（81.41%，113.12%）であった。

- PF-06651600 オーバーカプセル剤を投与したときの AUC の幾何平均値および C_{max} の幾何平均値は，PF-06651600 カプセル剤を投与したときと同程度であった。PF-06651600 オーバーカプセル剤 100 mg のカプセル剤 100 mg に対する相対的バイオアベイラビリティ（90% CI）は，AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} でそれぞれ 101.81%（93.97%，110.32%），101.54%（93.67%，110.07%）および 102.48%（86.94%，120.80%）であった。

- 健康治験参加者に PF-06651600 の錠剤，カプセル剤および 2 種類の異なるカプセル剤（大粒子径 API およびオーバーカプセル）を空腹時投与したときの安全性および忍容性は良好であった。

3. B7981029 試験（5.3.1.2.2，参考資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象に，PF-06651600 の錠剤に対する候補カプセル製剤の生物学的同等性およびバイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響を評価する第 1 相，無作為化，非盲検，クロスオーバー，単回投与試験

3.1. 試験概要[a]

治験実施施設：2 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2020 年 9 月 28 日～2021 年 7 月 19 日

開発段階：第 1 相

3.1.1. 目的

本治験の主要および副次目的ならびに評価項目の一覧を Table 3-1 に示した。

Table 3-1.　治験の目的および評価項目, Protocol B7981029

分類	目的	評価項目
主要		
PK	• 健康成人治験参加者を対象に，空腹時でのリトレシチニブ100 mgの錠剤（標準製剤）に対するカプセル製剤（試験製剤）の生物学的同等性を評価する。 • リトレシチニブカプセル製剤の相対的バイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響を評価する。	リトレシチニブのAUC_{inf}およびC_{max}
副次		
PK	カプセル製剤および錠剤のPKパラメータを評価する。	T_{max}，AUC_{last}，$t_{½}$（データが利用可能な場合），CL/F，V_z/F
安全性	健康治験参加者に，リトレシチニブの錠剤およびカプセル製剤を高脂肪食摂取後および空腹時に投与したときの安全性および忍容性を評価する。	安全性に関する臨床検査および有害事象

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time, AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, CL/F = apparent clearance, C_{max} = maximum observed concentration, PK = pharmacokinetics, $t_{½}$ = terminal half-life, T_{max} = time to reach maximum concentration, V_z/F = apparent volume of distribution.

[a] 総括報告書 16.1.4.1 項より補足

3.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康な男性または女性を対象とした，第 1 相，非盲検，無作為化，2 期または 3 期クロスオーバー，多施設共同，単回投与試験であった。本治験には約 118 例を組み入れる予定であったが，検体輸送時の事故（3.1.6.2 項）により，実際には 160 例が組み入れられた。治験参加者は Table 3-2 に示す投与順のいずれかに無作為に割り付けた。

治験薬の初回投与前 28 日以内に治験参加者のスクリーニングを実施した。リトレシチニブの薬物動態（pharmacokinetics：PK）プロファイルを評価するため，すべての投与期で投与後 24 時間，連続的に血液検体を採取した。

Table 3-2. Study Design and Treatments, Protocol B7981029

Treatment Sequence	Period 1	Washout	Period 2	Washout	Period 3
1 (n=6)	A	At least	B	At least	C
2 (n=6)	B	72-hour	A	72-hour	C
3 (n=53)	A	washout between dosing	B	washout between dosing	
4 (n=53)	B		A		

Treatment A: ritlecitinib 100 mg (as 2 × 50 mg) round white to off-white tablets under fasted conditions - DMID:D1500111.

Treatment B: ritlecitinib 100 mg blue hypromellose capsule under fasted conditions – DMID: D1900081.
Treatment C: ritlecitinib 100 mg blue hypromellose capsule under fed conditions – DMID: D1900081.

3.1.3. 診断および主な組み入れ基準

同意取得時点で 18 歳以上 55 歳以下であり，1）詳細な病歴，血圧および脈拍数を含む完全な身体的検査，臨床検査ならびに心臓の評価（心電図を含む）などの医学的評価により健康であることが確認された，2）肥満指数が 17.5～30.5 kg/m^2，かつ体重が 50 kg（110 lbs）超の男性および女性を本治験に組み入れることとした。

3.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

3.1.4.1. 治験薬およびロット番号

本治験では，治験薬はリトレシチニブの錠剤およびカプセル製剤であった。治験薬のロット番号等の情報を Table 3-3 に示した。

Table 3-3. Investigational Product Information, Protocol B7981029

Invesigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
Ritlecitinib 50 mg round white to off-white tablet	N/A	19-001387	50 mg	Tablet
Ritlecitinib 100 mg blue hypromellose capsule	DC5777	20-000296	100 mg	Capsule

3.1.4.2. 用法および用量

空腹時投与：

- 前夜からの 10 時間以上の絶食後，第 1 日の午前 8 時（± 2 時間）に朝食や標準食を摂取せずに治験薬を投与した。

食後投与：

- 前夜からの 10 時間以上の絶食後，治験薬投与の約 30 分前に朝食（高脂肪食）を開始し，約 20 分かけて摂取した。その後，治験薬を午前 8 時（± 2 時間）に投与した。

すべての投与：

- 治験薬は各投与期に，治験実施医療機関のスタッフが約 240 mL の常温水とともに投与した。治験参加者は治験薬を飲み込む前に細工したり，噛んだりせずに，そのまま服用した。
- PK 用検体採取日の条件を一定にするため，投与後 4 時間，臥位になること（血圧，脈拍数および心電図測定時は除く），摂食および水以外の飲料の摂取を禁止した。

3.1.4.3. 投与期間

3.1.2 項を参照。

3.1.5. 評価項目

3.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬物動態[a]

血漿中リトレシチニブ濃度の測定のため，各投与期のリトレシチニブ投与前ならびに投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，12，16 および 24 時間後に約 0.5 mL の血漿が得られるように約 2 mL の血液検体を採取した。

治験依頼者の標準業務手順書に従い，バリデートされた分析法を用いて，血漿中リトレシチニブ濃度測定のために採取した検体を分析した。

ノンコンパートメント解析法を用いて濃度－時間データを解析し，治験参加者および投与法ごとにリトレシチニブの PK パラメータを算出した（Table 3-4）。定量下限値未満の検体は 0 として解析した。PK 解析には実際の検体採取時間を使用した。

[a] 総括報告書本文 9.5.3.3 項より補足

Table 3-4. PK Parameters Determined in Protocol B7981029

Parameter	Definition	Method of Determination
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$, where $C_{last}*$ is the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis.
AUC_{last}	Area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration	Linear/Log trapezoidal method
C_{max}	Maximum observed concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
$t_{½}$	Terminal half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} is the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve.
CL/F	Apparent clearance	$Dose/AUC_{tau}$
V_z/F	Apparent volume of distribution	$AUC_{tau,ss}/tau$
T_{last}	Time to last nonzero concentration	Observed directly from data

Source：総括報告書本文 Table 4

PK parameter values were calculated using an internally validated software system, oNCA (version 2.4.33).

3.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性の評価には，有害事象，重篤な有害事象，バイタルサイン，身体的検査，体温，12 誘導心電図，臨床検査，推算糸球体濾過量および妊娠検査が含まれた。

3.1.6. 統計解析方法

3.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

症例数 118 例のときに，0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}：area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time）および最高濃度（C_{max}：maximum observed concentration）の調整済み幾何平均値の比（試験製剤／標準製剤）の 90%信頼区間（confidence interval：CI）が，それぞれ 99.9%超および 85.0%の検出力で生物学的同等性の許容範囲内（80%，125%）に入ると推定された。したがって，本治験では標準製剤に対する試験製剤の生物学的同等性（AUC_{inf}および C_{max} 両方の生物学的同等性）を確認するための検出力は約 85%（各パラメータの検出力の積）であった。これらの推定は，AUC_{inf}および C_{max} の調整済み幾何平均値の真の比（試験製剤／標準製剤）をそれぞれ 0.95 および 0.87 と仮定し，AUC_{inf}および C_{max} の自然対数変換値の個体内標準偏差を，B7981022 試験に基づき，それぞれ 0.116 および 0.241 と仮定して行った。

食事の影響を推定するために，症例数を 12 例と設定することで，被覆確率が 90%となる AUC_{inf}および C_{max} の自然対数変換値の投与法間の調整済み幾何平均値の比の 90% CI は，それぞれ

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

±0.0962 および±0.1999 となった。症例数 12 例のときに，食事が PK に与える様々な推定効果に対する 90% CI の幅を Table 3-5 に示した。

Table 3-5. Estimated 90% CIs for Different Underlaying Effects, Protocol B7981029

Parameter	Estimated Effect (100*Test/Reference)	90%CI	CI Width
AUC_{inf}	85%	77.2%, 93.6%	16.4%
	90%	81.7%, 99.1%	17.3%
	95%	86.3%, 104.6%	18.3%
	100%	90.8%, 110.1%	19.3%
	105%	95.4%, 115.6%	20.2%
	110%	99.9%, 121.1%	21.2%
	115%	104.4%, 126.6%	22.2%
C_{max}	85%	69.6%, 103.8%	34.2%
	90%	73.7%, 109.9%	36.2%
	95%	77.8%, 116.0%	38.2%
	100%	81.9%, 122.1%	40.3%
	105%	86.0%, 128.2%	42.3%
	110%	90.1%, 134.3%	44.3%
	115%	94.2%, 140.5%	46.3%

Source：総括報告書 16.1.1 項
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration time profile from time 0 extrapolated to infinite time; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration.

これらの推定は，B7981022 試験から算出した，自然対数変換した AUC_{inf} および C_{max} の個体内標準偏差の推定値 0.116 および 0.241 に基づいている。

治験参加者が治験を中止した場合に，治験依頼者の判断で代替の治験参加者を組み入れることができた。

3.1.6.2. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期で 1 つ以上の濃度データが得られたすべての治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期で 1 つ以上の主要 PK なパラメータが算出できたすべての治験参加者と定義した。

41 例の PK 検体の検査機関への輸送が 1 ヵ月超遅れた。ドライアイスが運送業者により補充されなかったため，検体が解凍され，評価不能となった。このため，評価可能な治験参加者が約 118 例となるように，治験実施計画書を改訂して追加の治験参加者を組み入れた。

安全性解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬を 1 回以上投与されたすべての治験参加者と定義した。治験参加者は，実際に投与を受けた治験薬に従い，解析した。

3.1.6.3. 統計解析

PK パラメータの生物学的同等性は，自然対数変換値について混合効果モデルを用い，試験製剤と標準製剤の調整済み幾何平均値の差の推定値およびその 90% CI を求めることで評価した。混合効果モデルは SAS Proc Mixed を使用し，REML 法による推定および Kenward Roger 法による自由度算出を用いた。

治験薬投与の安全性および忍容性に関する潜在的リスクを評価するため，投与法ごとに分けた要約表を作成した。

3.2. 試験結果

3.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 3-6 に示した。

160 例が本治験に組み入れられ，158 例（98.8%）および 156 例（97.5%）が，それぞれリトレシチニブの錠剤およびカプセル製剤の空腹時投与を受けた。12 例がリトレシチニブのカプセル製剤の食後投与を受け，治験を完了した。

160 例全例（女性 61 例および男性 99 例）を安全性解析対象集団に含めた。年齢の中央値は 30.0 歳（範囲：18～56 歳）であった。治験参加者の大部分［110 例（68.8%）］は，18～35 歳であった。55 歳超として集計された治験参加者は，同意取得時点では 55 歳の年齢制限内であった。

123 例の治験参加者（評価不能となった 41 例の治験参加者の検体を除く女性 42 例および男性 81 例）を，PK 濃度解析対象集団および PK パラメータ解析対象集団に含めた。年齢の中央値は 31.0 歳（範囲：18～55 歳）であった。治験参加者の大部分［79 例（64.2%）］は，18～35 歳であった。

Table 3-6. PF-06651600 Protocol B7981029 Participant Evaluation Groups and Disposition Events Summary

Number (%) of Participants	PF-06651600 100 mg Tablet Fasted (N = 160) n (%)	PF-06651600 100 mg Capsule Fasted (N = 160) n (%)	PF-06651600 100 mg Capsule Fed (N = 12) n (%)
Assigned to Treatment	160 (100.0)	160 (100.0)	12 (100.0)
Treated	158 (98.8)	156 (97.5)	12 (100.0)
Not Treated	2 (1.3)	4 (2.5)	0
Disposition Phase: Open Label Treatment			
Participants Entered:	158 (100.0)	156 (100.0)	12 (100.0)
Discontinued	5 (3.2)	3 (1.9)	0
Adverse Event	3 (1.9)	2 (1.3)	0
Withdrawal By Subject	2 (1.3)	1 (0.6)	0
Completed	153 (96.8)	153 (98.1)	12 (100.0)
Disposition Phase: Follow-Up			
Participants Entered:	158 (100.0)	156 (100.0)	12 (100.0)
Discontinued	0	2 (1.3)	0
Adverse Event	0	0	0
Withdrawal By Subject	0	2 (1.3)	0
Completed	158 (100.0)	154 (98.7)	12 (100.0)

Source: 総括報告書本文 Table 5
The percentages for Disposition summary are based on the treated population.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05AUG2021 (09:27) Source Data: adsl Table Generation: 20AUG2021 (04:48) Output File: ./nda1_cdisc/B7981029/adsl_s002_m
Table 14.1.1.3 is for Pfizer internal use.

3.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

各投与法での PK パラメータを Table 3-7 に記述的に要約した。投与法を比較した統計解析の結果を Table 3-8 および Table 3-9 に示した。

リトレシチニブを空腹時に単回経口投与したとき，最高濃度到達時間（time to reach maximum concentration：T_{max}）の中央値はカプセル製剤では 1 時間であり，錠剤（0.5 時間）と比較して遅かった。カプセル製剤を高脂肪食摂取後に投与したとき，リトレシチニブの吸収は遅延し，T_{max} の中央値は 3 時間であった。全体として，空腹時投与時の両製剤の PK パラメータは類似しており，単回経口投与後の AUC_{inf}，0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}：area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration），C_{max}，終末相の消失半減期（$t_{½}$：terminal half-life），経口クリアランス（CL/F：apparent clearance）および終末相の見かけの分布容積（V_z/F：apparent volume of distribution）の幾何平均値は同様であった。リトレシチニブカプセル製剤の食後投与と空腹時投与で，AUC_{inf}および全体的な PK パラメータの幾何平均値には臨床的に意義のある差は認められなかったが，C_{max} の幾何平均値は食後投与で約 32%低かった。

空腹時でのリトレシチニブの錠剤に対するカプセル製剤の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 102.60%（99.98%，105.29%）および 100.67%（95.45%，106.19%）であった。90% CI はいずれも生物学的同等性の許容範囲内（80%，125%）であり，両製剤が生物学的に同等であることが示された。

リトレシチニブカプセル製剤の，空腹時投与に対する食後投与の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 110.59%（97.82%，125.03%）および 67.83%（54.08%，85.08%）であった。

Table 3-7. PF-06651600 Protocol B7981029 Descriptive Summary of Plasma PF-06651600 PK Parameters

	Parameter Summary Statistics[a] by Treatment Group		
	PF-06651600 100 mg Tablet	PF-06651600 100 mg Capsule	PF -06651600 100 mg Capsule
	Fasted	Fasted	Fed
Parameter (Units)	(N=122)	(N=119)	(N=12)
N1,N2	122, 120	119, 119	12, 12
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	1223 (42)	1269 (42)	1136 (35)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	1215 (43)	1259 (43)	1128 (36)
C_{max} (ng/mL)	614.8 (40)	618.5 (42)	327.9 (25)
T_{max} (hr)	0.500 (0.500-1.58)	1.00 (0.500-2.00)	3.00 (0.500-4.00)
T_{last} (hr)	12.0 (1.50-24.0)	12.0 (6.00-16.1)	12.0 (6.00-16.0)
$t_{1/2}$ (hr)	1.387 ± 0.32328	1.382 ± 0.27664	1.368 ± 0.24391
CL/F (L/hr)	81.74 (42)	78.77 (42)	88.08 (35)
V_z/F (L)	159.7 (34)	153.9 (29)	171.6 (20)

Source：総括報告書本文 Table 8
N = Total number of participants in the treatment group in the PK parameter population
N1=number of participants contributing to the summary statistics
N2=number of participants contributing to the summary statistics for $t_{1/2}$, AUC_{inf}, CL/F and V_z/F
a. Geometric mean (%CV) for all except: median (range) for T_{max} and T_{last}; arithmetic mean±SD for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27OCT2021 (03:04) Source Data: adpp Table Generation: 17NOV2021 (01:51)
Output File: ./nda1 cdisc/B7981029 PK/adpp s101 m
Table 14.4.5.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 3-8. PF-06651600 Protocol B7981029 Statistical Summary of Log Transformed Plasma PF-06651600 PK Parameters (AUC_{inf}, AUC_{last}, and C_{max})

Parameter (Unit)	Adjusted Geometric Means: PF-06651600 100 mg Capsule Fasted (Test)	Adjusted Geometric Means: PF-06651600 100 mg Tablet Fasted (Reference)	Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means	90% CI for Ratio
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	1259	1227	102.60	(99.98, 105.29)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	1249	1217	102.59	(99.97, 105.29)
C_{max} (ng/mL)	618.6	614.5	100.67	(95.45, 106.19)

Source：総括報告書本文 Table 9
Values have been back-transformed from the log scale.
The model is a mixed effect model with sequence, period and treatment as fixed effects and Participant within sequence as a random effect.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27OCT2021 (04:04) Source Data: adpp Table Generation: 01NOV2021 (05:04)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981029_PK/adpp_s201_m
Table 14.4.5.2.3 is for Pfizer internal use.

Table 3-9. PF-06651600 Protocol B7981029 Statistical Summary for Food Effect of Log Transformed Plasma PF-06651600 PK Parameters (AUC_{inf}, AUC_{last}, and C_{max})

Parameter (Unit)	Adjusted Geometric Means: PF-06651600 100 mg Capsule Fed (Test)	Adjusted Geometric Means: PF-06651600 100 mg Capsule Fasted (Reference)	Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means	90% CI for Ratio
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	1136	1027	110.59	(97.82, 125.03)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	1128	1016	111.05	(98.15, 125.65)
C_{max} (ng/mL)	327.9	483.4	67.83	(54.08, 85.08)

Source：総括報告書本文 Table 10
Values have been back-transformed from the log scale.
The model is a mixed effect model with sequence and treatment as fixed effects and Participant within sequence as a random effect.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27OCT2021 (04:04) Source Data: adpp Table Generation: 01NOV2021 (04:56)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981029_PK/adpp_s202_m
Table 14.4.5.2.4 is for Pfizer internal use.

3.2.3. 安全性の結果

3.2.3.1. 有害事象

有害事象の要約を投与法別に Table 3-10 に示した。

リトレシチニブ錠剤の空腹時投与を受けた 158 例のうち，40 例（25.3%）に 69 件の治験薬との因果関係を問わない有害事象が認められた。このうち 25 例（15.8%）に認められた 29 件の有害

事象は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。治験薬との因果関係を問わない有害事象により，3 例（1.9%）が治験を中止した。このうち 2 例（1.3%）は，治験薬と関連のある有害事象により治験を中止した。

リトレシチニブカプセル製剤の空腹時投与を受けた 156 例のうち，31 例（19.9%）に 44 件の治験薬との因果関係を問わない有害事象が認められた。このうち 14 例（9.0%）に認められた 21 件の有害事象は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。治験薬との因果関係を問わない有害事象により，2 例（1.3%）が治験を中止した。このうち 1 例（0.6%）は，治験薬と関連のある有害事象により治験を中止した。

リトレシチニブカプセル製剤の食後投与を受けた 12 例のうち，3 例（25.0%）に 4 件の治験薬との因果関係を問わない有害事象が認められ，いずれも治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。この投与法では，有害事象により治験を中止した治験参加者は認められなかった。

本治験では，死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，ならびに有害事象による治験薬の投与中止（治験継続）および投与の一時中止は，いずれも報告されなかった。また，投薬過誤も報告されなかった。いずれの有害事象も軽度または中等度であった。

Table 3-10. PF-06651600 Protocol B7981029 Treatment-Emergent Adverse Events (All-Causalities and Treatment-Related)

Number of Participants	PF-06651600 100 mg Tablet Fasted All-Causality/Treatment-Related n (%)/n (%)	PF-06651600 100 mg Capsule Fasted All-Causality/Treatment-Related n (%)/n (%)	PF-06651600 100 mg Capsule Fed All-Causality/Treatment-Related n (%)/n (%)
Participants evaluable for adverse events	158/158	156/156	12/12
Number of adverse events	69/29	44/21	4/4
Participants with adverse events	40 (25.3)/25 (15.8)	31 (19.9)/14 (9.0)	3 (25.0)/3 (25.0)
Participants with medication error events	0/0	0/0	0/0
Participants with serious adverse events	0/0	0/0	0/0
Participants discontinued from study due to adverse events[a]	3 (1.9)/2 (1.3)	2 (1.3)/1 (0.6)	0/0
Participants discontinued study drug due to AE and continue Study[b]	0/0	0/0	0/0
Participants with temporary discontinuation due to adverse events	0/0	0/0	0/0

Source: 総括報告書本文 Table 11
Includes data up to lag days after last dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events participants are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
a.Participants who have an AE record that indicates that the AE caused the participant to be discontinued from the study
b.Participants who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Participant to be discontinued from Study
MedDRA v24.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05AUG2021 (09:55) Source Data: adae Table Generation: 23AUG2021 (11:50)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981029/adae_s010_m
Table 14.3.1.4.1 is for Pfizer internal use.

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象を Table 3-11 に示した。

リトレシチニブ錠剤の空腹時投与で，最も多く報告された有害事象は頭痛［15 例（9.5%）］であり，このうち 10 例（6.3%）が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。1 例に無力症が認められたが，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

リトレシチニブカプセル製剤の空腹時投与で，最も多く報告された有害事象は頭痛［8 例（5.1%）］であり，このうち 4 例（2.6%）が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。その他の重要な有害事象として，注意力障害，動悸および傾眠が認められ，いずれも治験

責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

リトレシチニブカプセル製剤の食後投与で，最も多く報告された有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）増加［2 例（16.7%）］であり，いずれも治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。1 例は，第 8 日（投与期の第 2 日）に中等度の ALT 増加を発現した。ベースラインの ALT 値は 34 U/L であり，最高値は 134 U/L（基準範囲：0-41 U/L）であった。本事象は，第 104 日（投与期の第 98 日）に回復したと判断され，最後の ALT 値は 23 U/L であった。もう 1 例は，第 8 日（投与期の第 2 日）に中等度の ALT 増加を発現した。ベースラインの ALT 値は 46 U/L であり，最高値は 119 U/L（基準範囲：0-41 U/L）であった。本事象は，第 25 日（投与期の第 19 日）に回復したと判断され，最後の ALT 値は 54 U/L であった。

いずれの有害事象も軽度または中等度であった。

Table 3-11. PF-06651600 Protocol B7981029 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities and Treatment-Related)

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	PF-06651600 100 mg Tablet Fasted (N=158) All-Causality/Treatment-Related n/n	PF-06651600 100 mg Capsule Fasted (N=156) All-Causality/Treatment-Related n/n	PF-06651600 100 mg Capsule Fed (N=12) All-Causality/Treatment-Related n/n
With Any adverse event	40/25	31/14	3/3
心臓障害	1/0	1/1	0/0
動悸	1/0	1/1	0/0
胃腸障害	9/7	6/5	1/1
腹部不快感	1/0	0/0	0/0
腹部膨満	2/1	1/1	0/0
腹痛	1/1	0/0	1/1
下腹部痛	0/0	1/1	0/0
便秘	0/0	1/0	0/0
口内乾燥	1/1	0/0	0/0
消化不良	3/3	0/0	0/0
消化器痛	1/1	0/0	0/0
悪心	2/0	4/4	0/0
食道痛	1/1	0/0	0/0
嘔吐	1/0	0/0	0/0
一般・全身障害および投与部位の状態	2/0	6/2	0/0
適用部位皮膚炎	0/0	1/0	0/0
無力症	1/0	0/0	0/0
疲労	0/0	2/1	0/0
注入部位疼痛	0/0	2/0	0/0
注入部位静脈炎	1/0	0/0	0/0
疼痛	0/0	1/1	0/0
感染症および寄生虫症	1/1	0/0	0/0
鼻炎	1/1	0/0	0/0
臨床検査	1/1	0/0	2/2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1/1	0/0	2/2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0/0	0/0	1/1
代謝および栄養障害	0/0	1/0	0/0
食欲減退	0/0	1/0	0/0
筋骨格系および結合組織障害	11/1	10/2	0/0

Table 3-11. PF-06651600 Protocol B7981029 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities and Treatment-Related)

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	PF-06651600 100 mg Tablet Fasted (N=158) All-Causality/Treatment-Related n/n	PF-06651600 100 mg Capsule Fasted (N=156) All-Causality/Treatment-Related n/n	PF-06651600 100 mg Capsule Fed (N=12) All-Causality/Treatment-Related n/n
関節痛	1/0	0/0	0/0
背部痛	2/0	1/0	0/0
筋痙縮	1/0	3/0	0/0
筋骨格系胸痛	1/0	1/0	0/0
筋骨格痛	0/0	1/0	0/0
筋肉痛	2/0	3/2	0/0
頚部痛	5/0	2/0	0/0
四肢痛	3/1	0/0	0/0
神経系障害	21/13	11/6	0/0
注意力障害	0/0	1/1	0/0
浮動性めまい	2/2	2/2	0/0
頭痛	15/10	8/4	0/0
感覚鈍麻	1/0	0/0	0/0
錯感覚	1/0	1/0	0/0
失神寸前の状態	1/1	0/0	0/0
神経根痛	1/0	0/0	0/0
傾眠	0/0	1/1	0/0
精神障害	1/1	0/0	0/0
多幸気分	1/1	0/0	0/0
生殖系および乳房障害	1/0	0/0	0/0
乳房痛	1/0	0/0	0/0
月経困難症	1/0	0/0	0/0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2/0	0/0	0/0
口腔咽頭痛	2/0	0/0	0/0
皮膚および皮下組織障害	9/4	5/2	0/0
皮膚炎	1/0	0/0	0/0
アレルギー性皮膚炎	1/1	0/0	0/0
皮膚乾燥	0/0	1/0	0/0
斑状出血	3/0	0/0	0/0
丘疹	0/0	1/0	0/0
そう痒症	2/1	0/0	0/0
発疹	2/2	2/1	0/0
斑状皮疹	0/0	1/1	0/0

Table 3-11. PF-06651600 Protocol B7981029 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities and Treatment-Related)

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	PF-06651600 100 mg Tablet Fasted (N=158) All-Causality/Treatment-Related n/n	PF-06651600 100 mg Capsule Fasted (N=156) All-Causality/Treatment-Related n/n	PF-06651600 100 mg Capsule Fed (N=12) All-Causality/Treatment-Related n/n
血管障害	1/0	0/0	0/0
高血圧	1/0	0/0	0/0
Total preferred term events	69/29	44/21	4/4

Source: 総括報告書本文 Table 12
Participants are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v24.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05AUG2021 (09:55) Source Data: adae Table Generation: 23AUG2021 (10:22)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981029/adae_s031_m
Table 14.3.1.4.2 is for Pfizer internal use.

3.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

3.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

3.2.3.4. 有害事象による投与中止

リトレシチニブ錠剤の空腹時投与期間に，3 例（1.9%）が 4 件の有害事象のために治験を中止した。このうち 2 例（1.3%）では治験薬と関連ありと判断された。このうち 1 例は中等度の発疹を第 3 日から第 7 日に発現した。もう 1 例は，軽度のアレルギー性皮膚炎を第 2 日から第 12 日に発現した。1 例は，1 件の中等度の悪心および 2 件の中等度の嘔吐を第 4 日に発現し，いずれも治験薬と関連なしと判断された。

リトレシチニブカプセル製剤の空腹時投与期間に，2 例（1.3%）が 4 件の有害事象のために治験を中止した。1 例は，中等度の下腹部痛および中等度の悪心を第 2 日から第 9 日に発現し，治験薬と関連ありと判断された。本治験参加者は，中等度の疲労も発現し，治験薬と関連なしと判断された。もう 1 例は，軽度の注入部位疼痛を第 2 日に発現し，治験薬と関連なしと判断され，瀉血に起因していると判断された。

3.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

リトレシチニブ錠剤の空腹時投与期間に最も多く報告された臨床検査値異常は，尿検査値の白血球エステラーゼであった［5 例（6.6%）］。

リトレシチニブカプセル製剤の空腹時投与期間に最も多く報告された臨床検査値異常は，尿検査値の白血球エステラーゼであった［3 例（4.2%）］。

リトレシチニブカプセル製剤の食後投与期間に，血液学的検査で 1 件の ALT 増加，尿検査で 1 件の亜硝酸塩増加が認められた。

バイタルサイン，心電図，身体的検査およびその他の検査に，安全性に関連する所見は認められなかった。

3.3. 結論

PK：

- 空腹時でのリトレシチニブの錠剤に対するカプセル製剤の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 102.60%（99.98%，105.29%）および 100.67%（95.45%，106.19%）であった。90% CI はいずれも生物学的同等性の許容範囲内（80%，125%）であり，両製剤が生物学的に同等であることが示された。
- リトレシチニブカプセル製剤の，空腹時投与に対する食後投与の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 110.59%（97.82%，125.03%）および 67.83%（54.08%，85.08%）であった。

安全性：

- 健康成人治験参加者に，リトレシチニブの錠剤およびカプセル製剤を高脂肪食摂取後および空腹時に投与したとき，リトレシチニブは安全であり，忍容性も良好であった。

4. B7981030 試験（5.3.1.2.3，参考資料）

治験の標題：健康成人治験参加者を対象にリトレシチニブ（PF-06651600）の成人用カプセル剤に対する小児用カプセル剤および噴霧凝固造粒した粒子製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価することを目的とした第 1 相，無作為化，非盲検，クロスオーバー，単回投与試験

4.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2021 年 9 月 10 日～2021 年 11 月 19 日

開発段階：第 1 相

4.1.1. 目的

本治験の目的および評価項目を Table 4-1 に示した。

Table 4-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981030

分類	目的	評価項目
主要:		
PK	• 健康成人治験参加者を対象に，空腹時の 30 mg 成人用カプセル剤（標準製剤）に対する小児用カプセル剤（3×10 mg カプセル，試験製剤）の相対的 BA を評価する。 • 健康成人治験参加者を対象に，空腹時の 30 mg 成人用カプセル剤（標準製剤）に対する 30 mg の噴霧凝固造粒した粒子製剤（試験製剤）の相対的 BA を評価する。	• リトレシチニブの血漿中 AUC_{inf}および C_{max}
副次:		
安全性	• 健康成人治験参加者を対象に，空腹時に小児用カプセル剤（3×10 mg カプセル），30 mg 成人用カプセル剤および 30 mg の噴霧凝固造粒した粒子製剤を投与したときの安全性および忍容性を評価する。	• 安全性に関する臨床検査および有害事象
その他:		
PK	• 健康成人治験参加者を対象に，空腹時に小児用カプセル剤（3×10 mg カプセル），30 mg 成人用カプセル剤および 30 mg の噴霧凝固造粒した粒子製剤を投与したときのリトレシチニブの PK を評価する。	• T_{max}，AUC_{last}，$t_{½}$（データが利用可能な場合）およびその他の PK パラメータ（CL/F，V_z/F など）
味覚評価	• 健康治験参加者を対象に，噴霧凝固造粒した粒子製剤の官能特性および全体的な嗜好性を評価する。	• 官能特性（全体的な好み，口当たり，苦味，酸味，塩味および舌／口腔内のヒリヒリ感）を記録する味覚評価質問票への回答。

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time, AUC_{last} =area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, BA = bioavailability, CL/F = apparent clearance, C_{max} = maximum plasma concentration, PK = pharmacokinetics, $t_{½}$ = terminal half-life, T_{max} = time for C_{max}, V_z/F = apparent volume of distribution.

4.1.2. 治験デザイン

本治験は，単一施設で，健康な男女約 12 名の単一コホートからなる非盲検，単回投与，無作為化，3 期クロスオーバー，第 1 相試験として実施した。

約 12 例の健康男性または女性を Table 4-2 に示す 3 つの投与法で構成する 2 通りの投与順序のいずれかに無作為に割り付けることとした。

治験薬の初回投与前 28 日以内に治験参加者のスクリーニングを実施した。すべての投与期でリトレシチニブの薬物動態（pharmacokinetics：PK）プロファイルを評価するために，投与後 24 時間にわたり連続的に採血した。

Table 4-2. Study Design and Treatments, Protocol B7981030

Treatment Sequence	Period 1	Washout	Period 2	Washout	Period 3
1 (n=6)	A	At least 2 days of washout between dosing	B	At least 2 days of washout between dosing	C
2 (n=6)	B		A		C

n = number of participants.
Treatment A: ritlecitinib 30 mg intact adult capsule
Treatment B: ritlecitinib 3 × 10 mg pediatric capsules
Treatment C: ritlecitinib 30 mg spray congealed beads

4.1.3. 診断および主な組み入れ基準[a]

同意取得時点で 18～55 歳であり，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2，かつ体重が 50 kg（110 lbs）超の健康な男性および女性を本治験に組み入れることとした。

4.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

4.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 4-3 に示した。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

Table 4-3. Study Interventions Administered, Protocol B7981030

Investigational Product Description	Vendor Lot No.	Pfizer Lot No.	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06651600-15 30 mg yellow hypromellose capsule	DC5784	20-000711	30 mg	Capsule
Ritlecitinib tosylate 93.6 mg/g microsphere cores	21-0359	21-PN-00117	93.6 mg/g	Microsphere
Ritlecitinib tosylate 10 mg Size 4 light gray/gray hypromellose capsule	N/A	21-DP-00563	10 mg	Capsule

4.1.4.2. 用法および用量[a]

治験参加者は前夜から 10 時間以上の絶食後，各投与期の第 1 日の午前 8 時（±2 時間）に，約 240 mL の常温水とともに治験薬を服用した。治験参加者は治験薬を飲み込む前に細工したり，噛んだりせずに，そのまま服用した。PK 用検体採取日の条件を一定にするため，投与後 4 時間は横になることを禁止し（血圧，脈拍数および心電図測定時は除く），食事および水以外の飲料の摂取を禁止した。

4.1.4.3. 投与期間

4.1.4.2 項参照。

4.1.5. 評価項目

4.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目[b]

薬物動態

ノンコンパートメント解析を用いて血漿中濃度－時間データから，治験参加者および製剤ごとのリトレシチニブの血漿中 PK パラメータを算出した（Table 4-4）。定量下限値未満の検体は 0 として解析した。PK 解析には実際の検体採取時間を使用した。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

[b] 総括報告書本文 3.5.3 項より補足

Table 4-4. Pharmacokinetic Parameters Determined in Protocol B7981030

Parameter	Definition	Method of Determination
AUC_{inf}[a]	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$, where $C_{last}*$ is the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis.
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration	Linear/Log trapezoidal method
C_{max}	Maximum plasma concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
$t_{½}$[a]	Terminal half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} is the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve.
CL/F[a]	Apparent clearance	$Dose/AUC_{inf}$
V_z/F	Apparent volume of distribution	$Dose/(AUC_{inf} \bullet k_{el})$
T_{last}	Time to last nonzero concentration	Observed directly from data

Source: 総括報告書本文 Table 4
a. If data permit.
PK parameter values were calculated using an internally validated software system, oNCA (version 2.4.33).

味覚評価

噴霧凝固造粒した粒子製剤の味覚評価を，投与期 3 の投与直後ならびに投与 5，10，20 分後に味覚評価質問票を用いて実施した。

4.1.5.2. 安全性の評価項目[a]

安全性の評価には，身体的検査，バイタルサイン，体温，12 誘導心電図，臨床検査および有害事象が含まれた。

4.1.6. 統計解析方法

4.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

症例数を 12 例とした場合の，様々な推定効果に対する 90%信頼区間（confidence interval：CI）の幅を Table 4-5 に示した。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

Table 4-5. Estimated 90% CIs for Different Estimated Effects, Protocol B7981030

Parameter	Estimated Effect (100*Test/Reference)	90%CI	CI Width
AUC	85%	77.0%, 93.9%	16.9%
	90%	81.5%, 99.4%	17.9%
	95%	86.0%, 104.9%	18.9%
	100%	90.6%, 110.4%	19.9%
	105%	95.1%, 115.9%	20.9%
	110%	99.6%, 121.5%	21.9%
	115%	104.1%, 127.0%	22.8%
C_{max}	85%	69.7%, 103.6%	33.9%
	90%	73.8%, 109.7%	36.9%
	95%	77.9%, 115.8%	37.9%
	100%	82.0%, 121.9%	39.9%
	105%	86.1%, 128.0%	41.9%
	110%	90.2%, 134.1%	43.9%
	115%	94.3%, 140.2%	45.9%

これらの推定は，B7981003 試験および B7981022 試験から算出した，リトレシチニブ（PF-06651600）の自然対数変換した 0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}）および最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}）の個体内標準偏差の推定値 0.106 および 0.212 を基に計算した。

治験を中止した治験参加者または評価不可能と考えられた治験参加者は，治験依頼者の判断で交代させることができた。

4.1.6.2. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を 1 回以上受け，濃度が 1 回以上報告されたすべての治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を 1 回以上受け，主要な PK パラメータが 1 つ以上算出されたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。治験参加者は，実際に投与を受けた治験薬に従い，解析した。

4.1.6.3. 統計解析[a]

薬物動態

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

血漿中濃度は，規定上の PK 検体採取時間および製剤ごとに一覧表を作成し，記述的に要約した。個々の治験参加者の血漿中濃度－時間データおよび血漿中濃度－時間データの中央値のプロファイルは，それぞれ実際の時点および規定上の時点を用いて製剤別にプロットした。中央値のプロファイルは線形スケールと対数スケールの両方で示した。

30 mg 成人用カプセル剤（標準製剤）に対する小児用カプセル剤（3×10 mg カプセル，試験製剤）の空腹時の相対的バイオアベイラビリティ（bioavailability：BA）の評価では，AUC_{inf}（データが利用可能な場合），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}）および C_{max} の自然対数変換値について，投与順序，投与期および製剤を固定効果，投与順序内の治験参加者を変量効果とする混合効果モデルを用いて解析した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験製剤–標準製剤）の推定値およびその 90% CI を求めた。調整済み平均値の差および差の 90% CI を指数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験製剤／標準製剤）の推定値および比の 90% CI を求めた。

30 mg 成人用カプセル剤（標準製剤）に対する 30 mg の噴霧凝固造粒した粒子製剤（試験製剤）の空腹時の相対的 BA の評価では，AUC_{inf}（データが利用可能な場合），AUC_{last} および C_{max} の自然対数変換値について，投与順序および製剤を固定効果，投与順序内の治験参加者を変量効果とする混合効果モデルを用いて解析した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験製剤–標準製剤）の推定値およびその 90% CI を求めた。調整済み平均値の差および差の 90% CI を指数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験製剤／標準製剤）の推定値および比の 90% CI を求めた。

味覚評価

分析に用いるデータは，味覚評価質問票の実際の測定値から転記し，0 から 100 までのスコアに換算した。投与 C（30 mg の噴霧凝固造粒した粒子製剤）の味覚評価質問票で得た官能特性（全体的な好み，口当たり，苦味，酸味，塩味および舌／口腔内のヒリヒリ感）を収集時間ごとに一覧表にし，記述的に要約した。すべての官能特性を要約した各時点のレーダープロットを作成した。

安全性

有害事象および安全性に関する臨床検査は，治験参加者の安全性を評価するため，試験中，継続的にレビューし，要約した。安全性データは表またはグラフで示し，適宜，記述的に要約した。

4.2. 試験結果

4.2.1. 治験参加者の内訳および特性[a]

治験参加者の内訳を Table 4-6 に示した。計 12 例が割り付けられ，全例が治験薬の投与を受け，治験を完了した。治験参加者の年齢は 23～56 歳であった。治験参加者の大部分（12 例中 10 例）は男性であった。

Table 4-6. PF-06651600 Protocol B7981030 Participant Evaluation Groups and Disposition Events Summary

Number (%) of Participants	Ritlecitinib (PF-06651600) 30 mg intact adult capsule (N=12) n (%)	Ritlecitinib (PF-06651600) 3 x 10 mg pediatric capsules (N=12) n (%)	Ritlecitinib (PF-06651600) 30 mg spray congealed beads (N=12) n (%)
Assigned to Treatment	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
Treated	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
Not Treated	0	0	0
Disposition Phase: Open Label Treatment			
Participants Entered:	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
Discontinued	0	0	0
Completed	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)

Source: 総括報告書本文 Table 5
The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the safety analysis set within each treatment group.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02DEC2021 (08:05) Source Data: adsl Table Generation: 08DEC2021 (02:53) Output File: ./nda1_cdisc/B7981030/adsl_s002_it
Table 14.1.1.3 is for Pfizer internal use.

4.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

4.2.2.1. 薬物動態の結果

各製剤の PK パラメータを Table 4-7 に記述的に要約した。製剤を比較した統計解析の結果を Table 4-8 に示した。

リトレシチニブを単回経口投与したときの C_{max} 到達時間（time for C_{max}：T_{max}）は，3 製剤間で同程度であり，中央値は 30 mg 成人用カプセル剤，3×10 mg 小児用カプセル剤および 30 mg の噴霧凝固造粒した粒子製剤で，それぞれ 0.5085 時間，0.5000 時間および 0.7665 時間であった。全体として，3 製剤間の PK パラメータは同程度であり，単回経口投与後の終末相の消失半減期（terminal half-life：$t_{½}$），経口クリアランス（apparent clearance：CL/F）および終末相の見かけの分布容積（apparent volume of distribution：V_z/F）の幾何平均値は同程度だった。

統計解析の結果，曝露量は 3 製剤間で同程度だった。30 mg 成人用カプセル剤に対する 3×10 mg 小児用カプセル剤の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 102.50%（94.21%，111.51%）および 101.12%（88.25%，115.87%）であった。同様に，30 mg 成人用カプセル剤に対する 30 mg の噴霧凝固造粒した粒子製剤の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み

[a] 総括報告書本文 4.1 項より補足

幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 106.65%（100.07%，113.66%）および 90.11%（78.49%，103.44%）であった。

Table 4-7. PF-06651600 Protocol B7981030 Descriptive Summary of Plasma Ritlecitinib PK Parameters

	Parameter Summary Statistics[a] by Treatment Group		
Parameter (Unit)	Ritlecitinib (PF-06651600) 30 mg intact adult capsule (N=12)	Ritlecitinib (PF-06651600) 3 x 10 mg pediatric capsules (N=12)	Ritlecitinib (PF-06651600) 30 mg spray congealed beads (N=12)
N1,N2	12, 12	12, 12	12, 12
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	361.1 (39)	370.1 (40)	385.1 (38)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	359.0 (39)	368.2 (41)	383.4 (38)
C_{max} (ng/mL)	197.4 (38)	199.6 (37)	177.9 (30)
T_{max} (hr)	0.5085 (0.500-1.02)	0.5000 (0.500-1.50)	0.7665 (0.500-1.50)
T_{last} (hr)	12.00 (6.03-12.0)	9.165 (9.00-16.0)	12.00 (9.00-16.0)
$t_{½}$ (hr)	1.354 ± 0.17448	1.358 ± 0.14549	1.363 ± 0.14310
CL/F (L/hr)	83.13 (39)	80.99 (40)	77.89 (38)
V_z/F (L)	161.2 (32)	157.8 (34)	152.5 (31)

Source: 総括報告書本文 Table 10
N=total number of participants in the treatment group in the indicated population
N1=number of participants contributing to the summary statistics
N2=number of participants contributing to the summary statistics for $t_{½}$, AUC_{inf}, CL/F and V_z/F
a. Geometric mean (%CV) for all except: median (range) for T_{max} and T_{last}; arithmetic mean±SD for $t_{½}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26JAN2022 (02:43) Source Data: adpp Table Generation: 26JAN2022 (02:43)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981030_PK/adpp_s101_it
Table 14.4.5.1.2 is for Pfizer internal use.

Table 4-8. PF-06651600 Protocol B7981030 Statistical Summary of Log Transformed Plasma Ritlecitinib PK Parameters (AUCinf, AUClast and Cmax)

	Adjusted Geometric Means			
Parameter (Unit)	Test	Reference	Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI (%) for Ratio[a]
Ritlecitinib (PF-06651600) 3 x 10 mg pediatric capsules vs Ritlecitinib (PF-06651600) 30 mg intact adult capsule				
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	370.1	361.1	102.50	(94.21, 111.51)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	368.2	359.0	102.57	(94.16, 111.73)
C_{max} (ng/mL)	199.6	197.4	101.12	(88.25, 115.87)
Ritlecitinib (PF-06651600) 30 mg spray congealed beads vs Ritlecitinib (PF-06651600) 30 mg intact adult capsule				
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	385.1	361.1	106.65	(100.07, 113.66)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	383.4	359.0	106.79	(100.06, 113.97)
C_{max} (ng/mL)	177.9	197.4	90.11	(78.49, 103.44)

Source: 総括報告書本文 Table 11
Abbreviations: CI=confidence interval
Values have been back-transformed from the log scale.
The model is a mixed effect model with sequence, period and treatment as fixed effects and participant within sequence as a random effect.
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 24JAN2022 (21:43) Source Data: adpp Table Generation: 26JAN2022 (02:52)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981030_PK/adpp_s201_1_it
Table 14.4.5.3.2 is for Pfizer internal use.

4.2.2.2. 味覚評価の結果

官能特性（全体的な好み，口当たり，苦味，酸味，塩味および舌／口腔内のヒリヒリ感）を記録する味覚評価質問票の回答を収集した。すべての官能特性は経時的に改善した。

4.2.3. 安全性の結果

4.2.3.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 4-9 に，個々の有害事象を Table 4-10 に示した。

治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。本治験では，重篤な有害事象，重度の有害事象，ならびに有害事象による治験薬の減量，治験中止および投与の一時中止は認められなかった。いずれの有害事象も軽度であった。

治験薬との因果関係を問わない有害事象が認められた器官別大分類は，「一般・全身障害および投与部位の状態」［3 例に 3 件（30 mg 成人用カプセル剤：2 例，30 mg の噴霧凝固造粒した粒子製剤：1 例）］および「神経系障害」（3×10 mg 小児用カプセル剤：1 例に 2 件）であった。

Table 4-9. PF-06651600 Protocol B7981030 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities and Treatment Related)

Number (%) of Participants	Ritlecitinib (PF-06651600) 30 mg intact adult capsule (N=12)		Ritlecitinib (PF-06651600) 3 x 10 mg pediatric capsules (N=12)		Ritlecitinib (PF-06651600) 30 mg spray congealed beads (N=12)	
	All Causalities n (%)	Treatment Related n (%)	All Causalities n (%)	Treatment Related n (%)	All Causalities n (%)	Treatment Related n (%)
Participants evaluable for adverse events	12	12	12	12	12	12
Number of adverse events	2	0	2	0	1	0
Participants with adverse events	2 (16.7)	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0
Participants with serious adverse events	0	0	0	0	0	0
Participants with severe adverse events	0	0	0	0	0	0
Participants discontinued from study due to adverse events[a]	0	0	0	0	0	0
Participants discontinued study drug due to AE and continue Study[b]	0	0	0	0	0	0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0	0	0	0

Source: 総括報告書本文 Table 7
The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the safety analysis set within each treatment group.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events participants were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
a. Participants who had an AE record that indicated that the AE caused the participant to be discontinued from the study.
b. Participants who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the participant to be discontinued from Study.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01DEC2021 (21:46) Source Data: adae Table Generation: 14DEC2021 (01:42) Output File: ./nda1_cdisc/B7981030/adae_s010_it
Table 14.3.1.4.1 is for Pfizer internal use.

Table 4-10. PF-06651600 Protocol B7981030 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities and Treatment Related)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib (PF-06651600) 30 mg intact adult capsule (N=12)		Ritlecitinib (PF-06651600) 3 x 10 mg pediatric capsules (N=12)		Ritlecitinib (PF-06651600) 30 mg spray congealed beads (N=12)	
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	All Causalities n (%)	Treatment Related n (%)	All Causalities n (%)	Treatment Related n (%)	All Causalities n (%)	Treatment Related n (%)
With Any Adverse Event	2 (16.7)	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (16.7)	0	0	0	1 (8.3)	0
疲労	0	0	0	0	1 (8.3)	0
血管穿刺部位疼痛	2 (16.7)	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	1 (8.3)	0	0	0
頭痛	0	0	1 (8.3)	0	0	0
傾眠	0	0	1 (8.3)	0	0	0

Source: 総括報告書本文 Table 8
The denominator to calculate percentages is N, the number of participants in the safety analysis set within each treatment group.
Participants are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied. MedDRA/J (v24.1) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01DEC2021 (21:46) Source Data: adae Table Generation: 08DEC2021 (02:54) Output File: ./nda1_cdisc/B7981030/adae_s0311_it
Table 14.3.1.4.2 is for Pfizer internal use.

4.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

4.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

4.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止例は認められなかった。

4.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

治験責任医師により有害事象と判断された臨床検査値異常はなかった。バイタルサイン，心電図，身体的検査およびその他の安全性に関する所見に，臨床的に重要な所見は認められなかった。

4.3. 結論

PK

- 3×10 mg 小児用カプセル剤および 30 mg の噴霧凝固造粒した粒子製剤はいずれも，30 mg 成人用カプセル剤と比較して，曝露量（AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} の幾何平均値）が同程度であった。30 mg 成人用カプセル剤に対する 3×10 mg 小児用カプセル剤の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 102.50%（94.21%，111.51%）および 101.12%（88.25%，115.87%）であった。同様に，30 mg 成人用カプセル剤に対する 30 mg の噴霧凝固造粒した粒子製剤の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 106.65%（100.07%，113.66%）および 90.11%（78.49%，103.44%）であった。

- 30 mg 成人用カプセル剤，3×10 mg 小児用カプセル剤および 30 mg の噴霧凝固造粒した粒子製剤の単回投与後の T_{max}，$t_{½}$，CL/F および V_z/F は，いずれも同程度であった。

安全性

- 3×10 mg 小児用カプセル剤，30 mg 成人用カプセル剤および 30 mg の噴霧凝固造粒した粒子製剤は，健康成人治験参加者に対して安全であり，忍容性も良好であった。

味覚評価

- 30 mgの噴霧凝固造粒した粒子製剤の官能特性は，健康成人治験参加者が許容できるものであった。

5. B7981017 試験（5.3.2.2.1，参考資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象に PF-06651600 反復投与がミダゾラムおよびエファビレンツ単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相，無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー試験

5.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2018 年 12 月 7 日～2019 年 2 月 21 日（主要評価終了日：2019 年 2 月 21 日）

開発段階：第 1 相

5.1.1. 目的

本治験の主要および副次目的ならびに評価項目を Table 5-1 に示した。

Table 5-1. 治験の目的および評価項目，Protocol B7981017

分類	目的	評価項目
主要		
PK	健康治験参加者を対象に，PF-06651600の反復投与がミダゾラムおよびエファビレンツ単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	ミダゾラムのAUC_{inf} エファビレンツのAUC_{72}
副次		
安全性	ミダゾラムおよびエファビレンツ単回投与およびPF-06651600反復投与を併用投与したときの安全性および忍容性を評価する。	バイタルサイン，臨床検査値，有害事象

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time, AUC_{72} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the quantifiable concentration 72 hours post-dose.

5.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康治験参加者を対象に PF-06651600 の反復投与がミダゾラムおよびエファビレンツの薬物動態（pharmacokinetics：PK）に及ぼす影響を評価する第 1 相，無作為化，2 期クロスオーバー，反復投与，非盲検試験であった。治験参加者を Table 5-2 に示す 2 つの投与順のいずれかに無作為に割り付けた。各投与順に約 6 例の治験参加者が組み入れられるように，計約 12 例の健康男性または女性を本治験に組み入れることとした。各投与順は単一の固定順序で 2 期から構成された。

治験薬の初回投与前 28 日以内に治験参加者のスクリーニングを実施した。治験参加者は，両投与順とも，投与期 1 の第 1 日の投与前日（第-1 日）に治験実施医療機関（clinical research unit：CRU）に来院した。治験薬の最終投与から 28 暦日以上 35 暦日以内に，治験参加者に電話連絡した。

Table 5-2. Treatment Sequences, Protocol B7981017

Sequence	Period 1	Washout	Period 2
Sequence 1 (N = 6)	Treatment A	At least 10 days	Treatment B
Sequence 2 (N = 6)	Treatment B	At least 10 days	Treatment A

Treatment A: Single dose of midazolam 2 mg oral solution and efavirenz 50 mg capsule on Day 1.
Treatment B: oral PF-06651600 200 mg once daily (QD) for 11 days with a single doses of midazolam 2 mg oral solution and efavirenz 50 mg capsule on Day 10, administered as close as possible after PF-06651600 dosing.

5.1.3. 診断および主な組み入れ基準

同意取得時点で 18～55 歳であり，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2，かつ体重が 50 kg（110 lbs）超の男性および女性を本治験に組み入れることとした。

5.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

5.1.4.1. 治験薬およびロット番号

被験薬のロット番号等の情報を Table 5-3 に示した。PF-06651600 は，白色から灰白色の 50 mg の円形の錠剤であり，個々の投与用容器および乾燥剤とともにファイザーから供給された。ミダゾラムおよびエファビレンツは CRU から供給された。

Table 5-3. Investigational Product Description, Protocol B7981017

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form Capsule
PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	SW-SDM	17-001171	50 mg	Tablet

5.1.4.2. 用法および用量

PF-06651600 は，投与順 1 の投与期 2 および投与順 2 の投与期 1 の第 1 日から第 11 日まで，午前 8 時（±2 時間）に投与した。ミダゾラムおよびエファビレンツは，投与前夜から 10 時間以上の絶食後の午前 8 時（±2 時間）に投与し，投与順 1 では投与期 1 の第 1 日および投与期 2 の第 10 日，投与順 2 では投与期 1 の第 10 日および投与期 2 の第 1 日に投与した。

5.1.4.3. 投与期間

5.1.2 項参照。

5.1.5. 評価項目

5.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

ミダゾラムおよびエファビレンツの各測定 1 回につき，3 mL の血液検体を採取し，少なくとも 1.2 mL の血漿を抽出した。ノンコンパートメント解析法を用いて濃度－時間データを解析し，各治験参加者および投与群ごとのミダゾラムおよびエファビレンツの PK パラメータを算出した（Table 5-4）。

Table 5-4. Pharmacokinetic Parameters, Protocol B7981017

Parameter	Definition	Method of Determination
C_{max}	Maximum observed concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last})	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{72}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the quantifiable concentration 72 hours post-dose	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{inf}[a]	Area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$, where $C_{last}*$ is the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis and k_{el} is the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve.
$t_{½}$[a]	Terminal half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} is the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve.

Source：総括報告書本文 Table 4
Pharmacokinetic parameter values were calculated using eNCA version 2.2.4.
a. If data permitted.

5.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性は，有害事象，バイタルサインおよび臨床検査を評価した。

5.1.6. 統計解析方法

5.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

12 例（各群 6 例）の症例数により，AUC_{inf}（ミダゾラム）および AUC_{72}（エファビレンツ）の自然対数スケールでの投与群間の差の範囲を±0.1650 および±0.1257 としたとき，幾何平均値の比の 90%信頼区間（confidence interval：CI）が判定基準内（80%～125%）におさまる被覆確率が 80%となる。様々な推定効果に対する 90% CI の幅を下表に示した。

[a] 総括報告書 16.1.1 2 項より補足

Parameter	Estimated Effect (100*Test/Reference)	90% CI	CI Width
AUC_{inf} (midazolam)	80%	67.83, 94.35	26.52
	90%	76.32, 106.14	29.83
	100%	84.79, 117.94	33.14
	150%	127.19, 176.90	49.72
	200%	169.58, 235.87	66.29
	250%	211.98, 294.84	82.86
	300%	254.38, 353.81	99.43
	400%	339.17, 471.74	132.58
AUC_{72} (efavirenz)	60%	52.91, 68.04	15.12
	70%	61.73, 79.37	17.64
	80%	70.52, 90.71	20.16
	90%	79.37, 102.05	22.68
	100%	88.19, 113.39	25.20

Abbreviations: CI = confidence interval, AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time, AUC_{72} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the quantifiable concentration 72 hours post-dose.

これらは，Pfizer Clinical Pharmacology Guidances および A1501071 試験から得られた $\log_e AUC_{inf}$（ミダゾラム）および $\log_e AUC_{\tau}$（エファビレンツ）の治験参加者内標準偏差の推定値（それぞれ 0.1923 および 0.1465）を基に算出した。

5.1.6.2. 解析対象集団[a]

PK 濃度解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期で 1 つ以上の濃度データが得られたすべての治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期に 1 つ以上の主要な PK パラメータが得られたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者を安全性解析対象集団とした。実際に投与を受けた治験薬に従って解析した。

5.1.6.3. 統計解析

ミダゾラムの自然対数変換した 0 時間から無限時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time：AUC_{inf}），0 時間から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}）および最高血漿中濃度（maximum observed concentration：C_{max}），ならびにエファビレンツの自然対数変換した 0 時間から投与 72 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the quantifiable concentration 72 hours post-dose：AUC_{72}），AUC_{last} および C_{max} を，投与順，投与期間および投与を固定効果とし，投与順内の治験参加者をランダム効果とする混合効果モデルを用いて解析した。このモデルから，調整済み平均の差（試験投与–対照投与）の推定値および対応する 90%CI を求めた。自然対数の底で調整済み平均値の差および差の 90% CI の

[a] 総括報告書本文 9.7.1.1 項より補足

累乗した値を求め，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値を示し，比の90% CI を求めた。

安全性データは表またはグラフで示し，必要に応じて記述的に要約した。

5.2. 試験結果

5.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳の要約を Table 5-5 および Table 5-6 に示した。計 12 例を治験薬に割り付けた。1 例は，投与期 1 に PF-06651600 200 mg 1 日 1 回（once daily：QD）の反復投与とミダゾラム 2 mg およびエファビレンツ 50 mg の単回投与を併用する予定であったが，投与期 1 の期間中に仕事の都合により中止した。本治験参加者は投与期 2 のミダゾラム 2 mg およびエファビレンツ 50 mg の単回投与を受けなかった。

組み入れられた治験参加者の殆どは男性であった（11/12 例）。4 例（33.3%）が白人，8 例（66.7%）が黒人またはアフリカ系アメリカ人であり，平均年齢は 39.7 歳（範囲：27～52 歳）であった。体重および BMI の平均値はそれぞれ 83.7 kg（範囲：63.1～103.4 kg）および 26.3 kg/m^2（範囲：22.2～30.5 kg/m^2）であった。

Table 5-5. Subject Evaluation Groups, Protocol B7981017

	Single-dose of Midazolam and Efavirenz (N=12) n (%)	Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD + Single-dose of Midazolam and Efavirenz (N=12) n (%)
Assigned to Treatment	12 (100.0)	12 (100.0)
Treated	11 (91.7)	12 (100.0)
Not Treated	1 (8.3)	0

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04MAR2019 (21:46) Source Data: Table 16.2.1.1.2 Output File: ./nda1_cdisc/B7981017/adsl_s002 Date of Generation: 05MAR2019 (07:59)
Table 14.1.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 5-6. Disposition Events Summary, Protocol B7981017

Number (%) of Subjects	Single-dose of Midazolam and Efavirenz (N=11) n (%)	Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD + Single-dose of Midazolam and Efavirenz (N=12) n (%)
Disposition Phase: Treatment 1		
Discontinued	0	1 (8.3)
Other	0	1 (8.3)
Completed	0	0
Disposition Phase: Follow-Up		
Discontinued	0	0
Other	0	0
Completed	11 (100.0)	11 (91.7)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04MAR2019 (21:48) Source Data: Table 16.2.1.2 Output File: ./nda1_cdisc/B7981017/adds_s001 Date of Generation: 05MAR2019 (07:30)
Table 14.1.1.2 is for Pfizer internal use.

5.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

PK の結果：

ミダゾラムの血漿中 PK

PK パラメータを Table 5-7 に記述的に要約し，統計的な比較結果を Table 5-8 に要約した。

ミダゾラムおよびエファビレンツを単回投与したときのミダゾラムのAUC_{inf}およびC_{max}の変動は，PF-06651600の反復投与と併用したときと比較してわずかに大きかった。ミダゾラムおよびエファビレンツを単回投与したときのミダゾラムのAUC_{inf}およびC_{max}の幾何変動係数（percent coefficient of variation：%CV）は，それぞれ57%および45%であり，ミダゾラムおよびエファビレンツの単回投与とPF-06651600の反復投与を併用したときのミダゾラムのAUC_{inf}およびC_{max}の幾何%CVは，それぞれ36%および23%であった。

ミダゾラムおよびエファビレンツを単回投与したときのミダゾラムのAUC_{inf}およびC_{max}の幾何平均値をPF-06651600の反復投与と併用したときと比較したところ，ミダゾラムおよびエファビレンツ単回投与のみのときに比べてそれぞれ2.7倍および1.8倍高かった。ミダゾラムおよびエファビレンツの単回投与時（対照投与）に対するミダゾラムおよびエファビレンツの単回投与とPF-06651600の反復投与の併用時（試験投与）のミダゾラムの調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，AUC_{inf} は269.41%（216.08%，335.90%），C_{max}は180.76%（148.10%，220.63%）であった。90% CIは判定基準（80%～125%）の上限から逸脱した。

Table 5-7. Descriptive Statistics Summary of Plasma Midazolam PK Parameters, Protocol B7981017

Parameter (units)[a]	Single-dose of Midazolam and Efavirenz (N=11)	Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD + Single-dose of Midazolam and Efavirenz (N=12)
N2, N3	11, 11	12, 12
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	20.46 (57)	54.98 (36)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	19.85 (56)	53.32 (35)
C_{max} (ng/mL)	8.030 (45)	14.44 (23)
T_{max} (hr)	1.00 (0.450-1.00)	1.00 (1.00-1.00)
$t_{½}$ (hr)	4.819 ± 1.7298	5.175 ± 1.2884

Source: Table 14.4.5.1.1
Abbreviations: hr=hour; PK=pharmacokinetic; QD=once daily.
N = total number of subjects in the treatment group in the indicated population.
N2 = Number of subjects contributing to the summary statistics.
N3 = Number of subjects contributing to the summary statistics for $t_{½}$ and AUC_{inf}.
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± standard deviation for $t_{½}$
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18APR2019 (01:55) Source Data: Table 16.2.5.5.1.1 Output File: ./nda1_cdisc/B7981017_PK/adpp_s101_m Date of Generation: 23APR2019 (02:31)

Table 5-8. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Midazolam PK Parameters, Protocol B7981017

Parameter (Units)	Adjusted Geometric Means: Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD + Single-dose of Midazolam and Efavirenz (Test)	Adjusted Geometric Means: Single-dose of Midazolam and Efavirenz (Reference)	Ratio (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI for Ratio[a]
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	54.98	20.41	269.41	(216.08, 335.90)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	53.32	19.8	269.32	(215.82, 336.08)

Table 5-8. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Midazolam PK Parameters, Protocol B7981017

Parameter (Units)	Adjusted Geometric Means: Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD + Single-dose of Midazolam and Efavirenz (Test)	Adjusted Geometric Means: Single-dose of Midazolam and Efavirenz (Reference)	Ratio (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI for Ratio[a]
C_{max} (ng/mL)	14.44	7.991	180.76	(148.10, 220.63)

Source: Table 14.4.5.3.1
Values had been back-transformed from the log scale.
The model was a mixed effect model with sequence, period and treatment as fixed effects and subject within sequence as a random effect.
Abbreviations: CI=confidence interval; hr=hour; PK=pharmacokinetic; QD=once daily.
a.The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18APR2019 (01:55) Source Data: Table 16.1.9.2.1 Output File: ./nda1_cdisc/B7981017_PK/adpp_s201_m Date of Generation: 23APR2019 (02:36)

エファビレンツの血漿中 PK

PK パラメータを Table 5-9 に記述的に要約し，統計的な比較結果を Table 5-10 に要約した。

ミダゾラムおよびエファビレンツを単回投与したときのエファビレンツの変動を AUC_{72} および C_{max} の幾何%CV で評価したところ，エファビレンツの変動は PF-06651600 反復投与併用時と非併用時で同程度であった。PF-06651600 反復投与併用時のエファビレンツの AUC_{72} および C_{max} の幾何%CV は，それぞれ 24%および 24%であり，PF-06651600 反復投与非併用時のエファビレンツの AUC_{72} および C_{max} の幾何%CV はそれぞれ 25%および 30%であった。

ミダゾラムおよびエファビレンツを単回投与したときのエファビレンツのAUC_{72}およびC_{max}の幾何平均値は，PF-06651600反復投与併用時と非併用時で同程度であった。ミダゾラムとエファビレンツの単回投与時（対照投与）に対するミダゾラムとエファビレンツの単回投与とPF-06651600の反復投与の併用時（試験投与）のエファビレンツの調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，AUC_{72}が99.69%（95.24%，104.36%），C_{max}が88.21%（77.05%，101.00%）であった。AUC_{72}の90% CIは判定基準内（80%～125%）であった。

Table 5-9. Descriptive Statistics Summary of Plasma Efavirenz PK Parameters, Protocol B7981017

Parameter (units)[a, b]	Single-dose of Midazolam and Efavirenz (N=11)	Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD + Single-dose of Midazolam and Efavirenz (N=12)
N2, N3	11, 1	12, 1
AUC_{72} (ng.hr/mL)	5496 (24)	5542 (25)
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	9280	10600
AUC_{last} (ng.hr/mL)	5496 (24)	5544 (25)
C_{max} (ng/mL)	299.2 (24)	264.5 (30)
T_{max} (hr)	4.02 (2.02-6.02)	4.02 (2.02-6.02)
$t_{½}$ (hr)	30.90	31.50

Source: Table 14.4.5.1.2
Abbreviations: hr=hour; PK=pharmacokinetic; QD=once daily.
N = total number of subjects in the treatment group in the indicated population.
N2 = Number of subjects contributing to the summary statistics.
N3 = Number of subjects contributing to the summary statistics for $t_{1/2}$ and AUC_{inf}.
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± standard deviation for $t_{½}$.
b. Individual values are listed when there are less than 3 evaluable measurements.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18APR2019 (01:55) Source Data: Table 16.2.5.5.1.2 Output File: ./nda1_cdisc/B7981017_PK/adpp_s102_m Date of Generation: 23APR2019 (02:33)

Table 5-10. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Efavirenz PK Parameters, Protocol B7981017

Parameter (Units)	Adjusted Geometric Means: Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD + Single-dose of Midazolam and Efavirenz (Test)	Adjusted Geometric Means: Single-dose of Midazolam and Efavirenz (Reference)	Ratio (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI for Ratio[a]
AUC_{72} (ng.hr/mL)	5542	5559	99.69	(95.24, 104.36)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	5544	5559	99.74	(95.30, 104.39)
C_{max} (ng/mL)	264.5	299.9	88.21	(77.05, 101.00)

Source: Table 14.4.5.3.2
Values had been back-transformed from the log scale.
The model was a mixed effect model with sequence, period and treatment as fixed effects and subject within sequence as a random effect.
Abbreviations: CI=confidence interval; hr=hour; PK=pharmacokinetic; QD=once daily.
a.The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18APR2019 (01:55) Source Data: Table 16.1.9.2.2 Output File: ./nda1_cdisc/B7981017_PK/adpp_s202_m Date of Generation: 23APR2019 (02:42)

5.2.3. 安全性の結果

5.2.3.1. 有害事象[a]

有害事象の要約を Table 5-11 に示した。本治験では，死亡例，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による治験中止または治験薬の中止は認められなかった。ミダゾラム 2 mg およびエファビレンツ 50 mg の単回投与後に 1 例（9.1%）で 3 件の有害事象が報告されたが，いずれも治験薬と関連なしと判断された。PF-06651600 200 mg QD の反復投与後に 3 例（25%）に 3 件の有害事象が認められたが，いずれも治験薬と関連なしと判断された。ミダゾラム 2 mg およびエファビレンツ 50 mg の単回投与と PF-06651600 200 mg QD の反復投与を併用後に，3 例（25%）に 5 件の有害事象が報告され，このうち 4 件は治験薬と関連ありと判断された。

[a] 総括報告書本文 12.2.2 項より補足

Table 5-11. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7981017

Number (%) of Subjects	Single-dose of Midazolam and Efavirenz n (%)	Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD n (%)	Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD + Single-dose of Midazolam and Efavirenz n (%)
Subjects evaluable for adverse events	11	12	12
Number of adverse events	3	3	5
Subjects with adverse events	1 (9.1)	3 (25.0)	3 (25.0)
Subjects with serious adverse events	0	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	0	0
Subjects discontinued study drug due to adverse events and continue Study (b)	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events (c)	0	0	0

Source：総括報告書本文 Table 13
Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of AEs subjects were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
MedDRA v21.1 coding dictionary applied.
(a) Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study period.
(b) Subjects who had an AE record that indicated that action taken with PF-06651600 or Midazolam or Efavirenz was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study period.
(c) Subjects who had an AE record that indicated that action taken with PF-06651600 or Midazolam or Efavirenz was dose reduced or drug interupted.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04MAR2019 (21:48) Source Data: Table 16.2.7 Output File: ./nda1_cdisc/B7981017/adae_s010 Date of Generation: 05MAR2019 (06:57)
Table 14.3.1.2.1 is for Pfizer internal use.

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象を，それぞれ Table 5-12 および Table 5-13 に示した。

因果関係を問わない有害事象が最も多く報告された器官別大分類は「一般・全身障害および投与部位の状態」（ミダゾラム 2 mg およびエファビレンツ 50 mg の単回投与後，PF-06651600 200 mg QD の反復投与後，ミダゾラム 2 mg およびエファビレンツ 50 mg の単回投与と PF-06651600 200 mg QD 反復投与の併用後に各 1 例）および「神経系障害」（ミダゾラム 2 mg およびエファビレンツ 50 mg の単回投与と PF-06651600 200 mg QD 反復投与の併用後に 3 例）であった。

基本語でみると，最も多く報告された有害事象は傾眠であり，ミダゾラム 2 mg およびエファビレンツ 50 mg の単回投与と PF-06651600 200 mg QD の反復投与を併用した後に 2 例で認められた。傾眠はいずれも治験薬と関連ありと判断された。

いずれの有害事象も軽度であり，消失した。

Table 5-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7981017

Number of Subjects Evaluable for AEs	Single-dose of Midazolam and Efavirenz (N=11)	Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD (N=12)	Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD + Single-dose of Midazolam and Efavirenz (N=12)
Number (%) of Subjects with AEs by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
With Any Adverse Event	1 (9.1)	3 (25.0)	3 (25.0)
眼障害	1 (9.1)	0	0
眼充血	1 (9.1)	0	0
胃腸障害	0	0	1 (8.3)
上腹部痛	0	0	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (9.1)	1 (8.3)	1 (8.3)
疲労	1 (9.1)	1 (8.3)	0
ゆったり感	0	0	1 (8.3)
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (8.3)	0
皮膚擦過傷	0	1 (8.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (9.1)	1 (8.3)	0
胂径部痛	0	1 (8.3)	0
筋攣縮	1 (9.1)	0	0
神経系障害	0	0	3 (25.0)
浮動性めまい	0	0	1 (8.3)
傾眠	0	0	2 (16.7)

Source：総括報告書本文 Table 15
Subjects were counted only once per treatment per event. Any single subject can be counted in multiple preferred terms, given a SOC.
Included all data collected since the first dose of study drug.
Treatment column gave study treatment at time of AE.
MedDRA v21.1 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04MAR2019 (21:48) Source Data: Table 16.2.7 Output File: ./nda1_cdisc/B7981017/adae_s041_m Date of Generation: 05MAR2019 (07:02)
Table 14.3.1.4.1 is for Pfizer internal use.

Table 5-13. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7981017

Number of Subjects Evaluable for AEs	Single-dose of Midazolam and Efavirenz (N=11)	Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD (N=12)	Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD + Single-dose of Midazolam and Efavirenz (N=12)
Number (%) of Subjects with AEs by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
With Any Adverse Event	0	0	3 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (8.3)
ゆったり感	0	0	1 (8.3)
神経系障害	0	0	3 (25.0)
浮動性めまい	0	0	1 (8.3)
傾眠	0	0	2 (16.7)

Source：総括報告書本文 Table 16
Subjects were counted only once per treatment per event. Any single subject can be counted in multiple preferred terms, given a SOC.
Included all data collected since the first dose of study drug.
Treatment column gave study treatment at time of AE.
MedDRA v21.1 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04MAR2019 (21:48) Source Data: Table 16.2.7 Output File: ./nda1_cdisc/B7981017/adae_s043_m Date of Generation: 05MAR2019 (06:29)
Table 14.3.1.4.2 is for Pfizer internal use.

5.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

5.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

5.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止例は認められなかった。

5.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサインおよび臨床検査に臨床的に重要な所見は認められなかった。

5.3. 結論

- ミダゾラムおよびエファビレンツの単回投与と PF-06651600 の反復投与を併用したときのミダゾラムの曝露量（AUC_{inf}）および C_{max} は，PF-06651600 の反復投与を併用しなかったとき

に比べてそれぞれ 2.7 倍および 1.8 倍に増加した。ミダゾラムおよびエファビレンツの単回投与時（対照投与）に対するミダゾラムおよびエファビレンツの単回投与と PF-06651600 の反復投与の併用時（試験投与）のミダゾラムの調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，AUC_{inf} で 269.41%（216.08%，335.90%），C_{max} で 180.76%（148.10%，220.63%）であった。AUC_{inf} および C_{max} の 90% CI は判定基準（80%～125%）の上限から逸脱した。

- ミダゾラムおよびエファビレンツを単回投与したときのエファビレンツの曝露量（AUC_{72}）および C_{max} は，PF-06651600 反復投与併用時と非併用時で同程度であった。ミダゾラムおよびエファビレンツの単回投与時（対照投与）に対する，ミダゾラムおよびエファビレンツの単回投与と PF-06651600 の反復投与の併用時（試験投与）のエファビレンツの調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，AUC_{72} が 99.69%（95.24%，104.36%），C_{max} が 88.21%（77.05%，101.00%）であった。AUC_{72} の 90% CI は判定基準内（80%～125%）であった。C_{max} の 90% CI は判定基準の下限から逸脱した。

- 健康治験参加者にミダゾラムおよびエファビレンツを単回投与したとき，およびミダゾラムおよびエファビレンツの単回投与と PF-06651600 反復投与を併用したとき，PF-06651600，ミダゾラムおよびエファビレンツはおおむね安全であり，忍容性も良好であった。

6. B7981018 試験（5.3.2.2.2，参考資料）

治験の標題：健康女性治験参加者を対象に経口避妊薬単回投与時の薬物動態に対する PF-06651600 反復投与の影響を評価する第 1 相，無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー試験

6.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2018 年 9 月 21 日～2018 年 11 月 23 日

開発段階：第 1 相

6.1.1. 目的

本治験の主要および副次目的ならびに評価項目の一覧を Table 6-1 に示した。

Table 6-1.　治験の目的および評価項目, Protocol B7981018

分類	目的	評価項目
主要		
PK	健康女性治験参加者を対象に混合型 OC の単回投与時の PK（AUC_{inf}）に対する PF-06651600 反復経口投与の影響を評価する。	EE および LN の AUC_{inf}
副次		
安全性	健康女性治験参加者を対象に混合型 OC の単回投与併用時の PF-06651600 の安全性を評価する。	臨床検査，有害事象，およびバイタルサイン

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration–time profile from time 0 extrapolated to infinite time; EE = ethinyl estradiol; LN = levonorgestrel; OC = oral contraceptive; PK = pharmacokinetics.

6.1.2. 治験デザイン

本治験は，妊娠の可能性のない健康女性治験参加者を対象として，PF-06651600［200 mg，1 日 1 回（once daily：QD）］反復投与が経口避妊薬（oral contraceptive：OC）単回投与時の薬物動態（pharmacokinetics：PK）に及ぼす影響を検討する第 1 相，無作為化，2 期クロスオーバー，反復投与，非盲検試験であった。治験参加者を 2 つの投与順のいずれかに無作為に割り付けた（Table 6-2）。本治験には各投与順に 6 例，合計約 12 例の健康女性を組み入れることとした。各投与順は単一の固定順序で 2 期から構成された。投与順 1 の投与期 1 の第 1 日に，OC として Portia［エチニルエストラジオール（ethinyl estradiol：EE）およびレボノルゲストレル（levonorgestrel：LN）］錠 1 錠を単回経口投与した。休薬期間を設けず，投与期 1 の直後の投与期 2 に PF-06651600 200 mg QD を 9 日間経口投与した後，第 10 日の朝に OC を単回投与した。第 10 日の朝の PF-06651600 投与と OC 単回投与は同時に実施した。PF-06651600 200 mg QD 経口投与は第 11 日まで継続した。投与順 2 の投与期 1 では，治験参加者に PF-06651600 200 mg QD を 9 日間経口投与し，その後第 10 日の朝に OC 錠を単回投与した。第 10 日の朝の PF-06651600 投与と OC 単回投与は同時に実施した。PF-06651600 200 mg QD 経口投与を第 11 日

まで継続した。その後，10 日間以上（投与期 1 の第 12 日から 10 日間）の休薬期間を設けた。投与期 2 では第 1 日に OC を単回投与した。

Table 6-2. Treatment Sequences , Protocol B7981018

Sequence	Period 1	Washout	Period 2
1 (n = 6)	Treatment A	None	Treatment B
2 (n = 6)	Treatment B	At least 10 days	Treatment A

Source: 総括報告書 16.1.1 項 Table 3

Treatment A: Single dose of OC in the form of 1 PORTIA (EE and LN) or equivalent oral tablet, containing EE 30 µg and LN 150 µg.

Treatment B: Single dose of combination OC in the form of 1 PORTIA (EE and LN) or equivalent oral tablet, containing of EE 30 µg and LN 150 µg on the morning of Day 10 following 9 days of PF-06651600 dosed at 200 mg po QD. Dosing with PF-06651600 at 200 mg po QD will continue through until Day 11.

6.1.3. 診断および主な組み入れ基準

妊娠の可能性のない健康女性で，スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下であり，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下であり，体重が 50 kg（110 lbs）超の治験参加者を本治験に組み入れることとした。

6.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

6.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 6-3 に示した。

Table 6-3. Investigational Product Description, Protocol B7981018

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	SW-SDM	17-001171	50 mg	Tablet

6.1.4.2. 用法および用量

投与順1の投与期2および投与順2の投与期1では，PF-06651600を第1日から第11日まで午前8時（±2時間）に投与した。投与順1の投与期1の第1日および投与期2の第10日は，前夜から10時間以上の絶食後の午前8時（±2時間）にPortia（EEおよびLN）を投与した。投与順2の投与期1の第10日および投与期2の第1日も同様に投与した。Portia（EEおよびLN）とPF-06651600を併用投与した日は，2剤を同時に投与した。

6.1.4.3. 投与期間

6.1.2 項参照。

6.1.5. 評価項目

6.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

PKの評価

治験期間中に，投与順 1 および投与順 2 の投与期 1 および投与期 2 の OC 投与前，OC 投与後 30 分，1，1.5，2，4，6，8，12，24，36，および 48 時間に，OC（EE および LN）の PK 解析用に最低 2 mL の血漿が得られるように，適切にラベルが貼付されたエチレンジアミン四酢酸三カリウム（tripotassium ethylenediaminetetraacetic acid：K_3EDTA）含有採血管を用いて，血液検体 6 mL を採取した。治験依頼者の標準業務手順書に従い，バリデートされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometric method：HPLC-MS/MS）を使用して OC（EE および LN）検体を分析した。

ノンコンパートメント解析法を用いて，血漿中濃度－時間データを解析し，各治験参加者および投与群でOC（EEおよびLN）のPKパラメータを算出した。主要PKパラメータには，0時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}）を含めた。PKパラメータの三次評価項目は，0時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}），最高濃度（maximum observed concentration：C_{max}），C_{max}到達時間（time for C_{max}：T_{max}），終末相の消失半減期（terminal half-life：$t_{1/2}$）であった。

6.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性の評価には，有害事象，重篤な有害事象，安全性に関する臨床検査，身体的検査，バイタルサイン（血圧および脈拍数）および 12 誘導心電図が含まれた。

6.1.6. 統計解析方法

6.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

症例数 12 例のとき，AUC_{inf}の自然対数スケールでの投与群間の差を±0.1184 としたとき，幾何平均値の比の 90%信頼区間（confidence interval：CI）が判定基準内（80%～125%）におさまる被覆確率が 80%である。様々な推定効果に対する 90% CI の幅を Table 6-4 に示した。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

Table 6-4. Expected 90% CI and Widths for Effect of PF-06651600 on both EE and LN with 12 Subjects and 80% Tolerance Probability, Protocol B7981018

Estimated Ratio (%)	Probable 90% CI	Probable CI width (%)
85	[75.51, 95.68]	20.17
90	[79.95, 101.31]	21.36
95	[84.39, 106.94]	22.55
100	[88.83, 112.57]	23.74
110	[97.72, 123.83]	26.11
120	[106.6, 135.08]	28.48

The CVw% used in the CI calculation is assumed to be 13.8% for both EE and LN, based on the mean of 6 studies mentioned in Chapter 12 of PFE Clinical Pharmacology Guidance.

6.1.6.2. 解析対象集団[a]

PK 濃度解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期で 1 つ以上の濃度データが得られたすべての治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期に 1 つ以上の主要な PK パラメータが得られたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。

6.1.6.3. 統計解析

PK解析

投与順，投与期および投与法を固定効果，投与順内の治験参加者を変量効果とする混合効果モデルを用いて，自然対数変換した EE および LN の AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} をそれぞれ解析した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験投与–対照投与）の推定値および対応する 90% CI を求めた。自然対数の底で調整済み平均値の差および差の 90% CI の累乗した値を求め，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値を示し，比の 90% CI を求めた。OC（EE および LN）を対照投与とし，OC（EE および LN）と PF-06651600 の併用投与を試験投与とした。

PK パラメータとして，EE および LN の AUC_{inf}，C_{max}，AUC_{last}，T_{max}，$t_{1/2}$ を分析対象物および投与群ごとに記述的に要約した。AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} は，個々の治験参加者の値を分析対象物（EE および LN）別に投与群に対してプロットした。濃度は，分析対象物（EE および LN），投与群および検体採取時点ごとに一覧表を作成し，記述的に要約した。濃度－時間データは，個々の治験参加者の値，平均値および中央値を分析対象物（EE および LN）別および投与群別にプロットした。検体採取時間別の要約統計量および中央値プロットには名目上の PK 検体採取時間を使用し，治験参加者ごとの時間別プロットには実際の PK 検体採取時間を使用した。

[a] 総括報告書 16.1.9 項より補足

安全性解析

安全性データは表およびグラフで示し，必要に応じて記述的に要約した。

6.2. 試験結果

6.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の割り付けおよび内訳をそれぞれ Table 6-5 および Table 6-6 に示した。合計 12 例の健康女性治験参加者を無作為に割り付け，治験薬を投与した。全治験参加者が 2 つの投与順を完了し，PK および安全性の解析対象となった。

治験参加者 12 例はすべて白人女性であり，ヒスパニック系またはラテン系であった。治験参加者の平均年齢は 53.1 歳（標準偏差：1.88，範囲：50～56 歳）であった。全治験参加者が組み入れ時に 55 歳以下であり，選択基準を満たしていた。56 歳で集計された治験参加者 1 例は，スクリーニング来院時点では 55 歳であった。

Table 6-5. Subject Evaluation Groups, Protocol B7981018

	Single-dose OC (N=12) n (%)	Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD + Single-dose OC (N=12) n (%)
Assigned to Treatment	12 (100.0)	12 (100.0)
Treated	12 (100.0)	12 (100.0)
Not Treated	0	0

Abbreviations: n=number of subjects in each category; N=number of subjects randomized; OC=oral contraceptive; QD=once daily.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12DEC2018 (21:00) Source Data: Table 16.2.1.1.2 Output File: ./nda1_cdisc/B7981018/adsl_s002 Date of Generation: 13DEC2018 (00:19)
Table 14.1.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 6-6. Disposition Events Summary, Protocol B7981018

Number (%) of Subjects	Single-dose OC (N=12) n (%)	Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD + Single-dose OC (N=12) n (%)
Disposition Phase: Follow-Up		
Discontinued	0	0
Completed	12 (100.0)	12 (100.0)

Abbreviations: n=number of subjects in each category; N=number of subjects treated; OC=oral contraceptive; QD=once daily.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12DEC2018 (21:02) Source Data: Table 16.2.1.2 Output File: ./nda1_cdisc/B7981018/adds_s001 Date of Generation: 13DEC2018 (00:13)
Table 14.1.1.2 is for Pfizer internal use.

6.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

エチニルエストラジオール（EE）の血漿中 PK

PK パラメータを Table 6-7 に記述的に要約した。EE を PF-06651600 の併用下または非併用下で投与したときの AUC_{inf} および C_{max} の治験参加者間変動は同程度であり，幾何変動係数（percent coefficient of variation：%CV）は EE 単独投与でそれぞれ 29%および 22%，PF-06651600 との併用投与でそれぞれ 20%および 24%であった。

PK パラメータの統計的に比較した結果を Table 6-8 に要約した。PF-06651600 反復投与と併用したときの EE の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値は，EE 単独投与時と比較してそれぞれ約 18%および 12%減少した。EE 単独投与時に対する PF-06651600 反復投与併用時の EE の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 82.05%（75.80%，88.82%）および 88.05%（77.67%，99.81%）であり，90% CI が生物学的同等性の判定基準（80%～125%）の下限から外れた。

Table 6-7. Descriptive Statistics Summary of Plasma Ethinyl Estradiol PK Parameters, Protocol B7981018

Parameter (Units)[a]	Single-dose OC (N=12)	Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD + Single-dose OC (N=12)
N1,N2	12, 10	12, 9
AUC_{inf} (pg.hr/mL)	795.5 (29)	625.6 (20)
AUC_{last} (pg.hr/mL)	679.8 (27)	586.2 (25)
C_{max} (pg/mL)	68.77 (22)	60.56 (24)
T_{max} (hr)	1.50 (1.00, 2.00)	2.00 (1.00, 4.00)
$t_{½}$ (hr)	18.95 ± 2.9707	17.60 ± 4.3330

Source: Table 14.4.5.1.1
Abbreviations: hr=hour; N=total number of subjects in the treatment group in the indicated population; N1=number of subjects contributing to the summary statistics;
N2=number of subjects contributing to the summary statistics for $t_{½}$, AUC_{inf}; OC=oral contraceptive; PK=pharmacokinetic; QD=once daily.
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± standard deviation for $t_{½}$
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 31JAN2019 (03:50) Source Data: Table 16.2.5.5.1.1 Output File: ./nda1_cdisc/B7981018/adpp_s101_m Date of Generation: 31JAN2019 (04:07)

Table 6-8. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Ethinyl Estradiol PK Parameters, Protocol B7981018

Parameter (Units)	Adjusted Geometric Means: Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD + Single-dose OC (Test)	Adjusted Geometric Means: Single-dose OC (Reference)	Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI for Ratio[a]
AUC_{inf} (pg.hr/mL)	656.3	799.9	82.05	(75.80, 88.82)
AUC_{last} (pg.hr/mL)	586.2	679.8	86.23	(81.10, 91.69)
C_{max} (pg/mL)	60.56	68.77	88.05	(77.67, 99.81)

Source: Table 14.4.5.3.1
Values had been back-transformed from the log scale.
The model was a mixed effect model with sequence, period and treatment as fixed effects and subject within sequence as a random effect.
Abbreviations: CI=confidence interval; OC=oral contraceptive; PK=pharmacokinetic; QD=once daily.
a.The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 31JAN2019 (03:50) Source Data: Table 16.1.9.2.1 Output File: ./nda1_cdisc/B7981018/adpp_s201_m Date of Generation: 31JAN2019 (04:12)

レボノルゲストレル（LN）の血漿中 PK

PK パラメータを Table 6-9 に記述的に要約した。LN の PK パラメータ $t_{½}$および AUC_{inf}は，終末相を十分に評価できなかったことから［外挿により得られた AUC_{inf}の割合（the percent of AUC_{inf} obtained by forward extrapolation：AUC_{extrap}%）>20%］，いずれの治験参加者でも報告しなかった。

LN の AUC_{last}および C_{max}の治験参加者間の変動は，PF-06651600 の併用投与時および非併用投与時で同程度であり，幾何%CV は LN 単独投与時ではそれぞれ 33%および 25%，PF-06651600 との併用投与時はそれぞれ 28%および 27%であった（Table 6-9）。

PK パラメータを統計的に比較した結果を Table 6-10 に要約した。AUC_{last}および C_{max}の調整済み幾何平均値の比の 90% CI は，生物学的同等性の判定基準内（80%～125%）であった。LN 単独投与時に対する PF-06651600 反復投与併用時の LN の AUC_{last}および C_{max}の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 112.73%（104.16%，122.01%）および 103.07%（97.31%，109.18%）であった。

Table 6-9. Descriptive Statistics Summary of Plasma Levonorgestrel PK Parameters, Protocol B7981018

Parameter (Units)[a]	Single-dose OC (N=12)	Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD + Single-dose OC (N=12)
N1	12	12
AUC_{last} (pg.hr/mL)	23810 (33)	26840 (28)
C_{max} (pg/mL)	2936 (25)	3026 (27)
T_{max} (hr)	1.00 (1.00, 1.50)	2.00 (1.00, 4.00)

Source: Table 14.4.5.1.2
The summary statistics for AUC_{inf} and $t_{½}$ were not presented because all subjects failed to meet the reporting criteria.
Abbreviations: hr=hour; N=total number of subjects in the treatment group in the indicated population; N1=number of subjects contributing to the summary statistics; OC=oral contraceptive; PK=pharmacokinetic; QD=once daily.
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max}
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 31JAN2019 (03:50) Source Data: Table 16.2.5.5.1.2 Output File: ./nda1_cdisc/B7981018/adpp_s102_m Date of Generation: 31JAN2019 (04:10)

Table 6-10. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Levonorgestrel PK Parameters, Protocol B7981018

Parameter (Units)	Adjusted Geometric Means: Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD + Single-dose OC (Test)	Adjusted Geometric Means: Single-dose OC (Reference)	Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI for Ratio[a]
AUC_{last} (pg.hr/mL)	26840	23810	112.73	(104.16, 122.01)
C_{max} (pg/mL)	3026	2936	103.07	(97.31, 109.18)

Source: Table 14.4.5.3.2
Values had been back-transformed from the log scale.
The model was a mixed effect model with sequence, period and treatment as fixed effects and subject within sequence as a random effect.
Abbreviations: CI=confidence interval; OC=oral contraceptive; PK=pharmacokinetic; QD=once daily.
a.The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 31JAN2019 (03:50) Source Data: Table 16.1.9.2.2 Output File: ./nda1_cdisc/B7981018/adpp_s202_m Date of Generation: 31JAN2019 (04:18)

6.2.3. 安全性の結果

6.2.3.1. 有害事象

治験薬との因果関係を問わない有害事象の要約を Table 6-11 に，個々の有害事象を Table 6-12 に示した。

本治験では，死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による治験中止または治験薬の投与中止，投与の一時中止，有害事象または投薬過誤による治験薬の減量は報告されなかった。

投与期間中に合計 4 例で 6 件の有害事象が報告されたが，いずれも治験薬と関連なしと判定された。有害事象はいずれも軽度であった。

最も多く報告された有害事象（基本語）は便秘であり，PF-06651600 200 mg QD の反復投与を受けた 4 例ならびに PF-06651600 200 mg QD の反復投与および OC の単回投与を受けた 1 例で報告された。PF-06651600 200 mg QD の反復投与および OC の単回投与を受けた 1 例に，関節痛が有害事象として報告された。

Table 6-11. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7981018

Number (%) of Subjects	Single-dose OC n (%)	Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD n (%)	Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD + Single-dose OC n (%)
Subjects evaluable for adverse events	12	12	12
Number of adverse events	0	4	2
Subjects with adverse events	0	4 (33.3)	1 (8.3)
Subjects with serious adverse events	0	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	0	0
Subjects discontinued study drug due to adverse events and continue Study (b)	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events (c)	0	0	0

Source：総括報告書本文 Table 14
Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of AEs subjects were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
MedDRA v21.1 coding dictionary applied.
Abbreviations: AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of subjects; N=number of subjects evaluated; OC=oral contraceptive; QD=once daily; v=version.
(a) Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study period.
(b) Subjects who had an AE record that indicated that action taken with PF-06651600 or OC was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study period.
(c) Subjects who had an AE record that indicated that action taken with PF-06651600 or OC was dose reduced or drug interupted.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12DEC2018 (21:05) Source Data: Table 16.2.7 Output File: ./nda1_cdisc/B7981018/adae_s010 Date of Generation: 13DEC2018 (00:04)
Table 14.3.1.2.1 is for Pfizer internal use.

Table 6-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) , Protocol B7981018

Number of Subjects Evaluable for AEs	Single-dose OC (N=12)	Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD (N=12)	Multiple-dose PF-06651600 200 mg QD + Single-dose OC (N=12)
Number (%) of Subjects with AEs by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
With Any Adverse Event	0	4 (33.3)	1 (8.3)
胃腸障害	0	4 (33.3)	1 (8.3)
便秘	0	4 (33.3)	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (8.3)
関節痛	0	0	1 (8.3)

Source：総括報告書本文 Table 15
Subjects were counted only once per treatment per event. Any single subject can be counted in multiple preferred terms, given an SOC.
Included all data collected since the first dose of study drug.
Treatment column gave study treatment at time of AE.
MedDRA v21.1 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
Abbreviations: AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of subjects; N=number of subjects evaluated;
OC=oral contraceptive; QD=once daily; SOC=system organ class; v=version.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12DEC2018 (21:05) Source Data: Table 16.2.7 Output
File: ./nda1 cdisc/B7981018/adae s041 m Date of Generation: 13DEC2018 (00:09)
Table 14.3.1.4.1 is for Pfizer internal use.

6.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

6.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

6.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

6.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値異常，収縮期血圧，拡張期血圧および脈拍数について，投与群間で臨床的に意味のある悪化傾向は認められなかった。

6.3. 結論

- PF-06651600 反復投与を併用したとき，EE 単独投与時と比較して EE の AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ約 18%および 12%減少した。一方，LN は PF-06651600 反復投与の影響を受けず，AUC_{last} および C_{max} の幾何平均値の比の 90% CI はいずれも 80%～125%の判定基準内にあった。

- 健康女性治験参加者に OC 単回投与と PF-06651600 を併用投与したとき，PF-06651600 はおおむね安全であり，忍容性も良好であった。

7. B7981023 試験（5.3.2.2.3，参考資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象にイトラコナゾール反復投与が PF-06651600 単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を検討する第 1 相，非盲検，固定投与順序，2 期試験

7.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（ベルギー）

公表文献：なし

治験期間：2019 年 2 月 21 日～2019 年 6 月 4 日

開発段階：第 1 相

7.1.1. 目的

本治験の主要／副次目的および評価項目の一覧を Table 7-1 に示した。

Table 7-1.　治験の目的および評価項目, Protocol B7981023

分類	目的	評価項目
主要		
PK：	健康成人治験参加者を対象に，イトラコナゾールの反復経口投与が，PF-06651600 30 mg を単回経口投与したときの PK に及ぼす影響を評価する。	PF-06651600 の AUC_{inf} および C_{max}
副次		
安全性	健康成人治験参加者を対象に，イトラコナゾールの併用または非併用下で PF-06651600 30 mg を単回経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。	• 有害事象の発現割合 • 重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象の発現割合 • 臨床的に重要なバイタルサイン異常の発現割合 • 臨床的に重要な臨床検査値異常の発現割合

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration–time profile from time 0 extrapolated to infinite time; C_{max} = maximum observed plasma concentration during the dosing interval; PK = pharmacokinetics.

7.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康治験参加者を対象にイトラコナゾールの反復経口投与が PF-06651600 単回経口投与時の薬物動態（pharmacokinetics：PK）に及ぼす影響を評価する第 1 相，非盲検，固定投与順序，2 期試験であり，単一施設で実施した。約 12 例の健康な男性および女性治験参加者を本治験に組み入れることとした。

本治験は，1 つの投与順序で 2 つの投与群から構成された（Table 7-2）。

Table 7-2. Treatment Sequence, Protocol B7981023

Sequence	Period 1	Period 2
Sequence 1 (N = 12)	Treatment A Day 1: PF-06651600 30 mg single dose.[a]	Treatment B Days 1-3: Itraconazole 200 mg once daily.[b] Day 4: Itraconazole 200 mg[b] + PF-06651600 30 mg single dose.[c] Day 5: Itraconazole 200 mg once daily.[b]

a. Single oral dose of 30 mg (as 3 × 10 mg) PF-06651600 tablets.
b. Itraconazole 200 mg was administered as 20 mL Sporanox 10 mg/mL oral solution once daily.
c. Co-administration of Itraconazole 200 mg and 30 mg (as 3 × 10 mg) PF-06651600 tablets. Itraconazole solution was administered first immediately followed by the 30 mg dose of PF-06651600 tablets and 220 mL ambient temperature water.

7.1.3. 診断および主な組み入れ基準

本治験には，スクリーニング時点で，年齢が 18 歳以上 55 歳以下，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2，かつ体重 50 kg（110 lb）超の健康な男性および女性を組み入れることとした。

7.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

7.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 7-3 に示した。

Table 7-3. Investigational Product Description, Protocol B7981023

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/ Potency	Dosage Form Capsule
PF-06651600-15 10 mg Round White to Off-White Tablet	SW-SDM	17-002314	10 mg	Tablet

7.1.4.2. 用法および用量[a]

投与期 1：治験参加者は，前夜から 10 時間以上の絶食後，第 1 日の午前 8 時（±2 時間）に，約 240 mL の常温水とともに PF-06651600 10 mg 錠 3 錠を服用した。

投与期 2：治験参加者は午前 8 時（±2 時間）にイトラコナゾール 200 mg の経口液剤を服用した。第 1～3 日および第 5 日は，イトラコナゾール経口液剤 20 mL（10 mg/mL）を約 220 mL の常温水とともに服用した。第 4 日にイトラコナゾールおよび PF-06651600 を併用する際は，前夜から 10 時間以上の絶食後，午前 8 時（±2 時間）に 2 種類の治験薬を続けて服用した。初めに 20 mL のイトラコナゾール 10 mg/mL 経口液剤を投与し，続けて PF-06651600 10 mg 錠 3 錠を投与し，常温水約 220 mL が提供された。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

7.1.4.3. 投与期間

7.1.2 項参照。

7.1.5. 評価項目

7.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

投与期 1 では，PF-06651600 の PK 用血液検体（3 mL）を，第 1 日の投与前，投与後 30 分，1，2，4，6，8，12，16，24 および 48 時間に採取した。投与期 2 では，PF-06651600 の PK 用血液検体（3 mL）を，第 4 日の投与前，投与 30 分，1，2，4，6，8，12，16，24 および 48 時間後に採取した。PF-06651600 の血漿中濃度は，バリデートされた高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（high performance liquid chromatography tandem mass spectrometric method：HPLC-MS/MS）を用いて測定した。標準的なノンコンパートメント解析を用いて，血漿中濃度－時間データから PK パラメータを求めた。

7.1.5.2. 安全性の評価項目

バイタルサイン（脈拍数，血圧），12 誘導心電図，身体的検査，有害事象および安全性に関する臨床検査を評価した。

7.1.6. 統計解析方法

7.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

症例数は経験的に選択されており，統計学的な検出力の計算に基づいていない。

症例数を 12 例とすると，PF-06651600 の 0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}）および最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration：C_{max}）の自然対数スケール（natural-log transformed：ln）での投与群間差をそれぞれ±0.0800 および±0.2744 としたとき，90%信頼区間（confidence interval：CI）が判定基準内（80%～125%）におさまる被覆確率は 80%となる。様々な推定効果の 90% CI の幅を下表に示した。

Estimated Effect (100* Test/Reference) (%)*	AUC		C_{max}	
	90% CI (%)	CI Width (%)	90% CI (%)	CI Width (%)
90	(83.08, 97.50)	14.4	(68.4, 118.41)	50.0
100	(92.31, 108.33)	16.0	(76.00, 131.57)	55.6
110	(101.54, 119.17)	17.6	(83.60, 144.73)	61.1
120	(110.77, 130.00)	19.2	(91.21, 157.89)	66.7
130	(120.00, 140.83)	20.8	(98.81, 171.04)	72.2
140	(129.23, 151.67)	22.4	(106.41, 184.20)	77.8
150	(138.46, 162.50)	24.0	(114.01, 197.36)	83.4
200	(184.62, 216.67)	32.1	(152,01, 263.14)	111.13

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

なお，これらは B7981003 試験から得られた $lnAUC_{inf}$ および lnC_{max} の治験参加者内標準偏差の推定値（それぞれ 0.0800 および 0.2744）を基に算出した。

7.1.6.2. 解析対象集団[a]

PK 濃度解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期で 1 つ以上の血漿中 PF-06651600 の濃度データが得られたすべての治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期で主要な PK パラメータが 1 つ以上算出されたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての治験参加者と定義した。実際に投与を受けた治験薬に従って解析した。

7.1.6.3. 統計解析

投与を固定効果，治験参加者を変量効果とした混合効果モデルを用いて，PF-06651600 の自然対数変換したパラメータ［AUC_{inf}，0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of last quantifiable concentration：AUC_{last}）および C_{max}］を解析した。このモデルから，調整済み平均差（試験投与−対照投与）の推定値および対応する 90% CI を求めた。調整済み平均値の差および差の 90% CI の累乗を取り，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値を示し，比の 90% CI を求めた。PF-06651600 の単独投与を対照投与，PF-06651600 のイトラコナゾールとの併用投与を試験投与とした。

7.2. 試験結果

7.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 7-4 に示した。計 12 例を治験に組み入れた。すべての治験参加者が治験薬の投与を受け，治験を完了した。治験参加者のほとんどは白人（11/12 例，91.7%）であり，男性（10/12 例，83.3%）であった。年齢の平均値［標準偏差（standard deviation：SD）］は 35.5（9.90）歳であり，範囲は 23～54 歳であった。全体の平均（SD）体重および BMI はそれぞれ 72.4（7.54） kg および 24.7（2.61） kg/m^2 であった。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

Table 7-4. PF-06651600 Protocol B7981023 Subject Evaluation Groups and Disposition Events Summary

Number (%) of Subjects	PF-06651600 30 mg SD (N=12)	Itraconazole 200 mg MD + PF-06651600 30 mg SD (N=12)
	n (%)	n (%)
Assigned to Treatment	12 (100.0)	12 (100.0)
Treated	12 (100.0)	12 (100.0)
Not Treated	0	0
Disposition Phase: Follow-Up		
Discontinued	0	0
Completed	12 (100.0)	12 (100.0)

Abbreviations: MD = multiple doses, SD = single dose.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 14.1.1.1 and Table 14.1.1.2 SDTM Creation: 11JUN2019 (04:35)
Date of Generation: 14JUN2019 (11:21)
Table 14.1.1.3 is for Pfizer internal use.

7.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

PF-06651600 の曝露量パラメータを統計的に比較した結果を Table 7-5 に要約した。PF-06651600 単剤投与時（対照投与）に対するイトラコナゾール反復投与と PF-06651600 単回投与の併用時（試験投与）の PF-06651600 の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，AUC_{inf}および C_{max} でそれぞれ 115.11%（104.61%，126.68%）および 102.52%（82.75%，127.02%）であった。AUC_{inf}および C_{max} の 90% CI は，判定基準（80%～125%）の上限から逸脱した。

Table 7-5. Statistical Summary of Plasma PF-06651600 PK Parameters, Protocol B7981023

Parameter (Unit)	Adjusted (Least Squares) Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio[a]
	Itraconazole 200 mg MD + PF-06651600 30 mg SD Test	PF-06651600 30 mg SD Reference		
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	308.0	267.5	115.11	(104.61, 126.68)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	303.9	264.2	115.05	(104.44, 126.74)
C_{max} (ng/mL)	156.5	152.6	102.52	(82.75, 127.02)

Source: Table 14.4.5.3
Abbreviations: MD = multiple doses, SD = single dose.
a.The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 09JUL2019 (22:40) Date of Table Generation: 14JUL2019 (22:45)

7.2.3. 安全性の結果

7.2.3.1. 有害事象

本治験の有害事象の要約を Table 7-6 に，個々の有害事象を Table 7-7 に示した。

PF-06651600 30 mg 単回投与，イトラコナゾール 200 mg 反復投与，および PF-06651600 単回投与とイトラコナゾール反復投与の併用後に，それぞれ 7 例に 11 件，6 例に 15 件，4 例に 5 件の

有害事象が認められた（Table 7-6）。これらの有害事象のうち，それぞれ 7 件，14 件および 2 件が治験薬と関連ありと判定された。

大部分の有害事象は軽度であった（PF-06651600 30 mg 単回投与，イトラコナゾール 200 mg 反復投与，および PF-06651600 単回投与とイトラコナゾール反復投与の併用後でそれぞれ 8/11 件，15/15 件および 4/5 件）。有害事象のほとんどは，それぞれ 1 例でのみ報告された。有害事象が最も報告された器官別大分類は胃腸障害であり，PF-06651600 30 mg 単回投与，イトラコナゾール 200 mg 反復投与，および PF-06651600 単回投与とイトラコナゾール反復投与の併用後にそれぞれ 3 例，5 例および 2 例に発現した。器官別大分類「胃腸障害」の有害事象はすべて治験薬と関連ありと判定された。

Table 7-6. PF-06651600 Protocol B7981023 Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities)

	PF-06651600 30 mg SD	Itraconazole 200 mg MD	Itraconazole 200 mg MD + PF-06651600 30 mg SD
Number (%) of Subjects	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects evaluable for adverse events	12	12	12
Number of adverse events	11	15	5
Subjects with adverse events	7 (58.3)	6 (50.0)	4 (33.3)
Subjects with serious adverse events	0	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

Source：総括報告書本文 Table 9
Abbreviations: AE = adverse event, MD = multiple doses, SD = single dose.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study
(b) Subjects who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Subject to be discontinued from Study
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 14.3.1.2.1 SDTM Creation: 11JUN2019 (04:35) Date of Generation: 14JUN2019 (11:49)
Table 14.3.1.4.1 is for Pfizer internal use.

Table 7-7. PF-06651600 Protocol B7981023 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities)

Number of Subjects Evaluable for AEs	PF-06651600 30 mg SD (N=12)	Itraconazole 200 mg MD (N=12)	Itraconazole 200 mg MD + PF-06651600 30 mg SD (N=12)
Number of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n	n	n
With Any Adverse Event	7	6	4
胃腸障害	3	5	2
腹部不快感	1	1	1
腹痛	0	2	0
上腹部痛	0	0	1
便秘	1	0	0
口内乾燥	1	0	0
消化器痛	0	2	0
悪心	0	2	0
口の錯感覚	0	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	0	1
適用部位刺激感	0	0	1
胸部不快感	1	0	0
疲労	1	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1
耳垂感染	0	0	1
臨床検査	0	1	0
便量増加	0	1	0
筋骨格系および結合組織障害	3	0	1
筋骨格痛	1	0	0
筋骨格硬直	1	0	1
筋肉痛	1	0	0
四肢痛	1	0	0
神経系障害	2	3	0

Table 7-7. PF-06651600 Protocol B7981023 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities)

Number of Subjects Evaluable for AEs	PF-06651600 30 mg SD (N=12)	Itraconazole 200 mg MD (N=12)	Itraconazole 200 mg MD + PF-06651600 30 mg SD (N=12)
Number of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n	n	n
浮動性めまい	0	1	0
頭痛	1	1	0
睡眠の質低下	1	0	0
味覚障害	0	1	0
皮膚および皮下組織障害	0	1	0
皮膚乾燥	0	1	0
全身性そう痒症	0	1	0
血管障害	0	1	0
血腫	0	1	0

Source：総括報告書本文 Table 11
Abbreviations: AE = adverse event, MD = multiple doses, SD = single dose.
Subjects are counted only once per treatment per event.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
Treatment (Trt) column gives study treatment at time of adverse event.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (Version 23.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 14.3.1.2.2 SDTM Creation: 11JUN2019 (04:35) Date of Generation: 22AUG2019 (03:45)
Table 14.3.1.4.2 is for Pfizer internal use.

7.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

7.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

7.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止は認められなかった。

7.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床的に重要と判断された臨床検査所見は認められなかった。心電図またはバイタルサインのカテゴリー基準を満たした治験参加者はいなかった。

7.3. 結論

- イトラコナゾール 200 mg の反復投与を併用したとき，PF-06651600 30 mg を単剤で単回投与した場合と比較して PF-06651600 の総曝露量（AUC_{inf}）は約 15%増加し，C_{max} は同程度であった。PF-06651600 単剤投与（対照投与）に対するイトラコナゾール反復投与と PF-06651600 単回投与の併用時（試験投与）の PF-06651600 の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，AUC_{inf} および C_{max} でそれぞれ 115.11%（104.61%，126.68%）および 102.52%（82.75%，127.02%）であった。

- 健康成人治験参加者に PF-06651600 30 mg を単回経口投与したときの安全性および忍容性は，イトラコナゾールの反復投与との併用の有無にかかわらずおおむね良好であった。

8. B7981024 試験（5.3.2.2.4，参考資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象に PF-06651600 がロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相，2 期固定順序，反復投与，非盲検試験

8.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（ベルギー）

公表文献：なし

治験期間：2019 年 9 月 26 日～2020 年 1 月 15 日

開発段階：第 1 相

8.1.1. 目的

本治験の目的および評価項目を Table 8-1 に示した。

Table 8-1.　治験の目的および評価項目，Protocol B7981024

種類	目的	評価項目
主要		
PK	健康治験参加者を対象に，ロスバスタチンを単回経口投与したときの PK および CL_r に PF-06651600 の反復投与が及ぼす影響を評価する。	ロスバスタチンの AUC_{inf} および CL_r
その他／探索的		
PK	ロスバスタチンを単回経口投与または PF-06651600 と併用投与したときの血漿中 PK を評価する。	ロスバスタチンの AUC_{last}，C_{max}，T_{max}，$t_{½}$，Ae，Ae%
	PF-06651600 の反復投与が CP-I に及ぼす影響を評価する。	CP-I の AUC_{24} および C_{max}
安全性	ロスバスタチンを単回経口投与または PF-06651600 反復投与と併用したときの安全性および忍容性を評価する。	バイタルサイン，臨床検査値および有害事象
保管用生体試料	各国の規制または倫理委員会により禁止されている場合を除き，保管用生体試料を採取し探索的研究を可能にする。	保管用生体試料の探索的解析から得られる結果（本治験とは関わりがない状況で結果が得られる可能性あり）

Abbreviations: Ae = amount excreted in urine, Ae% = percent of dose excreted in urine, AUC_{24} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to 24 hours post-dose, AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time, AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, C_{max} = maximum observed plasma concentration, CL_r = renal clearance, CP-I = coproporphyrin I, PK = pharmacokinetics, $t_{½}$ = terminal plasma half-life, T_{max} = time for C_{max}.

8.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康治験参加者を対象に PF-06651600 がロスバスタチンの薬物動態（pharmacokinetics：PK）に及ぼす影響を評価する第 1 相，2 期固定順序，反復投与，非盲検試

験であった。約 12 例の健康成人を本治験に組み入れ，治験薬を投与することとした（Table 8-2）。

Table 8-2. Treatment Sequence, Protocol B7981024

Period	Day[a]	Treatment
1	1	Rosuvastatin 10 mg (single dose)
	2	No treatment given
	3	No treatment given
	4	No treatment given
2	1-7	PF-06651600 200 mg QD
	8	PF-06651600 200 mg QD + Rosuvastatin 10 mg (single dose)
	9	PF-06651600 200 mg QD
	10	PF-06651600 200 mg QD
	11	No treatment given (discharge)
Follow-up	28-35	Follow up phone contact

a. Day was relative to the first day of study medication dosing in each period. Day 1 of Period 2 was the same day as Day 5 of Period 1.
Abbreviation: QD = once daily.

8.1.3. 診断および主な組み入れ基準

治験手順を遵守する意思および能力があり，スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2，体重が 50 kg（110 lb）超の健康な男女を本治験に組み入れることとした。

8.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

8.1.4.1. 治験薬およびロット番号

PF-06651600 200 mg は 50 mg 錠 4 錠として提供し，ロスバスタチン 10 mg は 10 mg 錠として提供した。被験薬のロット番号等の情報を Table 8-3 に示した。

Table 8-3. Investigational Product Description, Protocol B7981024

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	SW-SDM	19-000952	50 mg	Tablet

8.1.4.2. 用法および用量[a]

投与期 1 の第 1 日に，前夜から 10 時間以上の絶食後に，治験参加者にロスバスタチン 10 mg 錠を単回経口投与した。投与期 1 の終了後，休薬期間を設けず直ちに投与期 2 に移行した。投与期 2 では，第 1～7 日に，治験参加者に PF-06651600 200 mg を 1 日 1 回，非絶食下で経口投与した。第 8 日の朝，治験参加者に PF-06651600 200 mg を空腹時投与してから約 5 分以内に，ロス

[a] 総括報告書本文 9.4.1 項より補足

バスタチン 10 mg 錠を単回経口投与した。第 9 日および第 10 日には，治験参加者に PF-06651600 200 mg を 1 日 1 回，非絶食下で経口投与した。

8.1.4.3. 投与期間

8.1.4.2 項参照。

8.1.5. 評価項目

8.1.5.1. 薬物動態の評価項目

ロスバスタチンの PK 分析用に，投与期 1 の第 1 日および投与期 2 の第 8 日のロスバスタチン投与前，投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，16，24，36，48 および 72 時間に 6 mL 採血し，さらに投与前～投与後 6 時間，投与後 6～12，12～24，24～48 および 48～72 時間の各期間に 10 mL 採尿した。コプロポルフィリン I（coproporphyrin I：CP-I）の分析用に，投与期 1 の第 1 日および投与期 2 の第 8 日のロスバスタチン投与前，投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，16 および 24 時間後に採血した。ロスバスタチン分析用血液検体は，バリデートされた高感度かつ特異的な超高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometric method：UPLC-MS/MS）を用いて分析した。ロスバスタチン分析用尿検体は，高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（high performance liquid chromatography tandem mass spectrometric method：HPLC-MS/MS）を用いて分析した。ノンコンパートメント解析法を用いて濃度－時間データを解析し，各治験参加者で各投与後のロスバスタチンの PK パラメータを算出した。

8.1.5.2. 安全性の評価項目

バイタルサイン（脈拍数，血圧），12 誘導心電図，身体的検査，有害事象および臨床検査値を評価した。

8.1.6. 統計解析方法

8.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

本治験の症例数は経験的に設定された。症例数を 12 例とすると，ロスバスタチンの 0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}），最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration：C_{max}）および経口投与後の見かけの腎クリアランス（renal clearance：CL_r）の自然対数スケールでの投与群間の差の範囲をそれぞれ±0.1745，±0.1890 および±0.1254 としたとき，幾何平均値の比の 90%信頼区間（confidence interval：CI）が判定基準内（80%～125%）におさまる被覆確率は 90%となる。様々な推定効果に対する 90% CI の幅を Table 8-4 に示した。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

Table 8-4. Width of 90% CIs for Different Estimated Effects for Rosuvastatin, Protocol B7981024

Parameter	Estimated Effect (100 × Test/Reference)	90% CI	CI Width
AUC_{inf}	100%	84.0, 119.1	35.1
	120%	100.8, 142.9	42.1
	160%	134.4, 190.5	56.1
	200%	168.0, 238.1	70.1
C_{max}	100%	82.8, 120.8	38.0
	120%	99.3, 145.0	45.6
	160%	132.4, 193.3	60.8
	200%	165.6, 241.6	76.0
CL_r	100%	88.2, 113.4	25.1
	120%	105.9, 136.0	30.2
	160%	141.1, 181.4	40.2
	200%	176.4, 226.7	50.3

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time, CI = confidence interval, CL_r = renal clearance, C_{max} = maximum observed plasma concentration.

これらは，3 試験（B3261001，B3261002 および B7451033 試験）から得られた $\log_e AUC_{inf}$ および $\log_e C_{max}$ の治験参加者内標準偏差の推定値（それぞれ 0.1865 および 0.202）に基づき算出した。$\log_e CL_r$ については，B7451033 試験から治験参加者内標準偏差の推定値（0.134）に基づき算出した。

8.1.6.2. 解析対象集団[a]

PK 濃度解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期に 1 つ以上の濃度データが得られたすべての治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期に 1 つ以上の主要な PK パラメータが得られたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。本集団では，実際に投与を受けた治験薬に従って解析した。

8.1.6.3. 統計解析

ロスバスタチンの自然対数変換した PK パラメータ［AUC_{inf}，0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}），C_{max} および CL_r］を，投与を固定効果とし，治験参加者をランダム効果とする混合効果モデルを用いて解析した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験投与－対照投与）の推定値および対応する 90% CI を求めた。自然対数の底を調整済み平均値の差および差の 90% CI でそれぞれ累乗し，調整済み幾何平均値の比（試験投

[a] 総括報告書 16.1.9.1 項より補足

与／対照投与）の推定値および比の 90% CI を算出した。ここでは，ロスバスタチンの単剤投与を対照投与，ロスバスタチンと PF-06651600 の併用投与を試験投与とした。

8.2. 試験結果

8.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳の要約を Table 8-5 に示した。計 12 例を治験薬に割り付けた。全例が治験薬の投与を受け，追跡調査期を含む本治験を完了した。PK 評価および安全性評価は，12 例全例を対象に解析した。12 例のうち，10 例は男性であり，10 例は白人であった。治験参加者の平均年齢は 38.7 歳であり，BMI の平均値は 23.6 kg/m^2 であった。

Table 8-5. PF-06651600 Protocol B7981024 Study Evaluation and Disposition Event Summary

Number (%) of Subjects	Rosuvastatin 10 mg>PF-06651600 200 mg QD>PF-06651600 200 mg QD + Rosuvastatin 10 mg (N=12) n (%)
Assigned to Treatment	12 (100.0)
Treated	12 (100.0)
Not Treated	0
Disposition Phase: Follow-Up	
Subjects Entered:	12 (100.0)
Discontinued	0
Completed	12 (100.0)

Source：総括報告書本文 Table 4
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21JAN2020 (11:18) Source Data: adsl and adds Output File: ./nda1_cdisc/B7981024/adds_s001_it Date of Generation: 30JAN2020 (22:13)
Table 14.1.1.3 is for Pfizer internal use.

8.2.2. 薬物動態の結果

ロスバスタチンの血漿中曝露量パラメータおよび CL_r を統計的に比較した結果を，それぞれ Table 8-6 および Table 8-7 に示した。ロスバスタチン単回投与（対照投与）に対するロスバスタチン単回投与と PF-06651600 反復投与併用（試験投与）時のロスバスタチンの AUC_{inf}，C_{max} および CL_r の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 86.86%（74.91%, 100.71%），72.58%（63.25%, 83.30%）および 105.52%（98.52%, 113.02%）であった。これらの血漿中ロスバスタチンの PK 解析の結果に基づき，CP-I の分析は行わなかった。

ロスバスタチンを単独投与したときの AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値の変動係数（percent coefficient of variation：%CV）はそれぞれ 44%および 43%であり，ロスバスタチンを PF-06651600 と併用投与したときの AUC_{inf} および C_{max} の%CV は，それぞれ 34%および 39%であった。

Table 8-6. Statistical Summary of Plasma Rosuvastatin PK Parameters - Parameter Analysis Set, Protocol B7981024

Parameter (Units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI (%) for Ratio[a]
	PF-06651600 200 mg QD + Rosuvastatin 10 mg (Test)	Rosuvastatin 10 mg (Reference)		
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	38.09	43.86	86.86	(74.91, 100.71)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	36.73	41.78	87.92	(77.08, 100.28)
C_{max} (ng/mL)	3.264	4.496	72.58	(63.25, 83.30)

Source: Table 14.4.5.3.1.1
a.The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
Values have been back-transformed from the log scale.
The model is a mixed effect model with treatment as fixed effects and subject within sequence as a random effect.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19MAR2020 (02:46) Source Data: adpp Output
File: ./nda1_cdisc/B7981024_PK1/adpp_s201_it Date of Generation: 22MAR2020 (22:15)

Table 8-7. Statistical Summary of Urine Rosuvastatin PK Parameters - Parameter Analysis Set, Protocol B7981024

Parameter (Units)	Adjusted Geometric Means		Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI (%) for Ratio[a]
	PF-06651600 200 mg QD + Rosuvastatin 10 mg (Test)	Rosuvastatin 10 mg (Reference)		
CL_r (L/hr)	13.78	13.06	105.52	(98.52, 113.02)

Source: Table 14.4.5.3.2.1
a.The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
Values have been back-transformed from the log scale.
The model is a mixed effect model with treatment as fixed effects and subject within sequence as a random effect.
CLr for participant 10011012 was calculated based on Ae_{48} and AUC_{48} because the last quantifiable concentration was at 48 hours.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19MAR2020 (02:46) Source Data: adpp Output
File: ./nda1_cdisc/B7981024_PK1/adpp_s201_2_it Date of Generation: 22MAR2020 (22:15)

8.2.3. 安全性の結果

8.2.3.1. 有害事象[a]

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の要約を Table 8-8 に示した。本治験では，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による治験薬の減量または投与中止は認められなかった。

ロスバスタチン 10 mg 単回投与後（投与期 1）に，4 例に 4 件の有害事象が認められ，いずれも治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。PF-06651600 200 mg の反復投与時に 7 例に 9 件の有害事象が認められ，そのうち 5 例に認められた 7 件の有害事象は治験薬と関連ありと判断された。PF-06651600 200 mg 反復投与とロスバスタチン 10 mg 単回投与の併用時には有害事象は認められなかった。

[a] 総括報告書 12.2.1 項および 12.2.2 項より補足

Table 8-8. PF-06651600 Protocol B7981024 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities and Treatment Related - Safety Analysis Set

Number of Subjects	Rosuvastatin 10 mg All-Causality (n)/ Treatment-Related (n) (N=12)	PF-06651600 200 mg QD All-Causality (n)/ Treatment-Related (n) (N=12)	PF-06651600 200 mg QD + Rosuvastatin 10 mg All-Causality (n)/ Treatment-Related (n) (N=12)
Subjects evaluable for adverse events	12/12	12/12	12/12
Number of adverse events	4/4	9/7	0/0
Subjects with adverse events	4/4	7/5	0/0
Subjects with serious adverse events	0/0	0/0	0/0
Subjects with severe adverse events	0/0	0/0	0/0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0/0	0/0	0/0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0/0	0/0	0/0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0/0	0/0	0/0

Source：総括報告書本文 Table 10
Includes all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of adverse events subjects were counted only once per treatment in each row.
SAEs - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who had an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
(b) Subjects who had an AE record that indicates that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21JAN2020 (21:26) Source Data: adae Output File: ./nda1_cdisc/B7981024/adae_s010_it Date of Generation: 31JAN2020 (05:44)
Table 14.3.1.4.1 is for Pfizer internal use.

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の発現割合を，器官別大分類および基本語別に Table 8-9 に示した。

全体で，最も多く報告された有害事象は下痢（2 例）および疲労（2 例）であり，いずれも治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。全体で報告された計 13 件の有害事象のうち，12 件は軽度であった。ロスバスタチン 10 mg 単回投与後に認められた背部痛は中等度であり，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

Table 8-9. PF-06651600 Protocol B7981024 Incidence of Treatment - Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - All Causalities and Treatment Related - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs **Number of Subjects by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term**	**Rosuvastatin 10 mg All-Causality (n)/ Treatment-Related (n) (N=12)**	**PF-06651600 200 mg QD All-Causality (n)/ Treatment-Related (n) (N=12)**	**PF-06651600 200 mg QD + Rosuvastatin 10 mg All-Causality (n)/ Treatment-Related (n) (N=12)**
With Any Adverse Event	4/4	7/5	0/0
胃腸障害	0/0	2/2	0/0
下痢	0/0	2/2	0/0
一般・全身障害および投与部位の状態	0/0	2/2	0/0
疲労	0/0	2/2	0/0
代謝および栄養障害	1/1	2/2	0/0
食欲減退	1/1	1/1	0/0
食欲亢進	0/0	1/1	0/0
筋骨格系および結合組織障害	1/1	1/0	0/0
関節痛	0/0	1/0	0/0
背部痛	1/1	0/0	0/0
神経系障害	1/1	0/0	0/0
体位性めまい	1/1	0/0	0/0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0/0	1/0	0/0
口腔咽頭痛	0/0	1/0	0/0
皮膚および皮下組織障害	1/1	1/1	0/0
皮膚乾燥	0/0	1/1	0/0
紅斑	1/1	0/0	0/0
Total preferred term events	4/4	9/7	0/0

Source：総括報告書本文 Table 11
MedDRA v22.1 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21JAN2020 (21:26) Source Data: adae Output File: ./nda1_cdisc/B7981024/adae_s041_it Date of Generation: 29JAN2020 (05:21)
Table 14.3.1.4.2 is for Pfizer internal use.

8.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

8.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

8.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止例は認められなかった。

8.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値異常，バイタルサイン，心電図異常および身体的検査のうち，治験責任医師により臨床的に意味があると判断された所見，または有害事象として報告されたものはなかった。

8.3. 結論

- ロスバスタチン単回投与時と比較して，ロスバスタチン単回投与と PF-06651600 反復投与を併用したときのロスバスタチンの血漿中曝露量（AUC_{inf}および C_{max}）は，それぞれ約 13%および 27%減少した。ロスバスタチンの CL_r は PF-06651600 反復投与の併用の有無にかかわらず同様であった。ロスバスタチン単回投与（対照投与）に対するロスバスタチン単回投与と PF-06651600 反復投与併用（試験投与）時のロスバスタチンの AUC_{inf}，C_{max} および CL_r の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 86.86%（74.91%, 100.71%），72.58%（63.25%, 83.30%）および 105.52%（98.52%, 113.02%）であった。

- 健康治験参加者に対するロスバスタチン単回投与は，PF-06651600 反復投与の併用の有無にかかわらずおおむね安全であり，忍容性も良好であった。

9. B7981025 試験（5.3.2.2.5，参考資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象にスマトリプタンを単回投与したときの薬物動態に PF-06651600 が及ぼす影響を評価する第 1 相，固定順序，非盲検試験

9.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2020 年 6 月 15 日～2020 年 8 月 10 日

開発段階：第 1 相

9.1.1. 目的

本治験の主要および副次目的ならびに評価項目を Table 9-1 に示した。

Table 9-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981025

分類	目的	評価項目
主要		
PK	健康治験参加者を対象に，スマトリプタン経口投与時の PK を指標として，リトレシチニブが OCT1 活性に及ぼす影響を評価する。	スマトリプタンの AUC_{inf}（データが得られた場合），C_{max}，AUC_{last}
副次		
安全性	リトレシチニブと併用投与したときのスマトリプタンの安全性および忍容性を評価する。	バイタルサイン，臨床検査値，12 誘導心電図および有害事象

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; OCT = organic cation transporter; PK = pharmacokinetics.

9.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康成人治験参加者を対象にリトレシチニブがスマトリプタンの薬物動態（pharmacokinetics：PK）に及ぼす影響を評価する第 1 相，固定順序，非盲検試験であった。

評価可能な治験参加者が 10 例以上となるように，合計約 12 例の健康な男性および女性を本治験に組み入れることとした。

治験参加者は，ファイザー社の治験実施医療機関（Pfizer Clinical Research Unit：PCRU）に合計 8 泊 9 日間（投与期 1～3 を含む）滞在した。

- 投与期 1：第 1 日の朝に絶食下でスマトリプタン 25 mg を単回投与した。治験参加者には投与後 4 時間以上食事の摂取を禁じ，スマトリプタンの PK プロファイル評価のため投与後 48 時間にわたって経時的に採血した。投与期 1 の後，休薬期を設けず直ちに投与期 2 に移行した。

- 投与期 2：第 1 日の朝に絶食下でリトレシチニブ 400 mg およびスマトリプタン 25 mg を単回併用投与した（以降「併用投与」と呼ぶ）。治験参加者には投与後 4 時間以上食事の摂取を禁じ，スマトリプタンの PK プロファイル評価のため投与後 48 時間にわたって経時的に採血した。投与期 2 の後，休薬期を設けず直ちに投与期 3 に移行した。

- 投与期 3：第 1 日の夜にリトレシチニブ 400 mg を単回投与した。8～10 時間以上絶食後［前夜のリトレシチニブ投与後約 8（± 1）時間］，第 2 日の朝にスマトリプタン 25 mg を単回投与し（以降「時間差投与」と呼ぶ），スマトリプタンの投与後 4 時間まで絶食を継続した。スマトリプタンの PK プロファイル評価のため，スマトリプタンの投与後 48 時間にわたって経時的に治験参加者から採血した。治験参加者はすべての治験手順の完了後，投与期 3 の第 4 日に PCRU を退院した。

9.1.3. 診断および主な組み入れ基準

治験手順を遵守する意思および能力を有し，スクリーニング時点の年齢が 18 歳以上 55 歳以下，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2，かつ体重 50 kg（110 lb）超の健康な男性および女性を本治験へ組み入れることとした。

9.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

9.1.4.1. 治験薬およびロット番号

被験薬のロット番号等の情報を Table 9-2 に示した。リトレシチニブ 400 mg は 50 mg 錠 8 錠として供給され，スマトリプタン 25 mg は 25 mg 錠 1 錠として供給された。

Table 9-2. Investigational Product Description, Protocol B7981025

IP Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	NA	19-001387	50 mg	Tablet

9.1.4.2. 用法および用量[a]

投与期 1：前夜から 8～10 時間の絶食後，第 1 日の午前 8 時（± 2 時間）に約 240 mL の常温水とともにスマトリプタン 25 mg を投与し，スマトリプタン投与後 4 時間まで絶食を継続した。

投与期 2：前夜から 8～10 時間の絶食後，第 1 日の午前 8 時（± 2 時間）に常温水とともにリトレシチニブ 400 mg を投与し，その後 5 分以内に常温水とともにスマトリプタン 25 mg を投与した。水の総量は約 240 mL であった。さらに水が必要な場合は，50 mL まで追加可能とした。治験参加者はスマトリプタン投与後 4 時間まで絶食を継続した。

投与期 3：第 1 日の夜［翌朝のスマトリプタン投与の約 8（± 1）時間前］に，非絶食下で約 240 mL の常温水とともにリトレシチニブ 400 mg を投与した。前夜から 8～10 時間以上絶食

[a]総括報告書本文 9.4.1 項より補足

後，第 2 日の朝に，約 240 mL の常温水とともにスマトリプタン 25 mg を投与し，スマトリプタン投与後 4 時間まで絶食を継続した。

治験参加者は，治験薬を細工したり噛んだりせずに，そのまま服用した。

9.1.4.3. 投与期間

9.1.2 項参照。

9.1.5. 評価項目

9.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

スマトリプタンの血漿中濃度を測定するため，規定の時点で採血を行った。スマトリプタンの血漿中濃度は，バリデートされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry：HPLC-MS/MS）を使用して測定した。ノンコンパートメント解析により，血漿中濃度－時間データから各治験参加者および各投与のスマトリプタンの PK パラメータを算出した。

9.1.5.2. 安全性の評価項目

バイタルサイン（血圧，脈拍数および口腔体温），12 誘導心電図，身体的検査，有害事象および臨床検査値を評価した。

9.1.6. 統計解析方法

9.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

リトレシチニブがスマトリプタンに及ぼす影響を推定する際，症例数を 12 例とすると，スマトリプタンの 0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}）および最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration：C_{max}）の自然対数スケールでの投与群間の差の範囲をそれぞれ± 0.1369 および± 0.2348 としたとき，幾何平均の比の 90%信頼区間（confidence interval：CI）が判定基準内（80%～125%）に収まる被覆確率は 90%となる。様々な推定効果に対する 90% CI の幅を下表に示した。

これらの算出値は，スマトリプタンの $\log_e AUC_{inf}$ および $\log_e C_{max}$ の個人内標準偏差が，外部の試験からそれぞれ 0.165 および 0.283 と推定されたことに基づいている。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

Parameter	Estimated Effect (100×Test/Reference)	90% CI		CI Width
AUC_{inf}	95%	82.8%	108.9%	26.1%
	100%	87.2%	114.7%	27.5%
	105%	91.6%	120.4%	28.8%
	110%	95.9%	126.1%	30.2%
	115%	100.3%	131.9%	31.6%
	120%	104.6%	137.6%	33.0%
	125%	109.0%	143.3%	34.3%
	130%	113.4%	149.1%	35.7%
	140%	122.1%	160.5%	38.4%
C_{max}	95%	75.1%	120.1%	45.0%
	100%	79.1%	126.5%	47.4%
	105%	83.0%	132.8%	49.8%
	110%	87.0%	139.1%	52.1%
	115%	90.9%	145.4%	54.5%
	120%	94.9%	151.8%	56.9%
	125%	98.8%	158.1%	59.2%
	130%	102.8%	164.4%	61.6%
	140%	110.7%	177.0%	66.3%

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time, CI = confidence interval, C_{max} = maximum observed plasma concentration.

9.1.6.2. 解析対象集団[a]

PK 濃度解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期で 1 つ以上の濃度データが得られたすべての治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期に 1 つ以上の主要な PK パラメータが得られたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。実際に投与を受けた治験薬に従って解析した。

9.1.6.3. 統計解析

スマトリプタンの自然対数変換した PK パラメータ［AUC_{inf}，0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}），C_{max}］を，投与を固定効果とし，治験参加者をランダム効果とする混合効果モデルを用いて解析した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験投与－対照投与）の推定値および対応する 90% CI を求めた。自然対数の底を調整済み平均値の差および差の 90% CI でそれぞれ累乗し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値および比の 90% CI を求めた。ここでは，スマトリプタンの単剤投与を対照投与，スマトリプタンとリトレシチニブの併用投与または時間差投与を試験投与とした。

[a] 総括報告書 16.1.9 項より補足

9.2. 試験結果

9.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳の要約を Table 9-3 に示した。計 10 例を治験薬に割り付けた。全例が治験薬の投与を受け，本治験を完了した。10 例のうち，8 例は男性，2 例は女性であった。また，1 例は白人，7 例は黒人またはアフリカ系アメリカ人，2 例はアジア人であった。治験参加者の平均年齢は 38.8 歳であり，BMI の平均値は 26.6 kg/m^2 であった。

Table 9-3. Study Evaluation and Disposition Event Summary, Protocol B7981025

Number (%) of Subjects	Sumatriptan 25 mg SD (N=10) n (%)	PF-06651600 400 mg SD + D1 Sumatriptan 25 mg SD (N=10) n (%)	PF-06651600 400 mg SD + D2 Sumatriptan 25 mg SD (N=10) n (%)
Assigned to Treatment	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)
Treated	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)
Not Treated	0	0	0
Disposition Phase:			
Follow-Up			
Subjects Entered:	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)
Discontinued	0	0	0
Completed	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)

Source：総括報告書本文 Table 4
Abbreviations: D1 = Day 1, D2 = Day 2, SD = single dose.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20AUG2020 (05:39) Source Data: adsl and adds Table Generation: 11OCT2020 (07:18)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981025/adds_s001_it

9.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

スマトリプタンを単剤投与したとき，およびスマトリプタンとリトレシチニブを併用投与または時間差投与したときの，スマトリプタンの血漿中曝露量パラメータを統計的に比較した結果をそれぞれ Table 9-4 および Table 9-5 に要約した。

スマトリプタンとリトレシチニブを単回併用投与したとき（試験投与）と，スマトリプタンを単剤投与したとき（対照投与）のスマトリプタンの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 129.72%（116.84%, 144.02%）および 86.87%（73.13%, 103.19%）であった。

スマトリプタンとリトレシチニブを単回時間差投与したとき（試験投与）と，スマトリプタンを単剤投与したとき（対照投与）のスマトリプタンの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 149.63%（134.77%, 166.12%）および 149.63%（125.96%, 177.75%）であった。

AUC_{inf}およびC_{max}の幾何平均値の変動係数（percent coefficient of variation：%CV）は，スマトリプタンを単剤投与したときではそれぞれ40%および58%，スマトリプタンとリトレシチニブを併用投与したときではそれぞれ42%および41%，スマトリプタンとリトレシチニブを時間差投与したときではそれぞれ32%および52%であった。

Table 9-4. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Sumatriptan PK Parameters – PF-06651600 + D1 Sumatriptan vs Sumatriptan alone, Protocol B7981025

	Adjusted Geometric Means			
Parameter (Unit)	**PF-06651600 + D1 Sumatriptan (Test)**	**Sumatriptan 25 mg SD (Reference)**	**Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means**	**90% CI for Ratio[a]**
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	86.77	66.89	129.72	(116.84, 144.02)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	85.20	63.38	134.42	(123.67, 146.10)
C_{max} (ng/mL)	12.87	14.82	86.87	(73.13, 103.19)

Source table 14.4.5.3.1
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
Abbreviations: CI = confidence interval, D1 = Day 1, PK = pharmacokinetic, SD = single dose.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21OCT2020 (22:20) Source Data: adpp Table Generation: 16NOV2020 (05:05)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981025_PK/adpp_s201_1_it

Table 9-5. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Sumatriptan PK Parameters – PF-06651600 + D2 Sumatriptan vs Sumatriptan alone, Protocol B7981025

	Adjusted Geometric Means			
Parameter (Unit)	**PF-06651600 + D2 Sumatriptan (Test)**	**Sumatriptan 25 mg SD (Reference)**	**Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means**	**90% CI for Ratio[a]**
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	100.1	66.89	149.63	(134.77, 166.12)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	97.17	63.38	153.31	(141.05, 166.63)
C_{max} (ng/mL)	22.17	14.82	149.63	(125.96, 177.75

Source table 14.4.5.3.1
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
Abbreviations: CI = confidence interval, D2 = Day 2, PK = pharmacokinetic, SD = single dose.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21OCT2020 (22:20) Source Data: adpp Table Generation: 16NOV2020 (05:06)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981025_PK/adpp_s201_2_it

9.2.3. 安全性の結果

9.2.3.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 9-6 に示した。本治験では計 16 件の有害事象が認められ，そのうち 13 件は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。本治験では，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による投与中止は認められなかった。

スマトリプタンの単剤投与後に 2 例に 4 件の有害事象が認められ，そのうち 2 例に認められた 2 件の有害事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。スマトリプタンとリトレシチニブの併用投与後には，1 例に 7 件の有害事象が認められ，いずれも治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。スマトリプタンとリトレシチニブの時間差投与後には，2 例に 5 件の有害事象が認められ，そのうち 1 例に認められた 4 件の有害事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

Table 9-6. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities and Treatment Related, Protocol B7981025

Number of Subjects	Sumatriptan 25 mg SD All-Causality (n)/ Treatment-Related (n) (N=10)	PF-06651600 400 mg SD + D1 Sumatriptan 25 mg SD All-Causality (n)/ Treatment-Related (n) (N=10)	PF-06651600 400 mg SD + D2 Sumatriptan 25 mg SD All-Causality (n)/ Treatment-Related (n) (N=10)
Subjects evaluable for adverse events	10/10	10/10	10/10
Number of adverse events	4/2	7/7	5/4
Subjects with adverse events	2/2	1/1	2/1
Subjects with serious adverse events	0/0	0/0	0/0
Subjects with severe adverse events	0/0	0/0	0/0
Subjects discontinued from study due to adverse events[a]	0/0	0/0	0/0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study[b]	0/0	0/0	0/0
Subjects with temporary discontinuation due to adverse events	0/0	0/0	0/0

Source：総括報告書本文 Table 15
Includes all data collected since the first dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
(b) Subjects who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not cause the Subject to be discontinued from Study.
Abbreviations: AE = adverse event, D1 = Day 1, D2 = Day 2, SD = single dose.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20AUG2020 (05:17) Source Data: adae Table Generation: 12OCT2020 (10:44)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981025/adae_s010_it

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の発現割合を器官別大分類および基本語別に Table 9-7 に示した。因果関係を問わない有害事象が最も多く報告された器官別大分類は胃腸障害であった。本試験で認められた有害事象はいずれも軽度であり，いずれも回復した。

Table 9-7. Incidence of Treatment - Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - All Causalities and Treatment Related, Protocol B7981025

Number of Subjects Evaluable for AEs Number of Subjects: by System Organ Class and Preferred Term	Sumatriptan 25 mg SD (N=10) All-Causality (n)/ Treatment-Related (n)	PF-06651600 400 mg SD + D1 Sumatriptan 25 mg SD (N=10) All-Causality (n)/ Treatment-Related (n)	PF-06651600 400 mg SD + D2 Sumatriptan 25 mg SD (N=10) All-Causality (n)/ Treatment-Related (n)
With Any Adverse Event	2/2	1/1	2/1
胃腸障害	2/2	1/1	2/1
腹部不快感	0/0	1/1	0/0
腹部膨満	0/0	1/1	0/0
上腹部痛	0/0	1/1	0/0
便秘	1/0	0/0	1/0
下痢	1/1	1/1	1/1
鼓腸	0/0	1/1	1/1
悪心	1/1	1/1	1/1
代謝および栄養障害	0/0	1/1	1/1
食欲減退	0/0	1/1	1/1
神経系障害	1/0	0/0	0/0
頭痛	1/0	0/0	0/0
Total preferred term events	4/2	7/7	5/4

Source：総括報告書本文 Table 16
Subjects are counted only once per treatment per event.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
Abbreviations: AE = adverse event, D1 = Day 1, D2 = Day 2, SD = single dose.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20AUG2020 (05:17) Source Data: adae Table Generation: 11OCT2020 (07:38)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981025/adae_s041_it

9.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

9.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

9.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止例は認められなかった。

9.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値異常，バイタルサイン，心電図異常または身体的検査所見のうち，治験責任医師により臨床的に意味があると判断されたかまたは有害事象として報告されたものはなかった。

9.3. 結論

PK：

- スマトリプタン 25 mg とリトレシチニブ 400 mg を単回併用投与した場合では，スマトリプタン 25 mg を単剤で単回投与したときと比較して，スマトリプタンの AUC_{inf} は約 30%増加し，スマトリプタンの C_{max} は約 13%減少した。スマトリプタンとリトレシチニブを単回併用投与したとき（試験投与）と，スマトリプタンを単剤投与したとき（対照投与）のスマトリプタンの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 129.72%（116.84%, 144.02%）および 86.87%（73.13%, 103.19%）であった。

- リトレシチニブ 400 mg の単回経口投与後 8 時間にスマトリプタン 25 mg を投与した場合（時間差投与）では，スマトリプタン 25 mg を単剤で単回投与したときと比較して，スマトリプタンの AUC_{inf} および C_{max} はいずれも約 50%増加した。スマトリプタンとリトレシチニブを単回時間差投与したとき（試験投与）と，スマトリプタンを単剤投与したとき（対照投与）のスマトリプタンの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 149.63%（134.77%, 166.12%）および 149.63%（125.96%, 177.75%）であった。

安全性：

- 健康な成人治験参加者において，スマトリプタン 25 mg の単剤での単回経口投与，またはリトレシチニブ 400 mg 単回投与との併用投与または時間差投与はいずれも安全であり忍容性も良好であった。

10. B7981026 試験（5.3.2.2.6，参考資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象にリファンピシンの反復投与が PF-06651600 の薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相，非盲検，固定順序試験

10.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（ベルギー）

公表文献：なし

治験期間：2020 年 6 月 25 日～2020 年 9 月 10 日

開発段階：第 1 相

10.1.1. 目的

本治験の目的および評価項目を Table 10-1 に示した。

Table 10-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981026

分類	目的	評価項目
主要		
PK	PF-06651600（リトレシチニブ）50 mg を単回経口投与したときの PK にリファンピシンの反復経口投与が及ぼす影響を評価する。	リトレシチニブの血漿中 PK パラメータ：C_{max} および AUC_{inf}
探索的		
安全性	リファンピシン 600 mg QD の 8 日間経口投与後にリトレシチニブ 50 mg を単回経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。	有害事象，臨床検査値異常，バイタルサイン，身体的検査および 12 誘導心電図
PK	リトレシチニブ 50 mg を単剤で単回経口投与したとき，またはリファンピシン 600 mg QD の 8 日間経口投与後に単回経口投与したときの血漿中 PK を評価する。	リトレシチニブの血漿中 PK パラメータ：T_{max}，AUC_{last}，CL/F，V_z/F および $t_{½}$（データが得られた場合）

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; CL/F = apparent oral clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; PK = pharmacokinetic(s); QD = once daily; $t_{½}$ = terminal plasma half-life; T_{max} = time for C_{max}; V_z/F= apparent volume of distribution.

10.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康治験参加者を対象にリトレシチニブ 50 mg を単回経口投与したときの薬物動態（pharmacokinetics：PK）にリファンピシンの反復経口投与が及ぼす影響を評価する第 1 相，非盲検，2 期，単一固定順序試験であった。治験を完了した評価可能な治験参加者が 10 例以上となるように，合計約 12 例の健康な男性および女性を本治験に組み入れることとした。

リトレシチニブ初回投与前の 28 日以内に治験参加者のスクリーニングを行うこととした。本治験では固定順序の 2 つの投与期を設けた（Table 10-2）。いずれの投与期でも，リトレシチニブの PK プロファイル評価のために，リトレシチニブの投与後 24 時間にわたって経時的に治験参加者から採血した。

Table 10-2. Treatment Flow Diagram, Protocol B7981026

Period	Day[a]	Treatment
1	1	Ritlecitinib 50 mg (single dose)
2	1-7	Rifampin 600 mg QD
	8	Rifampin 600 mg QD + ritlecitinib 50 mg (single dose)
	9	No treatment given (discharge)
Follow-up	28-35 after last dose of investigational product	Follow-up phone contact

There was no washout period between the 2 periods.
Abbreviation: QD = once daily.
a. Day was relative to the first day of study intervention dosing (including ritlecitinib and rifampin) in each period.

10.1.3. 診断および主な組み入れ基準

同意書の取得時点の年齢が 18 歳以上 55 歳以下，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2，かつ体重 50 kg（110 lb）超の健康な男性および女性を本治験に組み入れることとした。

10.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

10.1.4.1. 治験薬およびロット番号

被験薬のロット番号等の情報を Table 10-3 に示した。リトレシチニブ 50 mg は 50 mg 錠 1 錠として供給され，リファンピシン 600 mg は 300 mg カプセル 2 カプセルとして供給された。

リトレシチニブは 50 mg 錠のバルク製剤として，1 回量を分包する個別容器とともに治験実施医療機関（clinical research unit：CRU）に供給された。リファンピシン 300 mg カプセルは CRU が現地で調達した。本治験で使用したすべての容器のリファンピシンカプセルが同一ロット由来であることを CRU が確認した。

Table 10-3. Investigational Product Information, Protocol B7981026

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06651600-15 50 mg round white to off-white tablet	N/A	19-001387	50 mg	Tablet

Abbreviation: N/A = not applicable.

10.1.4.2. 用法および用量

投与期 1 の第 1 日に，前夜から 10 時間以上の絶食後，おおよそ午前 8 時（± 3 時間）に約 240 mL の常温水とともにリトレシチニブ 50 mg を投与し，リトレシチニブ投与後 4 時間まで絶食を継続した。

投与期 2 では，第 1～7 日の朝食前約 1 時間にリファンピシン 600 mg を投与した。第 8 日の朝には，前夜から約 8 時間の絶食後にリファンピシン 600 mg，その 2 時間後にリトレシチニブ 50 mg をそれぞれ単回経口投与し，リトレシチニブ投与後 4 時間まで絶食を継続した。

治験参加者は，治験薬を細工したり噛んだりせずに，そのまま服用した。

10.1.4.3. 投与期間

10.1.2 項参照。

10.1.5. 評価項目

10.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

リトレシチニブの血漿中濃度を測定するため，両投与期のリトレシチニブの投与前ならびに投与後 0.25，0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12 および 24 時間に採血を行った。

ヒト血漿検体中のリトレシチニブ濃度の測定は，開発業務受託機関で，バリデートされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry：HPLC-MS/MS）を使用し，ファイザー社の標準業務手順書に従って実施した。

ノンコンパートメント解析を用いて，リトレシチニブの血漿中濃度－時間データから治験参加者および投与ごとに Table 10-4 に示した PK パラメータを算出した。

Table 10-4. Pharmacokinetic Parameters Determined in Protocol B7981026

Parameter	Definition	Method of Determination
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last})	Linear/Log trapezoidal method
$t_{½}$[a]	Terminal plasma half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} is the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve.
AUC_{inf}[a]	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time	$AUC_{last}+(C_{last}*/k_{el})$, where $C_{last}*$ is the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis.
CL/F[a]	Apparent oral clearance	$Dose/AUC_{inf}$
V_z/F[a]	Apparent volume of distribution	$Dose/(AUC_{inf} \bullet k_{el})$

Pharmacokinetic parameter values were calculated using openNCA version 2.0.5.
a. If data permitted.

10.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象，重篤な有害事象，臨床検査値，身体的検査，バイタルサイン（血圧および脈拍数）および 12 誘導心電図を評価した。

10.1.6. 統計解析方法

10.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

リファンピシンがリトレシチニブに及ぼす影響を推定する際，症例数を 12 例とすると，リトレシチニブの 0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}）および最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration：C_{max}）の自然対数スケールでの投与群間の差の範囲をそれぞれ± 0.0941 および± 0.2402 としたとき，幾何平均値の比の 90%信頼区間（confidence interval：CI）が判定基準内（80%～125%）に収まる被覆確率は 90%となる。様々な推定効果に対する 90% CI の幅を Table 10-5 に示した。

[a]総括報告書 16.1.1 項より補足

Table 10-5. Estimated 90% CIs for Different Underlaying Effects, Protocol B7981026

Parameter	Estimated Effect (100*Test/Reference)	90% CI LB	90% CI UB	90% CI Width
AUC	70%	63.7%	76.9%	13.2%
	75%	68.3%	82.4%	14.1%
	80%	72.8%	87.9%	15.1%
	85%	77.4%	93.4%	16.0%
	90%	81.9%	98.9%	17.0%
	95%	86.5%	104.4%	17.9%
	100%	91.0%	109.9%	18.8%
	105%	95.6%	115.4%	19.8%
C_{max}	70%	55.1%	89.0%	34.0%
	75%	59.0%	95.4%	36.4%
	80%	62.9%	101.7%	38.8%
	85%	66.9%	108.1%	41,2%
	90%	70.8%	114.4%	43.7%
	95%	74.7%	120.8%	46.1%
	100%	78.6%	127.1%	48.5%
	105%	82.6%	133.5%	50.9%

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time profile; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; LB = lower bound; UB = upper bound.

これらの算出値は，B7981003，B7981022 および B7981023 試験からリトレシチニブの $\log_e AUC_{inf}$ および $\log_e C_{max}$ の治験参加者内標準偏差がそれぞれ 0.114 および 0.291 と推定されたことに基づいている。

10.1.6.2. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団：治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期で 1 つ以上の濃度データが得られたすべての治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期に 1 つ以上の主要な PK パラメータが得られたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬の投与群に割り付けられ，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。

10.1.6.3. 統計解析

リトレシチニブの自然対数変換した PK パラメータ［AUC_{inf}，0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}），C_{max}］を，投与を固定効果とし，治験参加者を変量効果とする混合効果モデルを用いて解析した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験投与－対照投与）の推定値および対応する 90% CI を求めた。自然対数の底を調整済み平均値の差および差の 90% CI でそれぞれ累乗し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値および比の 90% CI を求めた。ここでは，リトレシチニブの単剤投与を対照投与，リトレシチニブとリファンピシンの併用投与を試験投与とした。PK パラメータを算出する際には，PK 分析用検体の実際の採取時間を用いた。

治験依頼者の報告基準に従って有害事象および臨床検査値のデータを報告した。

10.2. 試験結果

10.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳の要約を Table 10-6 に示した。計 12 例を本治験に組み入れ，全例に治験薬を投与した。10 例が本治験を完了した。残りの 2 例は投与期 1（リトレシチニブ 50 mg の単回投与）を完了したが，治験参加者の同意撤回のために本治験を中止した。

本治験に組み入れた 12 例全例が男性であり，年齢の中央値は 30.5 歳（範囲：20～55 歳）であった。治験参加者の大部分は白人であり（12 例中 8 例），ヒスパニックまたはラテンアメリカ系は 1 例のみであった。治験参加者の平均体重［標準偏差（standard deviation：SD）］は 79.9 (12.45) kg であった。BMI の平均値（SD）は 25.0 (2.95) kg/m^2 であった。

Table 10-6. Participant Evaluation Groups and Disposition Events Summary (Protocol B7981026)

	PF-06651600 50 mg (single dose) (N=12) n	Rifampin 600 mg QD + PF-06651600 50 mg (single dose) (N=12) n
Assigned to Treatment	12	12
Treated	12	12
Not Treated	0	0
Disposition Phase: Follow-up		
Discontinued	0	2
Withdrawal By Participant	0	2
Completed	12	10

Source：総括報告書本文 Table 5
n=number of participants in each category; N=number of participants treated.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 15OCT2020 (22:11) Source Data: adsl adds Table Generation: 16OCT2020 (07:04)
Output File: ./nda1 cdisc/B7981026/adsl s002 2
Table 14.1.1.3 PF-06651600 is for Pfizer internal use.

10.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

リファンピシン 600 mg の 1 日 1 回反復経口投与とリトレシチニブ 50 mg を併用投与したときの血漿中リトレシチニブ濃度の中央値は，リトレシチニブ 50 mg を単剤投与したときよりも低かった（Table 10-7）。リトレシチニブを単剤投与したときの C_{max} 到達時間（time for C_{max}：T_{max}）は投与後 0.250～1.00 時間（中央値 0.500 時間）であり，リトレシチニブとリファンピシンを併用投与したときの T_{max} は投与後 0.250～0.500 時間（中央値 0.500 時間）であった。リトレシチニブとリファンピシンを併用投与した場合，C_{max} 到達後の血漿中リトレシチニブ濃度は，リトレシチニブを単剤投与したときよりも速やかに低下した。リファンピシンと併用投与したときのリトレシチニブの終末相の消失半減期（terminal plasma half-life：$t_{½}$）の平均値（0.9344 時間）は，リトレシチニブを単剤投与したとき（1.204 時間）よりも短縮した。リファンピシンと併用投与したときのリトレシチニブの見かけの経口クリアランス（apparent oral

clearance：CL/F）（191.2 L/hr）は，リトレシチニブを単剤投与したとき（111.2 L/hr）よりも上昇した。

リトレシチニブとリファンピシンを併用投与したとき（試験投与）と，リトレシチニブを単剤投与したとき（対照投与）のリトレシチニブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 55.76%（51.94%, 59.87%）および 75.07%（63.25%, 89.10%）であった（Table 10-8）。

リトレシチニブの AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値のばらつきは，リトレシチニブを単剤投与したときとリファンピシンと併用投与したときで同程度であった。AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均値の変動係数（percent coefficient of variation：%CV）は，リトレシチニブを単剤投与したときでそれぞれ 38%および 54%，リトレシチニブとリファンピシンを併用投与したときでそれぞれ 28%および 41%であった。

Table 10-7. Descriptive Summary of Plasma PF-06651600 PK Parameters, Protocol B7981026

Parameter(Unit)[a]	PF-06651600 50 mg (single dose) (N=12)	Rifampin 600 mg QD + PF-06651600 50 mg (single dose) (N=10)
N2, N3	12, 12	10, 10
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	449.3 (38)	261.4 (28)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	448.1 (38)	260.2 (28)
CL/F (L/hr)	111.2 (38)	191.2 (28)
C_{max} (ng/mL)	272.3 (54)	211.5 (41)
$t_{1/2}$ (hr)	1.204 ± 0.16445	0.9344 ± 0.10185
T_{max} (hr)	0.500 (0.250 - 1.00)	0.500 (0.250 - 0.500)
V_Z/F (L)	191.6 (30)	256.2 (23)

Source: Table 14.4.5.1.1
N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population
N2 = Number of participants contributing to the summary statistics
N3 = Number of participants contributing to the summary statistics for $t_{1/2}$, AUC_{inf}, V_Z/F and CL/F
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean±standard deviation for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06NOV2020 (03:48)
Source Data: adpp Table Generation: 16NOV2020 (04:33)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981026_PK/adpp_s101_i

Table 10-8. Statistical Summary of Log Transformed Plasma PF-06651600 PK Parameters, Protocol B7981026

Parameter (Unit)	Adjusted (Least-Square) Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio[a]
	Rifampin 600 mg QD + PF-06651600 50 mg (single dose) Test	PF-06651600 50 mg (single dose) Reference		
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	250.5	449.3	55.76	(51.94, 59.87)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	249.4	448.1	55.66	(51.87, 59.72)
C_{max} (ng/mL)	204.4	272.3	75.07	(63.25, 89.10)

Source: Table 14.4.5.3.1
a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06NOV2020 (03:48)
Source Data: adpp Table Generation: 12NOV2020 (23:01)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981026_PK/adpp_s201_i

10.2.3. 安全性の結果

10.2.3.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 10-9 に示した。本治験では 11 例に計 25 件の有害事象が認められ，これらはいずれもリファンピシン 600 mg 1 日 1 回投与期間中に発現した。8 例に認められた 12 件の有害事象は治験薬（リファンピシン）と関連ありと判断された。11 例に認められた 11 件の着色尿は，治験依頼者はリファンピシン投与によるものと考えたが，治験責任医師はいずれも治験薬と関連なしと判断した。治験責任医師がリトレシチニブと関連ありと判断した有害事象はなかった。

本治験では，死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による治験中止，有害事象による投与中止，有害事象による治験薬の減量または中断は認められなかった。投薬過誤も認められなかった。

Table 10-9. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities and Treatment Related - Safety Analysis Set (Protocol B7981026)

Number of Participants	PF-06651600 50 mg (single dose) All-Causality/Treatment-Related n/n	Rifampin 600 mg QD All-Causality/Treatment-Related n/n	Rifampin 600 mg QD + PF-06651600 50 mg (single dose) All-Causality/Treatment-Related n/n
Participants evaluable for adverse events	12/12	12/12	10/10
Number of adverse events	0/0	25/12	0/0
Participants with adverse events	0/0	11/8	0/0
Participants with medication error events	0/0	0/0	0/0
Participants with serious adverse events	0/0	0/0	0/0
Participants with severe adverse events	0/0	0/0	0/0
Participants discontinued from study due to adverse events[a]	0/0	0/0	0/0
Participants discontinued study drug due to AE and continue Study[b]	0/0	0/0	0/0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0/0	0/0	0/0

Source：総括報告書本文 Table 9
Includes all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of adverse events participants are counted only once per treatment in each row.
SAEs - according to the investigator's assessment.
a. Participants who have an AE record that indicates that the AE caused the participant to be discontinued from the study.
b. Participants who have an AE record that indicates that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the participant to be discontinued from study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 15OCT2020 (22:27) Source Data: adae Table Generation: 17OCT2020 (22:29) Output File: ./nda1_cdisc/B7981026/adae_s010_2
Table 14.3.1.4.1 PF-06651600 is for Pfizer internal use.

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の発現割合を器官別大分類および基本語別に Table 10-10 に示した。主な有害事象は着色尿（12 例中 11 例）および頭痛（12 例中 6 例）であった。着色尿は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断されたが，リファンピシン投与によるものと考えられた。頭痛は治験責任医師により治験薬（リファンピシン）と関連ありと判断された。

有害事象の大部分（25 件中 22 件）は軽度であった。いずれの有害事象も回復した。本治験では臨床的に重要な有害事象は認められなかった。

Table 10-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - All Causalities and Treatment Related - Safety Analysis Set (Protocol B7981026)

Number of Participants Evaluable for AEs	PF-06651600 50 mg (single dose) (N=12)	Rifampin 600 mg QD (N=12)	Rifampin 600 mg QD + PF-06651600 50 mg (single dose) (N=10)
Number of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	All-Causality/Treatment-Related n/n	All-Causality/Treatment-Related n/n	All-Causality/Treatment-Related n/n
With any adverse event	0/0	11/8	0/0
一般・全身障害および投与部位の状態	0/0	3/3	0/0
疲労	0/0	3/3	0/0
筋骨格系および結合組織障害	0/0	3/1	0/0
関節痛	0/0	2/1	0/0
筋肉痛	0/0	1/1	0/0
頚部痛	0/0	1/0	0/0
神経系障害	0/0	6/6	0/0
注意力障害	0/0	1/1	0/0
頭痛	0/0	6/6	0/0
腎および尿路障害	0/0	11/0	0/0
着色尿	0/0	11/0	0/0
Total preferred term events	0/0	25/12	0/0

Source：総括報告書本文 Table 10
If the same participant in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is counted.
Participants are counted only once per treatment per event.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA version 23.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 15OCT2020 (22:27) Source Data: adae Table Generation: 16OCT2020 (07:45) Output File: ./nda1_cdisc/B7981026/adae_s041_2
Table 14.3.1.4.2 PF-06651600 is for Pfizer internal use.

10.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

10.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

10.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止例は認められなかった。

10.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床的に意味があると判断されたかまたは有害事象として報告された臨床検査値異常は認められなかった。

治験実施計画書に規定された時点でバイタルサイン（血圧および脈拍数），心電図および身体的検査に関して，異常または関連する有害事象は認められなかった。

10.3. 結論

- リトレシチニブとリファンピシンを併用投与したとき（試験投与）と，リトレシチニブを単剤投与したとき（対照投与）のリトレシチニブの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 55.76%（51.94%, 59.87%）および 75.07%（63.25%, 89.10%）であった。

- リトレシチニブ 50 mg の単回経口投与は，単剤投与したときまたはリファンピシン 600 mg の 1 日 1 回 8 日間経口投与後に投与したときのいずれも，安全であり忍容性も良好であった。

11. B7981035 試験（5.3.2.2.7，参考資料）

治験の標題：健康女性治験参加者を対象に経口避妊薬単回投与時の薬物動態に対する PF-06651600 反復投与の影響を評価する第 1 相，無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー試験

11.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2019 年 8 月 9 日～2019 年 10 月 16 日

開発段階：第 1 相

11.1.1. 目的

本治験の目的および評価項目の一覧を Table 11-1 に示した。

Table 11-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981035

分類	目的	評価項目
主要		
PK	健康女性治験参加者を対象に，混合型経口避妊薬（OC）の単回投与時の PK（AUC_{inf}）に対する PF-06651600 反復経口投与の影響を評価する。	エストラジオール（EE）およびレボノルゲストレル（LN）の AUC_{inf}
その他		
安全性	健康女性治験参加者を対象に，混合型 OC 単回投与と PF-06651600 反復投与の併用時の PF-06651600 の安全性を評価する。	臨床検査，有害事象およびバイタルサイン
PK	健康女性治験参加者を対象に混合型 OC 単回投与時の PK を評価する。	EE および LN の C_{max}, AUC_{last}, T_{max} および $t_{½}$
その他	各国の規制または倫理委員会により禁止されている場合を除き，保管用生体試料を採取し探索的研究を可能にする。	保管用生体試料の探索的解析から得られる結果（本治験とは関わりのない状況で結果が得られる可能性がある）

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration–time profile from time 0 extrapolated to infinite time; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration during the dosing interval; EE = ethinyl estradiol; LN = levonorgestrel; OC = oral contraceptive; PK = pharmacokinetic; $t_{½}$ = terminal half-life; T_{max} = time for C_{max}.

11.1.2. 治験デザイン[a]

本治験は，妊娠の可能性のない健康女性治験参加者を対象として，PF-06651600 反復経口投与が混合型経口避妊薬（oral contraceptive：OC）単回投与時の薬物動態（pharmacokinetic：PK）に及ぼす影響を検討する第 1 相，無作為化，2 期クロスオーバー，反復投与，非盲検試験であり単一施設で実施した。治験参加者を 2 つの投与順のいずれかに無作為に割り付けた（Table 11-2）。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

本治験には各投与順に 14 例，合計約 28 例の健康女性を組み入れることとした。各投与順は単一の固定順序で 2 期から構成された。

Table 11-2. Treatment Sequences, Protocol B7981035

Sequence	Period 1	Washout	Period 2
1 (n = 14)	Treatment A	None	Treatment B
2 (n = 14)	Treatment B	At least 10 days	Treatment A

Treatment A: Single dose of combination OC in the form of 1 Portia (EE and LN) or equivalent oral tablet, containing EE 30 µg and LN 150 µg.
Treatment B: Single dose of combination OC in the form of 1 Portia (EE and LN) or equivalent oral tablet, containing of EE 30 µg and LN 150 µg on the morning of Day 10 following 9 days of PF-06651600 dosed at 50 mg po QD. On Day 10, the morning dose of PF-06651600 and the single OC dose were administered simultaneously. Dosing with PF-06651600 at 50 mg po QD continued through until Day 13.
Abbreviations: OC = oral contraceptive; po = per os (by mouth); QD = once daily.

11.1.3. 診断および主な組み入れ基準[a]

年齢が 18 歳以上 60 歳以下であり，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下であり，体重が 50 kg（110 lb）超の妊娠可能性のない健康な女性を組み入れることとした。

11.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

11.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 11-3 に示した。

Table 11-3. Investigational Product Description, Protocol B7981035

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06651600-15 50 mg round white to off-white tablet	SW-SDM	17-002315	50 mg	Tablet

11.1.4.2. 用法および用量[b]

Table 11-2 に示した投与順で治験薬を投与した。

<u>投与順 1</u>

投与期 1：第 1 日に前夜から 10 時間以上の絶食後，午前 8 時（±2 時間）に Portia（EE および LN）を単回投与した（投与 A）。

[a]総括報告書 9.3.1 項より補足

[b]総括報告書 9.4.1 項より補足

投与期 2：第 1 日から第 13 日まで午前 8 時（±2 時間）に PF-06651600 50 mg QD を経口投与した。第 10 日には，前夜から 10 時間以上の絶食後，午前 8 時（±2 時間）に Portia（EE および LN）を単回投与した（投与 B）。

投与順 2

投与期 1：第 1 日から第 13 日まで午前 8 時（±2 時間）に PF-06651600 50 mg QD を経口投与した。第 10 日には，前夜から 10 時間以上の絶食後，午前 8 時（±2 時間）に Portia（EE および LN）を単回投与した（投与 B）。

投与期 2：投与期 1 の第 14 日から 10 日間以上のウォッシュアウト期間を経て，第 1 日に前夜から 10 時間以上の絶食後，午前 8 時（±2 時間）に Portia（EE および LN）を単回投与した（投与 A）。

なお，いずれの投与順でも，投与 B で Portia（EE および LN）と PF-06651600 を併用投与した日は，2 剤を同時に投与した。

11.1.4.3. 投与期間

11.1.4.2 項参照。

11.1.5. 評価項目

11.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

治験期間中に，投与順1および投与順2の投与期1および投与期2のOC投与前，OC投与後0.5，1，1.5，2，4，6，8，12，24，36，48，72および96時間に，OC（EEおよびLN）の血漿中PK濃度解析用に最低2 mLの血漿が得られるように，約6 mLを採血した。バリデートされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（high performance liquid chromatography tandem mass spectrometric method ：HPLC-MS/MS）を使用して検体を分析した。ノンコンパートメント解析法を用いて，血漿中濃度－時間データから，各治験参加者および投与群ごとにOC（EEおよびLN）のPKパラメータを算出した。

11.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象，バイタルサイン（血圧および脈拍数），12 誘導心電図，安全性に関する臨床検査，病歴，身体的検査および結核菌検査を評価した。

11.1.6. 統計解析方法

11.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

PF-06651600 の反復経口投与が OC の PK［EE および LN の 0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}）］に影響を及ぼさないことを示すためには，症例数を 28 例とすると，自

[a]総括報告書 16.1.1 項より補足

然対数スケールでの EE および LN の AUC_{inf} の投与群間差の範囲をそれぞれ±0.0686 および ±0.0708 としたとき，90%信頼区間（confidence interval：CI）が判定基準内（80%～125%）におさまる被覆確率は 90%となる。様々な推定効果に対する 90% CI の幅を下表に示した。

Parameter	Estimated Effect (100*Test/Reference)	90% CI		CI Width
EE AUC_{inf}	85%	79.4%	91.0%	11.7%
	90%	84.0%	96.4%	12.4%
	95%	88.7%	101.7%	13.0%
	100%	93.4%	107.1%	13.7%
	105%	98.0%	112.5%	14.4%
	110%	102.7%	117.8%	15.1%
	115%	107.4%	123.2%	15.8%
LN AUC_{inf}	85%	79.2%	91.2%	12.1%
	90%	83.8%	96.6%	12.8%
	95%	88.5%	102.0%	13.5%
	100%	93.2%	107.3%	14.2%
	105%	97.8%	112.7%	14.9%
	110%	102.5%	118.1%	15.6%
	115%	107.1%	123.4%	16.3%

なお，これらは，B7981018 試験の EE および LN の $\log_e AUC_{inf}$ の個体内標準偏差の推定値（それぞれ 0.129 および 0.134）を基に計算した。

また，28 例の症例数により，対照投与に対する試験投与時の LN および EE の AUC_{inf} の比の 90%CI がそれぞれ 94.2%および 95.5%の確率で判定基準（80%～125%）内におさまる。

試験全体の検出力は当該パラメータの個々の検出力によるものであり，本試験全体では 90%以上の検出力で対照投与に対する試験投与の生物学的同等性を示すことが可能となる。本推定は，対照投与に対する試験投与時の LN および EE の AUC_{inf} の真の比は 0.90 であり，また上記の治験参加者内変動を仮定している。

11.1.6.2. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期に 1 つ以上の濃度データが得られたすべての治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期に 1 つ以上の主要な PK パラメータが得られたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。

11.1.6.3. 統計解析

PK解析

単回投与後の OC（EE および LN）の PK パラメータは，標準的なノンコンパートメント法を用いて濃度－時間プロファイルから算出した。混合効果モデルを用いて，自然対数変換データか

ら試験投与と対照投与間の差の推定値および90%CIを求め，PKパラメータに対する相互作用の影響を評価した。OC（EEおよびLN）単独の単回投与を対照投与とし，OC（EEおよびLN）単回投与とPF-06651600反復投与の併用を試験投与とした。

安全性解析

治験参加者は，実際に投与を受けた治験薬に従って解析した。治験依頼者の報告基準に従って安全性データを報告した。

11.2. 試験結果

11.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の割り付けおよび内訳をそれぞれTable 11-4およびTable 11-5に示した。

治験参加者29例のうち，28例が投与A（OC単独単回投与）および投与B（OC単回投与とPF-06651600反復投与の併用）の両方を受け，1例が投与Bのみを受けた。治験参加者の平均年齢は53.2歳（範囲：43～60歳）であった。29例のうち，27例が白人，2例が黒人またはアフリカ系アメリカ人であった。平均体重は71.6 kg（範囲：54.3～96.3 kg），平均BMIは27.9 kg/m^2（範囲：22.9～34.5 kg/m^2）であった。

Table 11-4. PF-06651600 Protocol B7981035 Participant Evaluation Groups

	Single-dose OC (N=29) n (%)	Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD + Single-dose OC (N=29) n (%)
Assigned to Treatment	29 (100.0)	29 (100.0)
Treated	28 (96.6)	29 (100.0)
Not Treated	1 (3.4)	0

Source：総括報告書本文 Table 5
Abbreviations: OC = oral contraceptive; QD = once daily.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 16JAN2020 (02:04) Source Data: adsl Output File: ./nda1_cdisc/B7981035/adsl_s002_it Date of Generation: 19JAN2020 (04:38)
Table 14.1.1.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 11-5. PF-06651600 Protocol B7981035 Disposition Events Summary

Number (%) of Participants	Single-dose OC (N=28) n (%)	Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD + Single-dose OC (N=29) n (%)
Disposition Phase: End of Study		
Discontinued	4 (14.3)	5 (17.2)
Adverse Event	2 (7.1)	3 (10.3)
Withdrawal By Subject	0	0
Withdrew Consent	1 (3.6)	1 (3.4)
Conflict Schedule	1 (3.6)	1 (3.4)
Completed	24 (85.7)	24 (82.8)
Disposition Phase: Follow Up		
Discontinued	1 (3.6)	2 (6.9)
Adverse Event	0	1 (3.4)
Withdrawal By Subject	1 (3.6)	1 (3.4)
Withdrew Consent	0	0
Conflict Schedule	0	0
Completed	27 (96.4)	27 (93.1)

Source：総括報告書本文 Table 6
Abbreviations: OC = oral contraceptive; QD = once daily.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 16JAN2020 (02:04) Source Data: adds Output File: ./nda1_cdisc/B7981035/adds_s001_it Date of Generation: 19JAN2020 (04:28)
Table 14.1.1.2.1 is for Pfizer internal use.

11.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

血漿中 EE の PK

血漿中 EE の PK パラメータの記述統計量を Table 11-6 に示し，統計的に比較した結果を Table 11-7 に要約した。

EE 単回投与と PF-06651600 50 mg 反復投与を併用したときの血漿中 EE 濃度－時間プロファイルの中央値は，EE 単独単回投与時とほぼ一致していた。EE の最高血漿中濃度到達時間（time for maximum observed plasma concentration：T_{max}）の中央値は，いずれの投与でも 1.5 時間であった。見かけの終末相の消失半減期（terminal elimination half-life：$t_{½}$）の平均値は，EE 単独単回投与時が 18.41 時間，EE 単回投与と PF-06651600 反復投与の併用時が 19.52 時間であった。

EE 単独単回投与に対する EE 単回投与と PF-06651600 反復投与併用時の AUC_{inf} および最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration：C_{max}）の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 98.23%（90.63%，106.45%）および 92.26%（84.02%，101.30%）であった。AUC_{inf} および C_{max} の 90% CI は判定基準内（80%～125%）にあった。

PF-06651600 との併用にかかわらず，EE を投与したときの AUC_{inf} および C_{max} の治験参加者間変動は中程度であり，幾何変動係数（percent coefficient of variation：%CV）は EE 単独投与時でそれぞれ 32%および 31%，PF-06651600 との併用時でそれぞれ 25%および 40%であった。

Table 11-6. Descriptive Statistics Summary of Plasma Ethinyl Estradiol PK Parameters, Protocol B7981035

Parameter (Units)[a]	Single-dose OC (N=28)	Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD + Single-dose OC (N=25)
N1,N2	28, 24	25, 20
AUC_{inf} (pg.hr/mL)	739.7 (32)	736.6 (25)
AUC_{last} (pg.hr/mL)	658.0 (30)	590.8 (37)
C_{max} (pg/mL)	69.10 (31)	62.22 (40)
T_{max} (hr)	1.50 (1.00, 2.00)	1.50 (1.00, 4.00)
$t_{1/2}$ (hr)	18.41 ± 6.0090	19.52 ± 4.9322

Source: 総括報告書本文 Table 8
N=total number of participants in the treatment group in the indicated population;
N1=number of participants contributing to the summary statistics;
N2=number of participants contributing to the summary statistics for $t_{1/2}$, AUC_{inf};
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± standard deviation for $t_{1/2}$
Abbreviations: OC = oral contraceptive; QD = once daily.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 16JAN2020 (07:52) Source Data: adpp Output
File: ./nda1_cdisc/B7981035_PK/adpp_s101_m Date of Generation: 19JAN2020 (21:48)

Table 11-7. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Ethinyl Estradiol PK Parameters, Protocol B7981035

Parameter (Units)	Adjusted Geometric Means: Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD + Single-dose OC (Test)	Adjusted Geometric Means: Single-dose OC (Reference)	Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI for Ratio[a]
AUC_{inf} (pg.hr/mL)	733.3	746.6	98.23	(90.63, 106.45)
AUC_{last} (pg.hr/mL)	604.8	658	91.92	(84.40, 100.12)
C_{max} (pg/mL)	63.75	69.1	92.26	(84.02, 101.30)

Source: 総括報告書本文 Table 9
Values had been back-transformed from the log scale.
The model was a mixed effect model with sequence, period and treatment as fixed effects and participant within sequence as a random effect.
a.The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
Abbreviations: CI = confidence interval; OC = oral contraceptive; QD = once daily.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 16JAN2020 (07:52) Source Data: adpp Output
File: ./nda1_cdisc/B7981035_PK/adpp_s201_m Date of Generation: 19JAN2020 (21:50)

血漿中 LN の PK

血漿中 LN の PK パラメータの記述統計量を Table 11-8 に示し，統計的に比較した結果を Table 11-9 に要約した。

LN 単回投与と PF-06651600 反復投与の併用時では，50%を超える治験参加者で報告基準を満たさなかったため，LN の $t_{½}$および AUC_{inf} の平均値は算出しなかった。LN 単回投与と PF-06651600 反復投与を併用したとき，血漿中 LN 濃度の中央値は LN 単独単回投与時よりもわずかに低かった。LN の T_{max} 中央値はいずれの投与とも 1.5 時間であった。LN 単独単回投与時の見かけの $t_{½}$の平均値は 37.68 時間であった。AUC_{inf} は，LN を単独単回投与した 14 例および LN を PF-06651600 反復投与と併用した 5 例についてのみ推定した。

LN の 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}）および C_{max} の調整済み幾何平均値は，PF-06651600 反復投与を併用したとき，LN 単独単回投与時と比較してそれぞれ約 12%および約 20%低下した。LN 単独単回投与に対する LN 単回投与と PF-06651600 反復投与併用時の LN の AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 87.88%（82.72%，93.35%）および 80.09%（73.10%，87.75%）であった。AUC_{last} の 90% CI は判定基準内（80%～125%）にあった。

AUC_{last} および C_{max} の治験参加者間変動は中等度であり，幾何%CV は LN 単独投与時にはそれぞれ 51%および 35%，PF-06651600 との併用投与時にはそれぞれ 57%および 49%であった。

Table 11-8. Descriptive Statistics Summary of Plasma Levonorgestrel PK Parameters, Protocol B7981035

Parameter (Units)[a]	Single-dose OC (N=28)	Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD + Single-dose OC (N=25)
N1,N2	28, 14	25, 5
AUC_{inf} (pg.hr/mL)	38080 (48)	NR
AUC_{last} (pg.hr/mL)	33670 (51)	27510 (57)
C_{max} (pg/mL)	2897 (35)	2237 (49)
T_{max} (hr)	1.50 (1.00, 2.00)	1.50 (1.00, 4.00)
$t_{1/2}$ (hr)	37.68 ± 6.5132	NR

Source: 総括報告書本文 Table 10
N=total number of participants in the treatment group in the indicated population;
N1=number of participants contributing to the summary statistics;
N2=number of participants contributing to the summary statistics for $t_{1/2}$, AUC_{inf};
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± standard deviation for $t_{1/2}$
NR=Not reported, more than 50% of the participants failed to meet the reporting criteria for AUC_{inf} and $t_{1/2}$.
Abbreviations: OC = oral contraceptive; QD = once daily.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 16JAN2020 (07:52) Source Data: adpp Output
File: ./nda1_cdisc/B7981035_PK/adpp_s102_m Date of Generation: 19JAN2020 (21:49)

Table 11-9. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Levonorgestrel PK Parameters, Protocol B7981035

Parameter (Units)	Adjusted Geometric Means: Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD + Single-dose OC (Test)	Adjusted Geometric Means: Single-dose OC (Reference)	Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI for Ratio[a]
AUC_{last} (pg.hr/mL)	29580	33670	87.88	(82.72, 93.35)
C_{max} (pg/mL)	2320	2897	80.09	(73.10, 87.75)

Source: 総括報告書本文 Table 11
Values had been back-transformed from the log scale.
The model was a mixed effect model with sequence, period and treatment as fixed effects and participant within sequence as a random effect.
a.The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
Statistical summary for AUC_{inf} was not presented because more than 50% of the participants in Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD + Single-dose OC treatment group failed to meet the reporting criteria.
Abbreviations: CI = confidence interval; OC = oral contraceptive; QD = once daily.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 16JAN2020 (07:52) Source Data: adpp Output
File: ./nda1_cdisc/B7981035_PK/adpp_s202_m Date of Generation: 19JAN2020 (21:52)

11.2.3. 安全性の結果

11.2.3.1. 有害事象[a]

本治験の有害事象の要約を Table 11-10 に示した。

本治験では計 10 例で有害事象が報告された。このうち，1 例は OC 単独単回投与後に 1 件の有害事象を発現し，9 例は PF-06651600 反復投与後（PF-06651600 と OC の併用投与前）に 22 件の有害事象を発現した。PF-06651600 と OC の併用投与後に有害事象は認められなかった。PF-06651600 反復投与後の 1 件を除き，有害事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された。有害事象はいずれも軽度または中等度であった。

[a] 総括報告書 12.2.1 項より補足

Table 11-10. PF-06651600 Protocol B7981035 Treatment-Emergent Adverse Events (All-Causalities and Treatment-Related)

	Single-dose OC		Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD		Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD + Single-dose OC	
Number of Participants	All-Causalities n	Treatment-Related n	All-Causalities n	Treatment-Related n	All-Causalities n	Treatment-Related n
Participants evaluable for adverse events	28	28	29	29	25	25
Number of adverse events	1	1	22	21	0	0
Participants with adverse events	1	1	9	9	0	0
Participants with serious adverse events	0	0	0	0	0	0
Participants with severe adverse events	0	0	0	0	0	0
Participants discontinued from study due to adverse events (a)	0	0	1	0	0	0
Participants discontinued study drug due to AE and continued Study (b)	0	0	2	2	0	0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events (c)	0	0	0	0	0	0

Source：総括報告書本文 Table 12
Included all data collected since the first dose of study drug. Except for the Number of Adverse Events Participants were counted only once per treatment in each row. Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment. MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
(a) Participants who had an AE record that indicated that the AE caused the participant to be discontinued from the study period.
(b) Participants who had an AE record that indicated that action taken with PF-06651600 or OC was drug withdrawn but AE did not cause the participant to be discontinued.
(c) Participants who had an AE record that indicated that action taken with PF-06651600 or OC was dose reduced or drug interrupted.
Treatment B was divided into 2 phases:
For Sequence 1, 'Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD' was the multiple doses of PF-06651600 phase before Period 2 Day 10 in Treatment B; 'Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD + Single-dose OC' was the phase after participants took single dose OC and PF-06651600 since Period 2 Day 10 in Treatment B;
For Sequence 2, 'Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD' was the multiple doses of PF-06651600 phase only before Period 1 Day 10 in Treatment B; 'Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD + Single-dose OC' was the phase after participants took single dose OC and PF-06651600 since Period 1 Day 10 in Treatment B.
Abbreviations: AE = adverse event; OC = oral contraceptive; QD = once daily.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19JAN2020 (03:25) Source Data: adae Output File: ./nda1_cdisc/B7981035/adae_s010_it Date of Generation: 19JAN2020 (05:24)
Table 14.3.1.2.1.1 is for Pfizer internal use.

本治験で報告された個々の有害事象を Table 11-11 に示した。

OC 単独単回投与後に報告された有害事象は頭痛（1 件）であった。重症度は軽度であり，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

PF-06651600 の反復投与後（PF-06651600 と OC の併用投与前）に 22 件の有害事象が報告され，このうち 21 件は治験薬と関連ありと判断された。21 件中 19 件は軽度，2 件は中等度であった。最も多く報告された事象は背部痛（5 例）であり，いずれも軽度で，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

Table 11-11. PF-06651600 Protocol B7981035 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All-Causalities and Treatment-Related)

Number of Participants Evaluable for AEs	Single-dose OC (N=28)		Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD (N=29)		Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD + Single-dose OC (N=25)	
	All-Causalities	Treatment-Related	All-Causalities	Treatment-Related	All-Causalities	Treatment-Related
Number of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**
With any adverse event	1	1	9	9	0	0
胃腸障害	0	0	2	1	0	0
悪心	0	0	1	1	0	0
嘔吐	0	0	1	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1	1	0	0
末梢性浮腫	0	0	1	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	6	6	0	0
関節痛	0	0	1	1	0	0
背部痛	0	0	5	5	0	0
筋骨格痛	0	0	1	1	0	0
筋骨格硬直	0	0	1	1	0	0
頚部痛	0	0	3	3	0	0
神経系障害	1	1	3	3	0	0
頭痛	1	1	3	3	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	3	3	0	0
そう痒症	0	0	2	2	0	0
発疹	0	0	2	2	0	0

Table 11-11. PF-06651600 Protocol B7981035 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All-Causalities and Treatment-Related)

Number of Participants Evaluable for AEs	Single-dose OC (N=28)		Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD (N=29)		Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD + Single-dose OC (N=25)	
	All-Causalities	Treatment-Related	All-Causalities	Treatment-Related	All-Causalities	Treatment-Related
Number of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**	**n**
血管障害	0	0	1	1	0	0
潮紅	0	0	1	1	0	0

Source：総括報告書本文 Table 13
Participants were only counted once per treatment per event. Included all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
Totals for the No. of Participants at a higher level were not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may have reported two or more different adverse events within the higher level category.
Treatment B was divided into 2 phases:
For Sequence 1, 'Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD' was the multiple doses of PF-06651600 phase before Period 2 Day 10 in Treatment B; 'Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD + Single-dose OC' was the phase after participants took single dose OC and PF-06651600 since Period 2 Day 10 in Treatment B;
For Sequence 2, 'Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD' was the multiple doses of PF-06651600 phase only before Period 1 Day 10 in Treatment B; 'Multiple-dose PF-06651600 50 mg QD + Single-dose OC' was the phase after participants took single dose OC and PF-06651600 since Period 1 Day 10 in Treatment B.
Abbreviations: OC = oral contraceptive; QD = once daily.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19JAN2020 (03:25) Source Data: adae Output
File: ./nda1_cdisc/B7981035/adae_s031_it Date of Generation: 19JAN2020 (05:28)
Table 14.3.1.2.2.1 is for Pfizer internal use.

11.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

11.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

11.2.3.4. 有害事象による投与中止[a]

PF-06651600 反復投与後（PF-06651600 と OC の併用投与前）に，2 例が有害事象（1 例は発疹，もう 1 例は発疹およびそう痒症）により治験薬の投与を中止した。これらの事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

[a] 総括報告書 12.2.3.1 項より補足

なお，PF-06651600 反復投与後（PF-06651600 と OC の併用投与前）に 1 例が嘔吐により試験を中止した。本事象は緊張（nervousness）によるものであり，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

有害事象による減量または一時中止例も認められなかった。

11.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値異常，バイタルサインまたは身体所見に臨床的に重大な所見は認められなかった。

11.3. 結論

- OC 単独単回投与に対する OC 単回投与と PF-06651600 50 mg 反復投与併用時の，EE の AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%CI）はそれぞれ 98.23%（90.63%，106.45%）および 92.26%（84.02%，101.30%）であり，LN の AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90%CI）はそれぞれ 87.88%（82.72%，93.35%）および 80.09%（73.10%，87.75%）であった。これらの結果から，PF-06651600 50 mg の反復投与は OC 単回投与の PK に大きな影響を及ぼさないことが示された。

- 健康女性治験参加者に混合型 OC 単回投与と PF-06651600 を併用投与したとき，PF-06651600 は概して安全であり，忍容性も良好であった。

12. B7981054 試験（5.3.2.2.8，参考資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象にカフェイン単回投与時の薬物動態に対するリトレシチニブ（PF-06651600）の影響を評価する第 1 相，2 期，固定順序，非盲検，反復投与試験

12.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2020 年 12 月 18 日～2021 年 3 月 5 日

開発段階：第 1 相

12.1.1. 目的

本治験の主要および副次目的ならびに評価項目の一覧を Table 12-1 に示した。

Table 12-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981054

分類	目的	評価項目
主要		
PK	健康治験参加者を対象にカフェイン単回投与時の PK に対するリトレシチニブ反復投与の影響を評価する。	カフェインの AUC_{inf}（データが利用可能な場合，それ以外の場合は AUC_{last}）
副次		
安全性	カフェイン単回投与と併用したときのリトレシチニブの安全性および忍容性を評価する。	• 有害事象の発現割合 • 臨床的に重要なバイタルサインの異常の発現割合 • 臨床的に重要な臨床検査値異常の発現割合

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; PK = pharmacokinetic(s)

12.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康治験参加者を対象にカフェインの薬物動態（pharmacokinetics：PK）に対するリトレシチニブの影響を評価する第 1 相，2 期，固定順序，非盲検，反復投与試験であった。本治験には，約 12 例の健康な男性または女性を組み入れることとした。

カフェインの初回投与前 28 日以内に治験参加者のスクリーニングを実施することとした。投与期 1 と投与期 2 の間に休薬期間は設けなかった。投与スケジュールを Table 12-2 に示した。

Table 12-2. Treatment Flow Diagram, Protocol B7981054

Period	Day[a]	Treatment
1	1	Caffeine 100 mg (single dose)
	2	No treatment given
2	1-7	Ritlecitinib 200 mg QD
	8	Ritlecitinib 200 mg QD + Caffeine 100 mg (single dose)
	9	Ritlecitinib 200 mg QD
	10	No treatment given
	11	No treatment given (discharge)
Follow up	28-35[b]	Follow-up phone contact

Abbreviation: QD = once daily.

a. Day was relative to the first day of study medication dosing in each period. Day 1 of Period 2 was the same day as Day 2 of Period 1.

b. The follow-up phone call was 28-35 days after the last dose which was on Day 9 of Period 2.

12.1.3. 診断および主な組み入れ基準

同意取得時点で 18 歳以上 55 歳以下であり，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2，かつ体重が 50 kg（110 lbs）超の健康な男性または女性を本治験に組み入れることとした。

12.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

12.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 12-3 に示した。リトレシチニブ 50 mg 錠は，投与単位ごとの小分け用の容器とともに，まとめて Pfizer Clinical Research Unit（PCRU）に供給された。カフェイン 100 mg 錠は，PCRU が用意した。PCRU は，治験で使用したカフェイン錠剤の容器が，すべて同じロットのものであることを保証した。

Table 12-3. Investigational Product Description, Protocol B7981054

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06651600-15 50 mg round white to off-white tablet	N/A	19-001475	50 mg	Tablet

Abbreviation: N/A = not applicable.

12.1.4.2. 用法および用量

投与した治験薬は，リトレシチニブ 200 mg（50 mg 錠を 4 錠）およびカフェイン 100 mg（100 mg 錠を 1 錠）であった。各投与期の投与計画および投与期間を Table 12-2 に示した。

12.1.4.3. 投与期間

12.1.2 項を参照。

12.1.5. 評価項目

12.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目[a]

薬物動態

血漿中カフェイン濃度の測定のため，最低 1 mL の血漿が得られるように約 3 mL の血液検体を採取した。血液検体は，投与期 1 のカフェインの投与前および投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12，16 および 24 時間後，ならびに投与期 2 の第 8 日のリトレシチニブの投与前および投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12，16，24，36 および 48 時間後に採取した（カフェインは投与期 2 の第 8 日にリトレシチニブ投与後約 5 分以内に投与した）。

リトレシチニブおよび代謝物 PF-07034562 の血漿中濃度の測定のため，最低 1 mL の血漿が得られるように約 3 mL の血液検体を採取した。血液検体は，投与期 2 の第 6，7，8 および 9 日のリトレシチニブの投与前，ならびに第 9 日のリトレシチニブ投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12，16，24，36 および 48 時間後に採取した。

治験依頼者の標準業務手順書に従い，ターボイオンスプレーイオン化法（ポジティブイオンモード）を用いた液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（liquid chromatography tandem mass spectrometric method：LC-MS/MS）を用いて，契約検査機関でヒト血漿試料（抗凝固剤としてエチレンジアミン四酢酸二カリウムを使用）中のリトレシチニブ，PF-07034562 およびカフェインの濃度を測定した。

ノンコンパートメント解析法を用いて濃度－時間データを解析し，治験参加者ごとにカフェイン，リトレシチニブおよび代謝物である PF-07034562（可能であれば）の PK パラメータを算出した（Table 12-4）。定量下限値未満の検体は 0 として解析した。PK 解析には実際の検体採取時間を使用した。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

Table 12-4. PK Parameters Determined in Protocol B7981054

Parameter	Analyte[a]	Definition	Method of Determination
C_{max}	CAF, P, M	Maximum observed plasma concentration	Observed directly from data
C_{min}	P, M	Lowest concentration observed during the dosing interval	Observed directly from data
C_{av}	P, M	Average concentration for the dosing interval	AUC_{tau} / tau
T_{max}	CAF, P, M	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
AUC_{last}	CAF	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last})	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{inf}[b]	CAF	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$, where $C_{last}*$ is the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis, and where k_{el} is the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve.
AUC_{tau}	P, M	Area under the concentration-time profile from time zero to time tau (tau), the dosing interval, where tau = 24 hours for QD dosing.	Linear/Log trapezoidal method
$t_{½}$[b]	CAF, P, M	Terminal plasma half-life	$Log_e(2)/k_{el}$
CL/F[b]	CAF, P	Apparent oral clearance	Single dose: $Dose/AUC_{inf}$ Steady state: $Dose/AUC_{tau}$
Vz/F[b]	P	Apparent volume of distribution	CL/F × MRT
MRT[b]	P, M	Mean residence time	$[AUMC_{tau} + tau(AUC_{inf}-AUC_{tau})]/AUC_{tau}$ where $AUMC_{tau}$ is area under the first moment curve over the dosing interval tau.
PTF	P, M	Peak-Trough Fluctuation	$C_{max} - C_{min} / C_{av}$
PTS	P, M	Peak-Trough Swing	$C_{max} - C_{min} / C_{min}$

Pharmacokinetic parameter values were calculated using an internally validated software system, open non-compartmental analysis (NCA) (version 2.3.21).

a. CAF = caffeine, P= ritlecitinib (parent, PF-06651600), M = PF-07034562 (metabolite)

b. If data permitted

12.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性の評価には，有害事象，重篤な有害事象，安全性に関する臨床検査，身体的検査，バイタルサイン（血圧および脈拍数）および 12 誘導心電図が含まれた。

12.1.6. 統計解析方法

12.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

症例数を 12 例とした際の，リトレシチニブがカフェイン単回経口投与時の PK に与える様々な推定効果に対する 90%信頼区間（confidence interval：CI）の幅を Table 12-5 に示した。

これらの推定は，公表された試験から算出した，カフェインの自然対数変換した 0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time：AUC_{inf}）の個体内標準偏差の推定値 0.242 に基づいている。

Table 12-5. Estimated 90% CIs for Different Underlaying Effects, Protocol B7981054

Parameter	Estimated Effect	90% CI	CI Width
AUC_{inf}	80%	64.05% to 99.92%	35.87%
	90%	72.06% to 112.41%	40.35%
	100%	80.06% to 124.9%	44.84%
	110%	88.07% to 137.39%	49.32%
	120%	96.08% to 149.88%	53.80%
	150%	120.1% to 187.35%	67.26%
	200%	160.13% to 249.8%	89.67%
	300%	240.19% to 374.7%	134.51%

Source：総括報告書 16.1.1 項 Table 5
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration time profile from time 0 extrapolated to infinite time; CI = confidence interval.

12.1.6.2. 解析対象集団 [a]

PK 濃度解析対象集団：治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期で 1 つ以上のカフェイン，リトレシチニブまたは PF-07034562 の濃度データが得られたすべての治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期でカフェインの AUC_{inf} が算出できたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての治験参加者と定義した。治験参加者は，実際に投与を受けた治験薬に従い，解析した。

12.1.6.3. 統計解析

PK

カフェインの自然対数変換した AUC_{inf}，0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}）および最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration：C_{max}）を，投与を固定効果とし，治験参加者を変量効果とする混合効果モデルを用いて解析した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験投与–対照投与）の推定値および

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

その 90% CI を求めた。調整済み平均値の差および差の 90% CI の指数化した値を求め，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値および比の 90% CI を求めた。カフェイン単独投与を対照投与とし，カフェインとリトレシチニブの併用投与を試験投与とした。

安全性

有害事象および臨床検査値は，治験依頼者の安全性報告基準に従って報告された。バイタルサインおよび 12 誘導心電図データはデータベース化されており，必要に応じて利用可能である。

12.2. 試験結果

12.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 12-6 に示した。

計 12 例を本治験に組み入れ，治験薬を投与した。全例が治験を完了した。12 例の治験参加者のうち，8 例が男性，8 例が黒人またはアフリカ系アメリカ人であった。年齢の中央値は 36.0 歳（範囲：27～55 歳），BMI の中央値は 25.25 kg/m^2（範囲：20.7～29.4 kg/m^2）であった。

Table 12-6. Participant Evaluation and Disposition Event Summary, Protocol B7981054

Number (%) of Participants	Caffeine 100 mg (SD) (N=12) n (%)	Ritlecitinib (PF-06651600) 200 mg QD + Caffeine 100 mg (SD) (N=12) n (%)
Assigned to Treatment	12 (100)	12 (100)
Treated	12 (100)	12 (100)
Not Treated	0	0
Disposition Phase: Open Label Treatment		
Discontinued	0	0
Completed	12 (100)	12 (100)

Source: 総括報告書本文 Table 5
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 15MAR2021 (07:51) Source Data: adsl/adds Table Generation: 28APR2021 (09:43)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981054/adsl_s002_it
Table 14.1.1.3 PF-06651600 is for Pfizer internal use.

12.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

各投与期での PK パラメータを Table 12-7 に記述的に要約した。カフェイン単独投与時およびリトレシチニブ併用時のカフェインの曝露量を比較した結果を Table 12-8 に示した。

カフェイン（100 mg）をリトレシチニブ［200 mg 1 日 1 回（once daily：QD）］の反復投与と併用投与したとき，血漿中カフェイン濃度の中央値はカフェイン単独投与時よりも高かった。C_{max} 到達時間（time for C_{max}：T_{max}）の中央値（約 1.0 時間）は 2 投与間で同程度であった。カフェインの終末相の消失半減期（terminal elimination half-life：$t_{½}$）の平均値は，カフェイン単独投与時で 5.193 時間，リトレシチニブ（定常状態）との併用投与時で 12.00 時間であった。カフェ

インの経口クリアランス（apparent oral clearance：CL/F）の幾何平均値は，カフェイン単独投与時で 6.385 L/hr であり，リトレシチニブ（定常状態）との併用投与時では 2.407 L/hr に低下した。

単独投与時（対照投与）に対するリトレシチニブ（定常状態）との併用投与時（試験投与）のカフェインの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 265.14%（234.12%，300.26%）および 109.74%（103.90%，115.91%）であった。したがって，カフェインの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値は，リトレシチニブ併用下でそれぞれ約 165%および約 10%増加した。

カフェインをリトレシチニブ（定常状態）と併用投与したとき，カフェイン単独投与時と比較して，カフェインの AUC_{inf} の幾何平均値の治験参加者間変動はわずかに低かったが，C_{max} の幾何平均値の治験参加者間変動は同程度であった。AUC_{inf} および C_{max} の幾何変動係数（percent coefficient of variation：%CV）は，カフェイン単独投与時はそれぞれ 48%および 18%であり，定常状態のリトレシチニブとの併用投与時はそれぞれ 33%および 21%であった。

Table 12-7. Descriptive Summary of Plasma Caffeine PK Parameters, Protocol B7981054

Parameter (Unit)[a]	Caffeine 100 mg (SD) (N=12)	Ritlecitinib (PF-06651600) 200 mg QD + Caffeine 100 mg (SD) (N=12)
N1, N2	12, 12	12, 12
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	15660 (48)	41530 (33)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	14780 (42)	38580 (28)
CL/F (L/hr)	6.385 (48)	2.407 (33)
C_{max} (ng/mL)	2162 (18)	2372 (21)
$t_{1/2}$ (hr)	5.193 ± 2.1032	12.00 ± 3.3170
T_{max} (hr)	1.00 (1.00 - 1.50)	0.917 (0.917 - 1.92)

Source: Table 14.4.5.1.1
N = Number of participants in the treatment group.
N1 = Number of participants contributing to the summary statistics.
N2 = Number of participants where AUC_{inf} and $t_{1/2}$ were determined.
a. Geometric Mean (Geometric %CV) for all except: Median (Range) for T_{max} and arithmetic mean ± SD for $t_{1/2}$.
Caffeine 100 mg (SD): Period 1/ Day 1; Ritlecitinib (PF-06651600) 200 mg QD + Caffeine 100 mg (SD): Period 2/ Day 8.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05JUN2021 (02:21) Source Data: adpp Table Generation: 15JUN2021 (05:11)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981054_PK/adpp_s101_1_it

Table 12-8. Statistical Summary for Log Transformed Plasma Caffeine PK Parameters, Protocol B7981054

Parameter (Unit)	Adjusted Geometric Means: Ritlecitinib (PF-06651600) 200 mg QD + Caffeine 100 mg (SD) (Test)	Adjusted Geometric Means: Caffeine 100 mg (SD) (Reference)	Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI (%) for Ratio[a]
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	41530	15660	265.14	(234.12, 300.26)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	38580	14780	261.03	(232.49, 293.09)
C_{max} (ng/mL)	2372	2162	109.74	(103.90, 115.91)

Source: Table 14.4.5.2.1
Values had been back-transformed from the log scale.
The model is a mixed effect model with treatment as a fixed effect and participant as a random effect.
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
Caffeine 100 mg (SD): Period 1/ Day 1; Ritlecitinib (PF-06651600) 200 mg QD + Caffeine 100 mg (SD): Period 2/ Day 8.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 05JUN2021 (02:21) Source Data: adpp Table Generation: 16JUN2021 (22:34)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981054_PK/adpp_s201_it

12.2.3. 安全性の結果

12.2.3.1. 有害事象

有害事象の要約を投与法別に Table 12-9 に示した。

カフェイン 100 mg の単回投与後，1 例に 2 件の有害事象が認められた。リトレシチニブ 200 mg QD 投与後，2 例に 6 件の有害事象が認められた。リトレシチニブ 200 mg QD およびカフェイン 100 mg の併用投与後，2 例に 4 件の有害事象が認められた。いずれの有害事象も治験薬と関連なしと判断された。

本治験では，死亡，重篤な有害事象，および重度の有害事象，ならびに有害事象による治験中止，治験薬の投与中止，治験薬の減量および投与の一時中止は，いずれも報告されなかった。また，投薬過誤は報告されなかった。

Table 12-9. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities/ Treatment Related), Protocol B7981054

Number of Participants	Caffeine 100 mg (SD) All-Causality (n)/Treatment-Related (n)	Ritlecitinib (PF-06651600) 200 mg QD All-Causality (n)/Treatment-Related (n)	Ritlecitinib (PF-06651600) 200 mg QD + Caffeine 100 mg (SD) All-Causality (n)/Treatment-Related (n)
Participants evaluable for adverse events	12/12	12/12	12/12
Number of adverse events	2/0	6/0	4/0
Participants with adverse events	1/0	2/0	2/0
Participants with serious adverse events	0/0	0/0	0/0
Participants with severe adverse events	0/0	0/0	0/0
Participants discontinued from study due to adverse events[a]	0/0	0/0	0/0
Participants discontinued study drug due to AE and continue Study[b]	0/0	0/0	0/0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0/0	0/0	0/0

Source：総括報告書本文 Table 11
N = total number of participants in the treatment group in the indicated population; n = number of participants in each analysis category.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events participants are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
a. Participants who have an AE record that indicates that the AE caused the participant to be discontinued from the study.
b. Participants who have an AE record that indicates that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the participant to be discontinued from study.
MedDRA v23.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 15MAR2021 (21:55) Source Data: adae Table Generation: 28APR2021 (23:08)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981054/adae_s010_it
Table 14.3.1.4.1 PF-06651600 is for Pfizer internal use.

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象を Table 12-10 に示した。

全体で 12 件の有害事象（器官別大分類を問わず）が認められた。複数例で認められた有害事象はなかった。各投与法で 1 例に，胃腸障害（器官別大分類）が認められた。リトレシチニブ 200 mg QD 投与後，2 例に呼吸器，胸郭および縦隔障害（器官別大分類）が認められた。1 例に認められた呼吸器症状（基本語）は，一過性の上気道症状であった。いずれの有害事象も，治

験責任医師により，治験薬と関連なしと判断され，臨床的に重要とは判断されなかった。いずれの有害事象も軽度であった。

Table 12-10. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities/ Treatment Related), Protocol B7981054

Number of Participants Evaluable for AEs	Caffeine 100 mg (SD) (N=12)	Ritlecitinib (PF-06651600) 200 mg QD (N=12)	Ritlecitinib (PF-06651600) 200 mg QD + Caffeine 100 mg (SD) (N=12)
Number of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	All-Causality (n)/ Treatment-Related (n)	All-Causality (n)/ Treatment-Related (n)	All-Causality (n)/ Treatment-Related (n)
With Any Adverse Event	1/0	2/0	2/0
胃腸障害	1/0	1/0	1/0
腹部膨満	0/0	1/0	0/0
腹痛	0/0	1/0	0/0
便習慣変化	1/0	0/0	0/0
悪心	0/0	0/0	1/0
一般・全身障害および投与部位の状態	0/0	0/0	1/0
倦怠感	0/0	0/0	1/0
傷害、中毒および処置合併症	1/0	0/0	1/0
節足動物咬傷	0/0	0/0	1/0
処置による疼痛	1/0	0/0	0/0
神経系障害	0/0	1/0	1/0
浮動性めまい	0/0	0/0	1/0
味覚障害	0/0	1/0	0/0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0/0	2/0	0/0
息詰まり	0/0	1/0	0/0
呼吸器症状	0/0	1/0	0/0
鼻漏	0/0	1/0	0/0

Source：総括報告書本文 Table 12
N = total number of participants in the treatment group in the indicated population; n = number of participants in each analysis category.
Participants are counted only once per treatment per event. Treatment column gives study treatment at time of adverse event. Includes all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA v23.1 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 15MAR2021 (21:55) Source Data: adae Table Generation: 29APR2021 (01:21)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981054/adae_s041_it
Table 14.3.1.4.2 PF-06651600 is for Pfizer internal use.

12.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

12.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

12.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止例は認められなかった。

12.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

カフェイン 100 mg 投与後，4 例に 5 件の臨床検査値異常が認められた。最も多く報告された臨床検査値異常は，単球／白血球（%）増加［基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 1.2 倍超］であり，3 例に認められた。その他に，好中球（$10^3/mm^3$）減少［基準値下限（lower limit of normal：LLN）の 0.8 倍未満］および好酸球／白血球（%）増加（ULN の 1.2 倍超）がそれぞれ 1 例に認められた。

リトレシチニブ 200 mg QD およびカフェイン 100 mg の併用投与後，4 例に 5 件の臨床検査値異常が認められた。2 例に尿中ヘモグロビン値 1 以上（陽性）が認められた。その他に，リンパ球／白血球（%）減少（LLN の 0.8 倍未満），単球／白血球（%）増加（ULN の 1.2 倍超）および尿酸値（mg/dL）増加（ULN の 1.2 倍超）がそれぞれ 1 例に認められた。

いずれの臨床検査値異常も，臨床的に重要とは判断されず，有害事象として報告されなかった。

バイタルサイン（血圧および脈拍数）および 12 誘導心電図の異常ならびに関連する有害事象は認められなかった。

12.3. 結論

- リトレシチニブの定常状態下でカフェイン 100 mg を併用投与したとき，カフェイン単独投与時と比較してカフェインの曝露量が増加した。単独投与時（対照投与）に対するリトレシチニブ（定常状態）との併用投与時（試験投与）のカフェインの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 265.14%（234.12%，300.26%）および 109.74%（103.90%，115.91%）であった。したがって，カフェインの AUC_{inf} および C_{max} の調整済み幾何平均値は，リトレシチニブ併用下でそれぞれ約 165%および約 10%増加した。

- 健康治験参加者にカフェイン単回投与とリトレシチニブ反復投与を併用投与したとき，リトレシチニブはおおむね安全であり，忍容性も良好であった。

13. B7981069 試験（5.3.2.2.9，参考資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象にトルブタミド単回投与時の薬物動態に対するリトレシチニブ（PF-06651600）反復投与の影響を評価する第 1 相，非盲検，2 期固定順序試験

13.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2021 年 11 月 2 日～2022 年 1 月 10 日

開発段階：第 1 相

13.1.1. 目的

本治験の主要および副次目的ならびに評価項目の一覧を Table 13-1 に示した。

Table 13-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981069

分類	目的	評価項目
主要		
PK	健康治験参加者を対象にトルブタミド単回経口投与時の PK に対するリトレシチニブ反復経口投与の影響を評価する。	トルブタミドの C_{max} および AUC_{inf}（適切に推定できない場合は AUC_{last}）
副次		
安全性	トルブタミド単回経口投与と併用投与したときのリトレシチニブの安全性および忍容性を評価する。	有害事象の発現割合
その他／探索		
PK	健康治験参加者を対象にトルブタミド単回経口投与時の PK を確認する。	トルブタミドの血漿中 PK パラメータ：T_{max}，AUC_{last}，CL/F，V_z/F および $t_{½}$（データが利用可能な場合）

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity, AUC_{last} = area under the plasma concentration time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, CL/F = apparent clearance, C_{max} = maximum plasma concentration, PK = pharmacokinetic, $t_{½}$ = terminal half life, T_{max} = time for C_{max}, V_z/F = apparent volume of distribution.

13.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康治験参加者を対象にトルブタミド単回投与の薬物動態（pharmacokinetics：PK）に対するリトレシチニブ反復投与の影響を評価する第 1 相，非盲検，2 期固定順序試験であった。治験を完了した評価可能な治験参加者が 10 例以上となるように，合計約 12 例の健康男性または女性を本治験に組み入れることとした。

投与期 1 では，第 1 日にトルブタミド 500 mg 錠剤を単回経口投与し，投与後 36 時間のトルブタミドの PK を評価した。投与期 2 では，リトレシチニブ 200 mg 1 日 1 回（QD）を 10 日間経口投与した。第 10 日の朝，リトレシチニブ 200 mg 経口投与後約 5 分以内に，トルブタミド

500 mg 錠剤を単回経口投与し，トルブタミド投与前および投与後 36 時間のトルブタミドの PK パラメータを評価した。投与期 1 と投与期 2 の間に休薬期間は設けなかった。治験デザインの概要を Table 13-2 に示した。

Table 13-2. Treatment Flow Diagram, Protocol B7981069

Period	Day[a]	Treatment
1	1	Tolbutamide 500 mg (single dose)
2	1-9	Ritlecitinib 200 mg QD
	10	Ritlecitinib 200 mg QD + tolbutamide 500 mg (single dose)
	11	No treatment given
	12	No treatment given (discharge)
Follow-up	28-35 after last dose of investigational product	Follow-up phone contact

Source: 総括報告書本文 Table 2
Abbreviation: QD = once daily.
a. Day was relative to the first day of study intervention dosing (including tolbutamide and ritlecitinib) in each period.

13.1.3. 診断および主な組み入れ基準[a]

同意取得時点で年齢が 18 歳以上 65 歳以下，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2，かつ体重 50 kg（110 lb）超の男性および女性を組み入れることとした。

13.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

13.1.4.1. 治験薬およびロット番号[b]

治験薬のロット番号等の情報を Table 13-3 に示した。本治験では，1 回の投与にリトレシチニブ（PF-06651600）50 mg カプセル剤 4 カプセルおよびトルブタミド 500 mg 錠剤 1 錠を使用した。リトレシチニブ 50 mg カプセル剤は，投与単位ごとの小分け用の容器とともに，ファイザー社が Clinical Research Unit（CRU）に搬入した。トルブタミド 500 mg 錠剤は，CRU が用意した。

Table 13-3. Investigational Product Description, Protocol B7981069

Investigational Product Description	Vendor Lot No.	Pfizer Lot No.	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06651600-15 50 mg yellow/blue hypromellose capsule	DC5781	20-001221	50 mg	Capsule

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

[b] 総括報告書本文 3.4.1 項より補足

13.1.4.2. 用法および用量[a]

投与期 1 では，第 1 日の朝食後午前 8 時（±3 時間）に，約 240 mL の常温水とともにトルブタミド 500 mg（1×500 mg 錠）を単回経口投与した。

投与期 2 では，第 1 日から第 9 日まで，非絶食下でリトレシチニブ 200 mg（4×50 mg 錠）を QD 経口投与した。第 10 日の朝食後午前 8 時（±2 時間）に，リトレシチニブ 200 mg とトルブタミド 500 mg を約 240 mL（必要に応じて 340 mL まで増量可）の常温水とともに経口投与した。初めにリトレシチニブを服用後，約 5 分以内にトルブタミドを服用した。

13.1.4.3. 投与期間

13.1.2 項を参照。

13.1.5. 評価項目[b]

13.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

血漿中トルブタミド濃度の測定のため，最低 1 mL の血漿が得られるように約 3 mL の血液検体を採取した。血液検体は，各投与期のトルブタミドの投与前ならびに投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，12，16，24 および 36 時間後に採取した。

治験依頼者の標準業務手順書に従い，バリデートされた分析法を用いて，血漿中トルブタミド濃度測定のために採取した検体を分析した。

ノンコンパートメント解析法を用いて血漿中濃度－時間データを解析し，治験参加者および投与法ごとにトルブタミドの血漿中 PK パラメータを算出した（Table 13-4）。定量下限値未満の検体は 0 として解析した。PK 解析には実際の検体採取時間を使用した。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

[b] 総括報告書 16.1.1 項および本文 3.5 項より補足

Table 13-4. Pharmacokinetic Parameters Determined, Protocol B7981069

Parameter	Definition	Method of Determination
AUC_{inf} [a]	Area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$, where $C_{last}*$ is the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis.
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time zero to the time of the last quantifiable concentration (C_{last})	Linear/Log trapezoidal method
C_{max}	Maximum observed concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
$t_{½}$ [a]	Terminal half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} is the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve.
CL/F[a]	Apparent clearance	$Dose/AUC_{inf}$
V_z/F[a]	Apparent volume of distribution	$Dose / (AUC_{inf} *\cdot k_{el})$

a. If data permit

PK parameter values were calculated using an internally validated software system, oNCA (version 2.5.6).

The following supporting data from the estimation of $t_{½}$ were also reported: the terminal phase rate constant (k_{el}); the first, last, and number of time points used for the log-linear regression ($k_{el,t(lo)}$, $k_{el,t(hi)}$, and $k_{el,t(n)}$); the goodness-of-fit statistic from the regression (r^2); and the percent of the area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite time, AUC_{inf}, obtained by forward extrapolation (AUC_{extrap}%).

Unless otherwise noted, parameters marked “if data permit” were reported only where a well-characterized terminal phase was observed. A well-characterized terminal phase is defined as one with at least 3 data points, $r^2 \geq 0.9$, and $AUC_{extrap}\% \leq 20$.

13.1.5.2. 安全性の評価項目

バイタルサイン（脈拍数および血圧），12 誘導心電図，有害事象および安全性に関する臨床検査を評価した。

13.1.6. 統計解析方法[a]

13.1.6.1. 症例数の設定根拠

症例数を 12 例とし，対照投与をトルブタミド単独投与，試験投与をリトレシチニブとトルブタミドの併用投与としたときの，0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time：AUC_{inf}）の様々な推定効果［投与法間の幾何平均値の比の推定値（試験投与／対照投与）］の信頼区間（confidence interval：CI）の範囲および幅を Table 13-5 に示した。

これらの推定は，公表された試験（3 試験）から算出した，トルブタミドの自然対数変換した AUC_{inf}（$\log_e AUC_{inf}$）の治験参加者内標準偏差の推定値 0.2 を基に計算した。

[a] 総括報告書 16.1.1 項および 16.1.9 項より補足

Table 13-5. Estimated 90% CIs for Different Underlaying Effects

Parameter	**Estimated Effect** (100*Test/Reference)	90% CI LB	90% CI UB	**90% CI Width**
AUC_{inf}	70%	59.1%	82.9%	23.8%
	75%	63.3%	88.8%	25.5%
	80%	67.6%	94.7%	27.2%
	85%	71.8%	100.7%	28.9%
	90%	76.0%	106.6%	30.6%
	95%	80.2%	112.5%	32.3%
	100%	84.4%	118.4%	34.0%
	105%	88.7%	124.3%	35.7%

13.1.6.2. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団：治験薬の投与を受け，1 つ以上の投与期で血漿中濃度が 1 回以上報告されたすべての治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：治験薬の投与を受け，1 つ以上の投与期で主要な PK パラメータが 1 つ以上算出されたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての治験参加者と定義した。実際に受けた投与に従い，治験参加者のデータを解析した。

13.1.6.3. 統計解析

薬物動態

トルブタミドの曝露量に対するリトレシチニブ投与の影響の評価では，トルブタミドの AUC_{inf}［適切に推定できない場合は 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time zero to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}）］および最高血漿中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）の自然対数変換値について，投与を固定効果，治験参加者を変量効果とする混合効果モデルを用いて解析した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験投与–対照投与）の推定値およびその 90% CI を求めた。調整済み平均値の差および差の 90% CI の累乗を取り，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値を示し，比の 90% CI を求めた。

PK パラメータの算出には，実際の検体採取時間を用いた。トルブタミドの AUC_{inf}，AUC_{last} および C_{max} を投与法ごとに一覧に示し，記述的に要約した。

その他の評価項目であるトルブタミドの C_{max} 到達時間（time for C_{max}：T_{max}），AUC_{last}，経口クリアランス（apparent clearance：CL/F），見かけの分布容積（apparent volume of distribution ：V_z/F）および終末相の消失半減期（terminal half-life：$t_{½}$）についても，算出可能な場合は，投与法ごとに一覧に示し，記述的に要約した。血漿中薬物濃度を投与法および規定の検体採取時点別に一覧に示し，記述的に要約した。血漿中濃度－時間データについては，治験参加者別および要約（平均値および中央値）プロファイルを，それぞれ実際および規定の検体採取時点に対

して投与法別にプロットした。治験参加者別，平均値および中央値のプロファイルは線形スケールと対数スケールの両方で示した。

安全性

すべての安全性解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。治験参加者の安全性を評価するため，治験期間中は有害事象，心電図，血圧，脈拍数および安全性に関する臨床検査結果を継続的にレビューし，要約した。臨床的に懸念事項となりうる臨床検査値，心電図，血圧および脈拍数の異常について記述した。安全性データは表またはグラフで示し，適宜，記述的に要約した。

13.2. 試験結果

13.2.1. 治験参加者の内訳および特性[a]

治験参加者の内訳を Table 13-6 に示した。

計 12 例を本治験に組み入れた。すべての治験参加者が投与期 1 にトルブタミド単独投与を受け，そのうち 2 例が有害事象およびその他の理由により治験を中止した。投与期 2 では，10 例の治験参加者がリトレシチニブ反復投与とトルブタミド単回投与の併用を受け，治験を完了した。12 例の治験参加者のうち，大部分（75%）は男性であり，過半数（58.3%）が白人であった。年齢の中央値は 37.0 歳（範囲：23～57 歳），BMI の中央値は 24.8 kg/m^2（範囲：21.8～28.2 kg/m^2）であった。

Table 13-6. Participant Evaluation Groups and Disposition Events Summary - All Participants, Protocol B7981069

Number (%) of Participants	Tolbutamide (N=12) n (%)	Ritlecitinib + Tolbutamide (N=12) n (%)
Assigned to Treatment	12 (100.0)	12 (100.0)
Treated	12 (100.0)	10 (83.3)
Not Treated	0	2 (16.7)
Disposition phase: open label treatment		
Discontinued	2 (16.7)	0
Reason for discontinuation		
Adverse event	1 (8.3)	0
Other	1 (8.3)	0
Completed	10 (83.3)	10 (83.3)

Source: 総括報告書本文 Table 5
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20JAN2022 (05:45) Source Data: adsl Table Generation: 20JAN2022 (21:24)
Output File: ./nda1 cdisc/B7981069/adsl s002 m
Table 14.1.1.4 is for Pfizer internal use.

[a] 総括報告書本文 4.1 項および 4.4 項より補足

13.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

トルブタミドの血漿中薬物動態

各投与法によるトルブタミドの PK パラメータの要約統計量を Table 13-7 に示した。トルブタミド単独投与時およびリトレシチニブ併用投与時のトルブタミドの主要な PK パラメータを比較した結果を Table 13-8 に示した。

トルブタミド単独投与時とリトレシチニブとの併用投与時の血漿中トルブタミド濃度の中央値および PK パラメータ（AUC_{inf}および C_{max}）は，おおむね同程度であった。T_{max} の中央値は，トルブタミド単独投与時には 5 時間，リトレシチニブとの併用投与時には 4.53 時間であった。トルブタミドの $t_{½}$は，リトレシチニブ併用の有無に関わらずおおむね同程度であった。AUC_{inf}および C_{max} の幾何変動係数（percent coefficient of variation：%CV）は小さく，トルブタミド単独投与時ではそれぞれ 20%および 15%，リトレシチニブとの併用投与時はそれぞれ 30%および 17%であった。

トルブタミド単独投与時に対するリトレシチニブとの併用投与時のトルブタミドの AUC_{inf}, AUC_{last}および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 99.05%（92.01%, 106.62%），98.26%（92.77%，104.08%）および 103.01%（96.66%，109.77%）であった。

Table 13-7. Descriptive Summary of Plasma Tolbutamide PK Parameters - PK Parameter Analysis Set, Protocol B7981069

Parameter, unit[a]	Tolbutamide (N=12)	Ritlecitinib + Tolbutamide (N=10)
N1,N2	12, 11	10, 9
AUC_{inf}, ng.hr/mL	608600 (20)	586500 (30)
AUC_{last}, ng.hr/mL	591000 (21)	571900 (27)
C_{max}, ng/mL	44240 (15)	45740 (17)
CL/F, L/hr	0.8213 (20)	0.8526 (30)
V_z/F, L	9.335 (17)	9.520 (17)
$t_{½}$, hr	8.103 ± 2.1267	8.073 ± 2.5827
T_{max}, hr	5.00 (4.00-8.00)	4.53 (3.00-8.00)

Source: 総括報告書本文 Table 10
N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population.
N1 = number of participants contributing to the summary statistics.
N2 = number of participants contributing to the summary statistics for $t_{½}$, AUC_{inf}, CL/F and V_z/F.
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except: median (range) for T_{max} and arithmetic mean ± standard deviation for $t_{½}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 14MAR2022 (23:54) Source Data: adpp Table Generation: 15MAR2022 (22:33)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981069_PK/adpp_s101_m
Table 14.4.5.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 13-8. Statistical Summary of Log Transformed Plasma Tolbutamide PK Parameters (AUC_{inf}, AUC_{last} and C_{max}) – PK Parameter Analysis Set, Protocol B7981069

Parameter, Unit	Comparison (Test vs. Reference)	Adjusted Geometric Means		Ratio (%) (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI (%) for Ratio[a]
		Ritlecitinib + Tolbutamide (Test)	Tolbutamide (Reference)		
AUC_{inf}, ng.hr/mL	Ritlecitinib + Tolbutamide vs. Tolbutamide	602900	608600	99.05	(92.01, 106.62)
AUC_{last}, ng.hr/mL	Ritlecitinib + Tolbutamide vs. Tolbutamide	580700	591000	98.26	(92.77, 104.08)
C_{max}, ng/mL	Ritlecitinib + Tolbutamide vs. Tolbutamide	45570	44240	103.01	(96.66, 109.77)

Source: 総括報告書本文 Table 11
Values have been back-transformed from the log scale.
The model was a mixed effect model with treatment as a fixed effect and participant as a random effect.
a. The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 14MAR2022 (23:54) Source Data: adpp Table Generation: 16MAR2022 (03:37)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981069_PK/adpp_s201_m
Table 14.4.5.2.1 is for Pfizer internal use.

13.2.3. 安全性の結果[a]

13.2.3.1. 有害事象

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の要約を，それぞれ Table 13-9 に示した。

本治験では，死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象および治験薬の投薬過誤は，いずれの治験参加者でも認められなかった。1 例の治験参加者が，有害事象により治験を中止した。有害事象の重症度はいずれも軽度であった。

[a] 総括報告書本文 5.1.1 項より補足

Table 13-9. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities and Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7981069

Number (%) of Participants	Tolbutamide All-Causality/Treatment-Related n (%)/n (%)	Ritlecitinib All-Causality/Treatment-Related n (%)/n (%)	Ritlecitinib + Tolbutamide All-Causality/Treatment-Related n (%)/n (%)
Participants evaluable for adverse events	12/12	10/10	10/10
Number of adverse events	1/0	2/0	2/1
Participants with adverse events	1 (8.3)/0	2 (20.0)/0	2 (20.0)/1 (10.0)
Participants with medication error events	0/0	0/0	0/0
Participants with serious adverse events	0/0	0/0	0/0
Participants with severe adverse events	0/0	0/0	0/0
Participants discontinued from study due to adverse events[a]	1 (8.3)/0	0/0	0/0
Participants discontinued study drug due to AE and continue study[b]	0/0	0/0	0/0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	1 (8.3)/0	0/0	0/0

Source: 総括報告書本文 Table 7
Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events participants were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
a. Participants who have an AE record that indicates that the AE caused the participant to be discontinued from the study.
b. Participants who have an AE record that indicates that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the participant to be discontinued from study.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20JAN2022 (05:45) Source Data: adae Table Generation: 20JAN2022 (21:24) Output File: ./nda1_cdisc/B7981069/adae_s010_m
Table 14.3.1.4.1 is for Pfizer internal use.

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象を，器官別大分類および基本語別にそれぞれ Table 13-10 に示した。

2 つの投与期中に，治験薬との因果関係を問わない有害事象として COVID-19，疼痛，爪の障害および低血糖が認められた。治験薬と因果関連ありと判断された有害事象は，投与期 2 の第 10 日（トルブタミドとリトレシチニブの併用投与時）に 1 例に認められた低血糖のみであった。本事象は軽度であり，りんごジュースおよびオレンジジュースの摂取により発現日に回復した。本有害事象は，トルブタミド投与に関連すると判断された。本有害事象発現に伴う治験薬の投与量減量または投与中止は認められなかった。

Table 13-10. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities and Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7981069

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Tolbutamide (N=12) All-Causality/Treatment-Related n (%)/n (%)	Ritlecitinib (N=10) All-Causality/Treatment-Related n (%)/n (%)	Ritlecitinib + Tolbutamide (N=10) All-Causality/Treatment-Related n (%)/n (%)
With any adverse event	1 (8.3)/0	2 (20.0)/0	2 (20.0)/1 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0/0	1 (10.0)/0	0/0
疼痛	0/0	1 (10.0)/0	0/0
感染症および寄生虫症	1 (8.3)/0	0/0	1 (10.0)/0
COVID-19	1 (8.3)/0	0/0	1 (10.0)/0
代謝および栄養障害	0/0	0/0	1 (10.0)/1 (10.0)
低血糖	0/0	0/0	1 (10.0)/1 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	0/0	1 (10.0)/0	0/0
爪の障害	0/0	1 (10.0)/0	0/0

Source: 総括報告書本文 Table 8
Participants are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied. MedDRA/J (v24.1) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20JAN2022 (05:45) Source Data: adae Table Generation: 20JAN2022 (22:53) Output File: ./nda1_cdisc/B7981069/adae_s031_m
Table 14.3.1.4.2 is for Pfizer internal use.

13.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

13.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

13.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では，1 例の治験参加者が，投与期 2 第 1 日のリトレシチニブ投与前に COVID-19 を発現し，治験を中止した。本有害事象は軽度であり，治験薬と因果関係なしと判断された。また，投与期 1 の別の 1 例が，有害事象以外の理由（COVID-19 への濃厚接触）により治験を中止した。治験薬と関連のある有害事象による治験中止，治験薬の投与量減量および投与中止はいずれもなかった。

13.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床検査値異常が認められた治験参加者数は，いずれの投与期でもおおむね同程度であった。いずれの臨床検査値異常も，臨床的に重要とは判断されなかった。いずれの治験参加者にも，臨床的に重要なバイタルサイン値，心電図およびその他の所見の変化は認められなかった。

13.3. 結論

<u>薬物動態</u>

- トルブタミド単独投与時に対するリトレシチニブとの併用投与時のトルブタミドの AUC_{inf}, AUC_{last} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 99.05%（92.01%，106.62%），98.26%（92.77%，104.08%）および 103.01%（96.66%，109.77%）であった。
- これら主要な PK パラメータの 90% CI は，いずれも 80%～125%の範囲内であり，トルブタミドの PK へのリトレシチニブ反復投与による影響は認められなかった。

<u>安全性</u>

- リトレシチニブの反復投与は，トルブタミド単回投与との併用時もおおむね安全であり，忍容性は良好であった。

14. B7921028 試験（5.3.2.2.10，参考資料）

治験の標題：健康成人治験参加者を対象に PF-06650833 と PF-06651600 の定常状態での薬物相互作用を評価する第 1 相，非盲検，固定順序試験

14.1. 試験概要[a]

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2019 年 2 月 7 日～2019 年 4 月 29 日

開発段階：第 1 相

14.1.1. 目的

本治験の主要および副次目的ならびに評価項目の一覧を Table 14-1 に示した。

Table 14-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7921028

分類	目的	評価項目
主要		
PK	健康成人治験参加者を対象に，PF-06650833 反復経口投与時の PK に対する PF-06651600 反復経口投与の影響を評価する。	PF-06650833 の血漿中曝露量パラメータ（投与期 1 の第 5 日および投与期 2 の第 12 日）： • C_{max}，AUC_{tau}［1 日 1 回投与の場合，tau = 24 時間］
	健康成人治験参加者を対象に，PF-06651600 反復経口投与時の PK に対する PF-06650833 反復経口投与の影響を評価する。	PF-06651600 の血漿中曝露量パラメータ（投与期 2 の第 7 日および投与期 2 の第 12 日）： • C_{max}，AUC_{tau}
副次		
安全性	健康成人治験参加者に PF-06650833 および PF-06651600 を反復経口併用投与したとき，およびそれぞれを単独投与したときの安全性および忍容性を評価する。	有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図

Abbreviations: AUC_{tau} = area under the concentration-time profile from time zero to time tau, the dosing interval, C_{max} = maximum observed plasma concentration, PK = pharmacokinetics

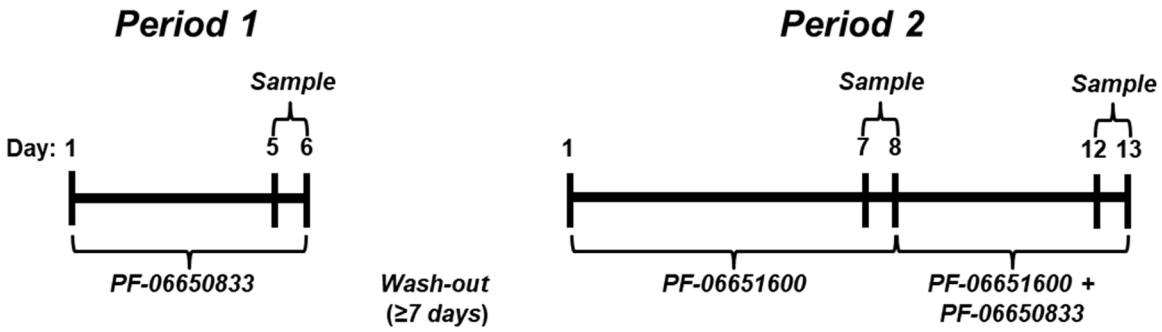
14.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康成人治験参加者を対象に PF-06650833 と PF-06651600 の薬物相互作用（drug-drug interaction：DDI）を評価する第 1 相，非盲検，固定順序試験であった。2 つの投与期の間に 7 日間の休薬期間を設けた。投与期 1 では，PF-06650833 400 mg 1 日 1 回（once daily：QD）を 5 日間投与した。投与期 2 では，PF-06651600 100 mg を 7 日間 QD 投与後，PF-06650833

[a] 総括報告書 16.1.4.1 項より補足

400 mg および PF-06651600 100 mg を 5 日間 QD 併用投与した。治験デザインの概要を Figure 14-1 に示した。

Figure 14-1. Overall Study Design, Protocol B7921028



14.1.3. 診断および主な組み入れ基準

年齢が 18 歳以上 55 歳以下，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2，かつ体重 50 kg（110 lb）超で，病歴，身体的検査，12 誘導心電図および臨床検査などの医学的評価により健康であることが確認された男性および女性を組み入れることとした。

14.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

14.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 14-2 に示した。PF-06651600 は 50 mg 錠として，PF-06650833 は 200 mg 錠として，ファイザー社から Pfizer Clinical Research Unit（PCRU）にそれぞれ供給された。

Table 14-2. Investigational Product Description, Protocol B7921028

Investigational Product Description	Vendor Lot No.	Pfizer Lot No.	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06650833 200 mg Oval White to Off-White Film Coated CR Tablet (Jet Milled)	GR-SDM	17-002919	200 mg	TABLET
PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	SW-SDM	17-001171	50 mg	TABLET

14.1.4.2. 用法および用量[a]

投与期 1 では，PF-06650833 400 mg（2×200 mg 錠）を第 1 日から第 5 日まで QD 投与した。投与期 2 では，PF-06651600 100 mg（2×50 mg 錠）を第 1 日から第 12 日まで QD 投与し，

[a] 総括報告書 9.4.1 項より補足

PF-06650833 400 mg を第 8 日から第 12 日まで QD 投与した。錠剤は空腹時に投与し，噛まずに飲み込むこととした。

14.1.4.3. 投与期間

14.1.2 項を参照。

14.1.5. 評価項目

14.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目[a]

PF-06650833 または PF-06651600 濃度測定用の血漿検体約 1 mL を得るために，適切にラベルを貼付したエチレンジアミン四酢酸二カリウム入り採血管に 3 mL 採血した。PF-06650833 および PF-06651600 の両方を測定する時点では，それぞれ約 3 mL の血液検体を採取した。

ノンコンパートメント解析法を用いて濃度－時間データを解析し，治験参加者および投与法ごとに PF-06650833 とその主要代謝物（PF-06787899 と PF-06787900）および PF-06651600 の PK パラメータを算出した（Table 14-3）。定量下限値未満の検体は 0 として解析した。PK 解析には実際の検体採取時間を使用した。

Table 14-3. Pharmacokinetic Parameters Determined in Study B7921028

Parameter	Definition	Method of Determination
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
AUC_{tau}	Area under the concentration-time profile from time zero to time tau, the dosing interval, where tau = 24 hours for QD dosing.	Linear/Log trapezoidal method
C_{min}	Lowest concentration observed during the dosing interval	Observed directly from data
PTR	Peak-Trough Ratio	C_{max}/C_{min}
CL/F	Apparent oral clearance	$Dose/AUC_{tau}$
$MRAUC_{tau}$	Ratio of metabolite to parent for AUC_{tau}	$(AUC_{tau}/MW[Metabolite])^a/(AUC_{tau}/MW[Parent])^b$
MRC_{max}	Ratio of metabolite to parent for C_{max}	$(C_{max}/MW[Metabolite])^a/(C_{max}/MW[Parent])^b$

Source: 総括報告書本文 Table 3
PK parameter values were calculated using eNCA version 2.2.4.
a. Metabolite data corrected for molecular weights (MW) (ng to nmol). The MW of both metabolites PF-06787899 and PF-06787900 is 377.4 g/mol.
b. Parent data corrected for MW (ng to nmol). The MW of PF-06650833 is 361.4 g/mol.

14.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性の評価には，バイタルサイン（脈拍数および血圧），12 誘導心電図，有害事象および安全性に関する臨床検査が含まれた。

[a] 総括報告書 9.5.3.3 項より補足

14.1.6. 統計解析方法

14.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

少なくとも 12 例が治験を完了するように，約 15 例を組み入れ，治験薬を投与することとした。12 例の治験を完了する症例数により，併用投与後の PF-06650833 および PF-06651600 の投与間隔 tau の血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time profile from time zero to time tau, the dosing interval：AUC_{tau}）および最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration：C_{max}）の臨床的に意味のある変化（2 倍）を検出するのに十分な精度が得られる。Table 14-4 および Table 14-5 に様々な推定効果［投与法間の幾何平均値の比の推定値（試験投与／対照投与）］に対する信頼区間（confidence interval：CI）の範囲および幅を示した。

Table 14-4. Confidence Intervals Regarding the Effect of PF-06651600 on PK of PF-06650833

Parameter	Estimated Effect (Test/Reference)[a]	90% CI	CI Width
AUC_{tau} (PF-06650833)	0.2	0.14, 0.29	0.15
	0.5	0.34, 0.72	0.38
	0.8	0.55, 1.16	0.61
	1	0.69, 1.45	0.76
	1.5	1.03, 2.17	1.14
	2	1.38, 2.9	1.52
	2.5	1.72, 3.62	1.9
	3	2.07, 4.35	2.28
	5	3.45, 7.25	3.8
C_{max} (PF-06650833)	0.2	0.14, 0.29	0.15
	0.5	0.34, 0.72	0.38
	0.8	0.55, 1.16	0.61
	1	0.69, 1.45	0.76
	1.5	1.03, 2.17	1.14
	2	1.38, 2.9	1.52
	2.5	1.72, 3.62	1.9
	3	2.07, 4.35	2.28
	5	3.45, 7.25	3.8

a. PF-06650833 alone (Period 1 Day 5 PK) as the Reference treatment and co-administration of PF-06650833 with PF-06651600 (Period 2 Day 12 PK) as the Test treatment.

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

Table 14-5. Confidence Intervals Regarding the Effect of PF-06650833 on PK of PF-06651600

Parameter	Estimated Effect (Test/Reference)[a]	90% CI	CI Width
AUC_{tau} (PF-06651600)	0.2	0.19, 0.21	0.02
	0.5	0.48, 0.52	0.04
	0.8	0.76, 0.84	0.08
	1	0.95, 1.05	0.1
	1.5	1.42, 1.58	0.16
	2	1.9, 2.1	0.2
	2.5	2.38, 2.62	0.24
	3	2.85, 3.15	0.3
	5	4.75, 5.25	0.5
C_{max} (PF-06651600)	0.2	0.15, 0.27	0.12
	0.5	0.37, 0.67	0.3
	0.8	0.59, 1.07	0.48
	1	0.74, 1.34	0.6
	1.5	1.11, 2.01	0.9
	2	1.48, 2.68	1.2
	2.5	1.85, 3.35	1.5
	3	2.22, 4.02	1.8
	5	3.7, 6.7	3

a. PF-06651600 alone (Period 2 Day 7 PK) as the Reference treatment and co-administration of PF-06651600 with PF-06650833 (Period 2 Day 12 PK) as the Test treatment.

上記の算出（Table 14-4 および Table 14-5）は，従来の算出で許容限界のデフォルト値（80%）が選択されていることを前提としている。算出のための治験参加者内変動の推定値は，PF-06650833 は B7921011 試験のデータ解析から，PF-06651600 は B7981003 試験のデータ解析から得た。両試験から，空腹時および食後の血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time profile：AUC）および C_{max} を評価した。PF-06650833 の log (AUC)および log (C_{max})の対応する治験参加者内標準偏差はそれぞれ約 0.44 および約 0.44 であったが，PF-06651600 の log (AUC)および log (C_{max})の対応する治験参加者内標準偏差はそれぞれ約 0.06 および約 0.35 であった。これらのデータは，本治験（反復投与，DDI 試験）とは異なる設定（単回投与，相対的バイオアベイラビリティ試験）で得られたものであり，同一の変動の推定値が適用されると仮定している。

14.1.6.2. 解析対象集団[a]

PK 濃度解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，1 つ以上の投与期で血漿中濃度が 1 回以上報告されたすべての治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を受け，1 つ以上の投与期で主要な PK パラメータが 1 つ以上算出されたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての治験参加者と定義した。

[a] 総括報告書 16.1.9 項より補足

14.1.6.3. 統計解析

薬物動態

AUC_{tau} および C_{max} について，各治験参加者のパラメータを投与法ごとにプロットした。血漿中濃度を規定の PK 検体採取時間および投与法ごとに一覧表にし，記述的に要約した。個々の治験参加者の血漿中濃度－時間データおよび血漿中濃度－時間データの中央値のプロファイルは，それぞれ実際の検体採取時間および規定の検体採取時間を用いて投与法別にプロットした。中央値のプロファイルは線形スケールと対数スケールの両方で要約した。

PF-06650833 の曝露量に対する PF-06651600 の影響および PF-06651600 の曝露量に対する PF-06650833 の影響の評価では，PF-06650833 および PF-06651600 の AUC_{tau} および C_{max} の自然対数変換値について，投与法を固定効果，治験参加者を変量効果とする混合効果モデルを用いて解析した。このモデルから，調整済み平均値の差（試験投与–対照投与）の推定値およびその 90% CI を算出した。調整済み平均値の差および差の 90% CI を指数変換し，調整済み幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の推定値および比の 90% CI を算出した。

安全性

すべての安全性解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。有害事象，心電図，血圧，脈拍数および安全性に関する臨床検査は，治験参加者の安全性を評価するため，試験中，継続的にレビューし，要約した。臨床的に懸念事項となりうる臨床検査値，心電図，血圧および脈拍数の異常について記述した。安全性データは表またはグラフで示し，適宜，記述的に要約した。

14.2. 試験結果

14.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 14-6 および Table 14-7 に示した。この固定順序試験では，計 15 例の治験参加者が割り付けられ，治験薬の投与を受けた。すべての治験参加者が治験を完了した。15 例の治験参加者の大部分は白人男性であった。年齢の平均値は 33.2 歳（範囲：24～50 歳）であった。

Table 14-6. Subject Evaluation Groups, Protocol B7921028

	All Subjects (N=15) n (%)
Assigned to Treatment	15 (100.0)
Treated	15 (100.0)
Not Treated	0

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20MAY2019 (03:07) Source Data: Table 16.2.1.1.2 Output File: ./nda1_cdisc/B7921028/adsl_s002 Date of Generation: 21MAY2019 (02:43)
Table 14.1.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 14-7. Disposition Events Summary, Protocol B7921028

Number (%) of Subjects	All Subjects (N=15) n (%)
Disposition Phase: Open Label Treatment	
Discontinued	0
Completed	15 (100.0)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20MAY2019 (03:09) Source Data: Table 16.2.1.2 Output File: ./nda1_cdisc/B7921028/adds_s001 Date of Generation: 21MAY2019 (02:37)
Table 14.1.1.2 is for Pfizer internal use.

14.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

PF-06650833 の血漿中薬物動態

各投与法の PF-06650833 の PK パラメータを Table 14-8 に統計的に要約した。

PF-06650833 の AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値は，PF-06650833 単独投与時と比較して PF-06650833 と PF-06651600 の併用時で大きかった。

PF-06650833 400 mg 徐放錠（modified release：MR）QD 単独投与時（対照投与）に対する，PF-06650833 400 mg MR QD と PF-06651600 100 mg 速放錠（immediate release：IR）QD の併用反復投与時（試験投与）の PF-06650833 の AUC_{tau} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 179.15%（143.59%，223.52%）および 291.88%（206.10%，413.37%）であった。

Table 14-8. Statistical Summary of Plasma PF-06650833 PK Parameters (AUCtau and Cmax), Protocol B7921028

Parameter (Unit)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI (%)for Ratio[a]
	PF-06650833 400 mg QD + PF-06651600 100 mg QD (Test)	PF-06650833 400 mg QD (Reference)		
AUC_{tau} (ng.hr/mL)	1161	648.1	179.15	(143.59, 223.52)
C_{max} (ng/mL)	167.6	57.43	291.88	(206.10, 413.37)

Source: Table 14.4.3.3.1
Values had been back-transformed from the log scale.
The model was a mixed effect model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.
a.The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03JUN2019 (04:42) Source Data: Table 16.2.5.5.1 Output File: ./nda1_cdisc/B7921028_PK/adpp_s201_m Date of Generation: 05JUN2019 (05:54)

PF-06651600 の血漿中薬物動態

各投与法の PF-06651600 の PK パラメータを Table 14-9 に統計的に要約した。

PF-06651600 の AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値は，PF-06650833 反復投与の非併用時および併用時で同様であった。

PF-06651600 100 mg IR QD 単独投与時（対照投与）に対する，PF-06651600 100 mg IR QD と PF-066550833 400 mg MR QD の併用反復投与時（試験投与）の PF-06651600 の AUC_{tau} および C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 98.18%（94.24%，102.28%）および 98.94%（91.22%，107.32%）であった。90% CI は生物学的同等性の判定基準内（80%～125%）であり，DDI は認められなかった。

Table 14-9. Statistical Summary of Plasma PF-06651600 PK Parameters (AUCtau and Cmax), Protocol B7921028

Parameter (Unit)	Adjusted Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Adjusted Geometric Means[a]	90% CI (%)for Ratio[a]
	PF-06650833 400 mg QD + PF-06651600 100 mg QD (Test)	PF-06651600 100 mg QD (Reference)		
AUC_{tau} (ng.hr/mL)	1478	1505	98.18	(94.24, 102.28)
C_{max} (ng/mL)	645.4	652.3	98.94	(91.22, 107.32)

Source: Table 14.4.3.3.2
Values had been back-transformed from the log scale.
The model was a mixed effect model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.
a.The ratios (and 90% CIs) were expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03JUN2019 (04:42) Source Data: Table 16.2.5.5.4 Output File: ./nda1_cdisc/B7921028_PK/adpp_s201_m1 Date of Generation: 05JUN2019 (05:55)

14.2.3. 安全性の結果

14.2.3.1. 有害事象[a]

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の要約を，それぞれ Table 14-10 および Table 14-11 に示した。各治験参加者は，各投与群で 1 回のみカウントされた。本治験では，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による治験中止，ならびに治験薬の減量および投与の一時中止のいずれも報告されなかった。

PF-06650833 400 mg QD 単独投与時に，5 例（33.3%）に 5 件の有害事象が認められた。このうち 2 例（13.3%）に認められた 2 件の有害事象は治験薬と関連ありと判断された。PF-06651600 100 mg QD の単独投与時に，8 例（53.3%）に 14 件の有害事象が認められた。このうち 4 例（26.7%）に認められた 4 件の有害事象は治験薬と関連ありと判断された。PF-06650833 400 mg QD と PF-06651600 100 mg QD 併用時に，4 例（26.7%）に 11 件の有害事象が認められた。このうち 1 件は治験薬と関連ありと判断された。上記の有害事象はいずれも軽度であった。

[a] 総括報告書本文 12.2.2 項より補足

Table 14-10. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities), Protocol B7921028

Number (%) of Subjects	PF-06650833 400 mg QD n (%)	PF-06651600 100 mg QD n (%)	PF-06650833 400 mg QD + PF-06651600 100 mg QD n (%)
Subjects evaluable for adverse events	15	15	15
Number of adverse events	5	14	11
Subjects with adverse events	5 (33.3)	8 (53.3)	4 (26.7)
Subjects with serious adverse events	0	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events subjects were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
(a) Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study
(b) Subjects who had an AE record that indicated that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Subject to be discontinued from Study
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20MAY2019 (03:12) Source Data: Table 16.2.7 Output
File: ./nda1_cdisc/B7921028/adae_s010 Date of Generation: 30MAY2019 (01:44)
Table 14.3.1.2.1 is for Pfizer internal use.

Table 14-11. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related), Protocol B7921028

Number (%) of Subjects	PF-06650833 400 mg QD n (%)	PF-06651600 100 mg QD n (%)	PF-06650833 400 mg QD + PF-06651600 100 mg QD n (%)
Subjects evaluable for adverse events	15	15	15
Number of adverse events	2	4	1
Subjects with adverse events	2 (13.3)	4 (26.7)	1 (6.7)
Subjects with serious adverse events	0	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events (a)	0	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events subjects were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
(a) Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study
(b) Subjects who had an AE record that indicated that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Subject to be discontinued from Study
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20MAY2019 (03:12) Source Data: Table 16.2.7 Output
File: ./nda1_cdisc/B7921028/adae_s011 Date of Generation: 30MAY2019 (01:55)
Table 14.3.1.3.1 is for Pfizer internal use.

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象を，器官別大分類および基本語別にそれぞれ Table 14-12 および Table 14-13 に示した。

最も多く報告された治験薬との因果関係を問わない有害事象（器官別大分類）は，PF-06651600 100 mg QD 単独投与時に 4 例（26.7%）に認められた神経系障害であった。最も多く報告された有害事象（基本語）は，PF-6651600 100 g QD 単独投与時に 3 例（20%）に認められた傾眠であった。認められた有害事象はいずれも軽度であった。

治験薬と関連がある有害事象は，2 例に認められた悪心（PF-06651600 100 mg QD 単独投与時）を除き，それぞれ各 1 例に認められた。

Table 14-12. Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7921028

Number of Subjects Evaluable for AEs	PF-06650833 400 mg QD (N=15)				PF-06651600 100 mg QD (N=15)				PF-06650833 400 mg QD + PF-06651600 100 mg QD (N=15)			
Severity(a) Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Mild n (%)	Mod. n (%)	Sev. n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Mod. n (%)	Sev. n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Mod. n (%)	Sev. n (%)	Total n (%)
With Any Adverse Event	5 (33.3)	0	0	5 (33.3)	8 (53.3)	0	0	8 (53.3)	4 (26.7)	0	0	4 (26.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	3 (20.0)	0	0	3 (20.0)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
便秘	0	0	0	0	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
悪心	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
倦怠感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)	0	0	0	0
咽頭炎	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)
背部痛	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)
頚部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
神経系障害	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)	4 (26.7)	0	0	4 (26.7)	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)
浮動性めまい	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)
片頭痛	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0
傾眠	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	3 (20.0)	0	0	3 (20.0)	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)	0	0	0	0

Table 14-12. Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7921028

Number of Subjects Evaluable for AEs	PF-06650833 400 mg QD (N=15)				PF-06651600 100 mg QD (N=15)				PF-06650833 400 mg QD + PF-06651600 100 mg QD (N=15)			
Severity(a) Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Mild n (%)	Mod. n (%)	Sev. n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Mod. n (%)	Sev. n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Mod. n (%)	Sev. n (%)	Total n (%)
異常な夢	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0
Total preferred term events	5	0	0	5	14	0	0	14	11	0	0	11

Source: 総括報告書本文 Table 16

Subjects were counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities had been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded.

In this case, the reported severity was summarized. Missing baseline severities were imputed as mild. Maximum Severity at any dictionary level was calculated after the report subset criteria was applied

Included all data collected since the first dose of study drug.

MedDRA v22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.

(a) If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence was counted.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20MAY2019 (03:12) Source Data: Table 16.2.7 Output File: ./nda1_cdisc/B7921028/adae_s041 Date of Generation: 29MAY2019 (04:51)

Table 14.3.1.2.2 is for Pfizer internal use.

Table 14-13. Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related), Protocol B7921028

Number of Subjects Evaluable for AEs	PF-06650833 400 mg QD (N=15)				PF-06651600 100 mg QD (N=15)				PF-06650833 400 mg QD + PF-06651600 100 mg QD (N=15)			
Severity(a) Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Mild n (%)	Mod. n (%)	Sev. n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Mod. n (%)	Sev. n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Mod. n (%)	Sev. n (%)	Total n (%)
With Any Adverse Event	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)	4 (26.7)	0	0	4 (26.7)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
悪心	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)	0	0	0	0
神経系障害	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0
異常な夢	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	0	0	0	0
Total preferred term events	2	0	0	2	4	0	0	4	1	0	0	1

Source: 総括報告書本文 Table 17

Subjects were counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities had been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded.

In this case, the reported severity was summarized. Missing baseline severities were imputed as mild. Maximum Severity at any dictionary level was calculated after the report subset criteria was applied

Included all data collected since the first dose of study drug.

MedDRA v22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.

(a) If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence was counted.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20MAY2019 (03:12) Source Data: Table 16.2.7 Output File: ./nda1_cdisc/B7921028/adae_s043 Date of Generation: 30MAY2019 (01:56)

Table 14.3.1.3.2 is for Pfizer internal use.

14.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

14.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

14.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止例は認められなかった。

14.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査[a]

いずれの臨床検査値異常も，臨床的に重要とは判断されなかった。

PF-06650833 および PF-06651600 の併用投与では，脈拍数のわずかな増加が認められたが，臨床的に重要とは判断されなかった。いずれのバイタルサインの変化も治験責任医師により有害事象として報告されなかった。

PF-06650833 400 mg QD と PF-06651600 100 mg QD の併用投与後（第 12 日，投与後 24 時間）の平均心拍数にベースラインからのわずかな増加が認められ，変化量および変化率はそれぞれ 6 BPM および 11%であった。PF-06650833 および PF-06651600 の単独投与では，このような増加は認められなかった。いずれの心電図所見も臨床的に重要とは判断されず，有害事象として報告されなかった。

14.3. 結論

- PF-06650833 400 mg MR QD と PF-06651600 100 mg IR QD 併用時の PF-06650833 の AUCtau および Cmax は，PF-06650833 400 mg MR QD 単独投与時と比較して，それぞれ約 79%および約 192%増加した。
- PF-06651600 の AUC_{tau} と C_{max} の調整済み幾何平均値の比の 90% CI は生物学的同等性判定基準内（80%～125%）であり，PF-06650833 の併用で DDI は認められないことが示された。
- PF-06650833 400 mg QD および PF-06651600 100 mg QD それぞれの反復経口単独投与，ならびに PF-06650833 400 mg QD および PF-06651600 100 mg QD の併用投与は，健康治験参加者に対する忍容性はおおむね良好であり，これらの治験薬の先行試験と同様に，許容可能な全体的安全性プロファイルが認められた。
- 本治験で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象はすべて軽度であった。
- バイタルサインおよび臨床検査値に臨床的に重要な変化はなかった。

[a] 総括報告書本文 12.5.1 および 12.5.2.1 項より補足

PF-06650833 および PF-06651600 の併用投与では，平均脈拍数および平均心拍数のベースラインからのわずかな増加が認められたが，各治験薬の単独投与と比較して，PF-06650833 および PF-06651600 の曝露量の変化と明らかな関連性はなかった。変化は無症候性で臨床的に重要ではなく，有害事象とは判断されなかった。

15. B7981001 試験（5.3.3.1.1，評価資料）

治験の標題：健康治験参加者を対象に PF-06651600 の安全性，忍容性，薬物動態および薬力学を評価する第 1 相，無作為化，二重盲検，第三者非盲検，プラセボ対照，単回および反復投与，用量漸増，並行群間比較試験

15.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（ベルギー）

公表文献：なし

治験期間： 2014 年 12 月 14 日～2016 年 4 月 7 日

開発段階：第 1 相

15.1.1. 目的

主要目的：

- 健康治験参加者を対象に PF-06651600 を用量漸増単回および用量漸増反復経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。

副次目的：

- 健康治験参加者を対象に PF-06651600 を用量漸増単回および用量漸増反復経口投与したときの血漿中および尿中（反復投与のみ）の薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価する。
- 健康治験参加者を対象に PF-06651600 のヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）3 選択的薬力学（pharmacodynamics：PD）を評価する。

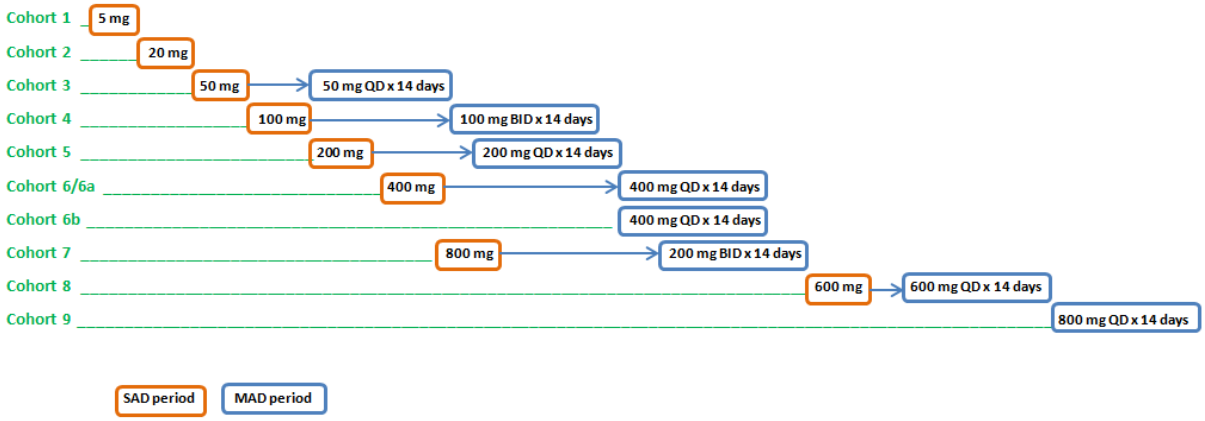
探索的目的：

- 健康治験参加者を対象に PF-06651600 の薬理作用を明らかにする上で有用なバイオマーカーを評価する。
- 健康治験参加者を対象に PF-06651600 投与後の免疫抑制の可能性を示すパラメータを評価する。
- 試験対象集団を対象に，PF-06651600 誘発性阻害に関連する循環血中の遺伝子およびタンパク質の変化をレトロスペクティブに探索する。

15.1.2. 治験デザイン

本治験は健康治験参加者を対象とした第 1 相，無作為化，二重盲検，第三者非盲検，プラセボ対照，単回および反復投与，用量漸増，並行群間比較試験である。治験デザインの概略を Figure 15-1 に示した。

Figure 15-1. Study Schema, Protocol B7981001



Note that Cohorts 8 and 9 were not conducted. Cohort 6 did not receive multiple doses of study medication as planned and participated in the SAD period only.
BID = twice daily; MAD = multiple ascending dose; QD = once daily; SAD = single ascending dose.

コホート 6/6a/6b を除き，各コホートの治験参加者数は約 8 例であった。コホート 6/6a/6b（400 mg 群）の治験参加者数は約 32 例であった。これはコホート 6 をコホート 6a で入れ替え，さらに治験参加者数を増やして用量漸増反復投与期を繰り返し実施したためである（コホート 6b）。コホート 6 では発現した重篤な有害事象の検討のために投与を中断したことから，治験参加者は反復投与期を完了できなかった。このため，追加で 8 例の治験参加者が組み入れられ（コホート 6a），さらに 400 mg 1 日 1 回（once daily：QD）での安全性データを追加で収集するために 16 例を組み入れることとした（コホート 6b）。本治験には約 96 例の治験参加者を組み入れ予定であったが（Figure 15-1），コホート 8 および任意のコホート 9 は実施しなかった。

コホート 6/6a/6b を除き，各コホートでは 6 例に PF-06651600 が投与され，2 例にプラセボが投与された。コホート 6/6a/6b では 24 例に PF-06651600 が投与され，8 例にプラセボが投与された。コホート 1 および 2 の治験参加者は投与期 1（用量漸増単回投与期）のみに参加し，コホート 3～7 の治験参加者は投与期 1（用量漸増単回投与期）および投与期 2（用量漸増反復投与期）に参加したが，コホート 6 は計画していた反復投与を実施せず，用量漸増単回投与期のみに参加し，コホート 6b は用量漸増反復投与期のみに参加した。

単回投与期終了時の評価のため，治験参加者は第 7 日（± 1 日）に治験実施医療機関（clinical research unit：CRU）に再来院した。用量漸増反復投与を実施するコホートでは，単回投与期と反復投与期の間に最短で約 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。治験参加者は 50，200，400 mg QD，もしくは 100 または 200 mg 1 日 2 回（twice daily：BID）を 14 日間（第 14 日は朝のみ）投与され，第 28 日（± 1 日）に試験終了時の評価のため来院した。

15.1.3. 診断および主な組み入れ基準

肥満指数は 17.5～30.5 kg/m^2，体重は 50 kg（110 lb）を超えている，18 歳以上 55 歳以下の妊娠の可能性のない健康な男性および女性を組み入れることとした。

15.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

15.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 15-1 に示した。

Table 15-1. Investigational Product Description, Protocol B7981001

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
Hydrochloric acid solution (0.1 molar)[a]	125836-17A	13-111244	0.1 M	Solution
PF-06651600-25	GR08117	GR08117	0.710	API

API = active pharmaceutical ingredient; M = molar.
a. Both the placebo and the PF-06651600 solutions/suspensions contained hydrochloric acid.

15.1.4.2. 用法および用量

治験薬は，CRU の治験スタッフが 240 mL の常温水とともに投与した。

投与期 1（用量漸増単回投与期）

前夜から 10 時間以上の絶食後，コホート 1 からコホート 7（コホート 6b を除く）の治験参加者に対して第 1 日の午前 8 時（± 2 時間）に治験薬を投与した。

投与期 2（用量漸増反復投与期）

QD コホート：コホート 3（50 mg QD），コホート 5（200 mg QD）およびコホート 6a/6b（400 mg QD）の治験参加者には，第 1 日の午前 8 時（± 2 時間）に治験薬を投与した。残りの投与日も第 1 日とほぼ同時刻に治験薬を投与した。

BID コホート：コホート 4（100 mg BID）およびコホート 7（200 mg BID）の治験参加者には，第 1 日の午前 8 時（± 2 時間）および午後 8 時（± 2 時間）に治験薬を投与した。残りの投与日（第 2 日～第 14 日；第 14 日は朝のみ）も第 1 日とほぼ同時刻に治験薬を BID 投与した。

15.1.4.3. 投与期間

15.1.2 項を参照。

15.1.5. 評価項目

15.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬物動態

血漿および尿検体を採取し，ノンコンパートメント解析を用いて PF-06651600 濃度－時間データを解析した。本治験の PK 評価項目は以下のとおりであった。

単回投与：最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}），C_{max} 到達時間（time at which C_{max} occurred：T_{max}），0 時間から無限時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time：AUC_{inf}），0 時間から最終定量

可能時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time profile from time zero to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}），用量補正した C_{max}［dose-normalized C_{max}：C_{max}(dn)］，用量補正した AUC_{inf}［dose-normalized AUC_{inf}：AUC_{inf} (dn)］，用量補正した AUC_{last}［dose-normalized AUC_{last}：AUC_{last}(dn)］，終末相の消失半減期（terminal half-life：$t_{½}$），終末相の見かけの分布容積（apparent volume of distribution：V_z/F）および経口クリアランス（apparent clearance：CL/F）。

反復投与：C_{max}，T_{max}，投与間隔の最低濃度（lowest concentration observed during the dosing interval：C_{min}），投与間隔の平均濃度（average concentration for the dosing interval：C_{av}），0 時間から tau までの濃度－時間曲線下面積［area under the concentration-time profile from time zero to time tau (τ), the dosing interval：AUC_{τ}，τ＝12 時間か 24 時間］，C_{max} (dn)，用量補正した AUC_{τ}［dose-normalized AUC_{τ}：AUC_{τ} (dn)］，$t_{1/2}$，ピーク-トラフ変動（peak-trough fluctuation：PTF），V_z/F，CL/F，累積係数（observed accumulation ratio：R_{ac}），C_{max} の累積係数（observed accumulation ratio for C_{max}：$R_{ac}C_{max}$），定常状態での累積係数（steady-state accumulation ratio：R_{ss}）

尿中 PK：投与間隔τでの尿中蓄積排泄量［cumulative amount (percentage) of drug recovered unchanged in urine over the dosing interval tau：Ae_{τ}（Ae_{τ}%）］および腎クリアランス（renal clearance：CL_r）

<u>薬力学</u>

PD 評価項目は以下のとおりであった：

全血中の B-cell/lymphoma 2（BCL-2）遺伝子発現，インターフェロンγ誘導タンパク質 10（interferon gamma-induced protein 10：IP-10）遺伝子発現と血中/血清中タンパク濃度，網状赤血球数，好中球数，ヘモグロビン値，および血清高感度 C‐反応性蛋白（high-sensitivity C-reactive protein：hsCRP）

探索的 PD 評価項目は以下のとおりであった:

- fluorescence-activated cell sorting（FACS）分析を用いた末梢血中のリンパ球サブセット［T 細胞，B 細胞，ナチュラルキラー（natural killer：NK）細胞］および表面マーカーcluster of differentiation (CD) 3，CD4，CD8，CD16/56，および CD19］
- インターフェロンシグネチャーまたは JAK ファミリーシグナル伝達経路に関連するその他の転写における遺伝子発現の変化

15.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性の主要評価項目は，以下のとおりであった。

有害事象，バイタルサイン（血圧，脈拍数および口腔体温），12 誘導心電図，身体所見，臨床検査値；尿量，電解質および尿浸透圧のベースラインからの変化量，ならびに第 0 日（ベースライン）の 24 時間尿中クレアチニンクリアランス，第 1 日（単回投与期），第 7 日および第 14 日（反復投与期）の投与後 24 時間の尿中クレアチニンクリアランス

15.1.6. 統計解析方法

15.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

各コホート 8 例（6 例：PF-06651600，2 例：プラセボ）という症例数は統計学的な配慮に基づくものではない。症例数は，安全性および忍容性に関する情報を得るための臨床的観点および臨床薬理の観点に基づき，健康治験参加者の各用量への曝露を最小化することを考慮して設定した。安全性，PD，PK のいずれのデータにも正式な推測統計は実施しなかった。

治験実施計画書の最終改訂後，コホート 6/6a/6b が合計 32 例となったことから，本治験の症例数は約 96 例と予想された。

治験参加者が安全性上の理由以外で治験を中止した場合に，治験責任医師の判断で代替の治験参加者を組み入れることができた。

15.1.6.2. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団：治験に組み入れたすべての治験参加者のうち，治験薬の投与を受け，少なくとも 1 つの投与期に 1 つ以上の濃度データが得られた治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：実薬投与を受け，測定可能な治験薬濃度を有するすべての治験参加者と定義した。

PD 解析対象集団：治験に組み入れられたすべての治験参加者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受け，少なくとも 1 つの投与期に 1 つ以上の PD パラメータを得られた治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての治験参加者と定義した。

15.1.6.3. 統計解析

PK

要約統計量，検体採取時点ごとの中央値および平均値のプロットには，名目上の PK 検体採取時点を使用した。個々の治験参加者の時間別プロットについては，実際の PK 検体採取時間を用いた。

PD

用量別および各時点別に要約し，表またはグラフで示した。

安全性

治験依頼者の安全性報告基準に従って要約した。

[a] 総括報告書本文 9.7.2 項より補足

15.2. 試験結果

15.2.1. 治験参加者の内訳および特性

用量漸増単回投与期および用量漸増反復投与期の治験参加者の内訳を Table 15-2 に示した。

用量漸増単回投与期

64 例の治験参加者が無作為に割り付けられ，治験薬を投与された。このうち 13 例が治験を中止した。中止理由は，その他（8 例），治験薬と関連のある有害事象（4 例）および組み入れ基準違反（1 例）であった。「その他」の治験中止の内訳は，発現した重篤な有害事象を精査するために投与が中断された後，用量漸増反復投与を再開する意思がなかったコホート 6（PF-06651600 400 mg を用量漸増単回投与後，400 mg QD を 14 日間用量漸増反復投与）の 8 例である（Table 15-2）。なお，コホート 6 はその後コホート 6a に置き換えられ，計画された投与方法で治験薬の投与を受けた（PF-06651600 400 mg を単回投与後，400 mg QD を 14 日間反復投与）。

用量漸増反復投与期

51 例の治験参加者が無作為に割り付けられ，治験薬を投与された。このうち 3 例が治験を中止した。中止理由は，治験薬と関連のある有害事象（2 例）および治験参加の同意撤回（1 例）であった（Table 15-2）。

全コホート

すべての治験参加者が男性であり，大多数が白人であった（80 例中 78 例）。全体として，平均年齢は 34.1 歳（範囲：19～55 歳），平均体重は 77.9 kg（範囲：58.6～105.7 kg），平均 BMI は 24.7 kg/m^2（範囲:17.9～30.4 kg/m^2）であった。治験参加者の年齢，体重および身長はコホート間で同様であった。

Table 15-2. Subject Evaluation Groups - SAD and MAD Periods, Protocol B7981001

	SAD Period								MAD Period					
	Placebo	PF-06651600 (mg)							Placebo	PF-06651600 (mg)				
		5	20	50	100	200	400	800		50 QD	100 BID	200 QD	400 QD	200 BID
Number of Subjects														
Assigned to study treatment	64								51					
Treated	16	6	6	6	6	6	12	6	13	6	4	5	17	6
Completed	13	6	6	6	4	5	5	6	13	6	4	5	15	5
Discontinued	3	0	0	0	2	1	7	0	0	0	0	0	2	1
Relation to study drug not defined	2	0	0	0	1	0	6	0	0	0	0	0	1	0
Does not meet entrance criteria	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No longer willing to participate in study	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Other	2[a]	0	0	0	0	0	6[a]	0	0	0	0	0	0	0
Related to study drug	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
Adverse event	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
Analyzed for PK														
Parameter	0	6	6	6	6	6	12	6	0	6	4	5	15	5
Concentration	0	6	6	6	6	6	12	6	0	6	4	5	17	6
Analyzed for safety														
Adverse events	16	6	6	6	6	6	12	6	13	6	4	5	17	6
Laboratory data	16	6	6	6	6	6	12	6	13	6	4	5	17	6

Discontinuations were attributed to the last study treatment received.
The study consisted of a SAD period (Period 1) and a MAD period (Period 2). Subjects in Cohorts 1, 2, and 6 only received treatment in Period 1. For Cohorts 3, 4, 5, 6a, and 7, subjects took part in the SAD period (Period 1) and then the MAD period (Period 2). For Cohort 6b, subjects only went through the MAD period.
BID = twice daily; MAD = multiple ascending dose; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; SAD = single ascending dose.
a. The 8 subjects with a reason of discontinuation of "other" were subjects in Cohort 6 (PF-06651600 400 mg SAD followed by 400 mg QD for 14 days) who were discharged and not willing to return after the resumption of MAD dosing (after dosing had been paused to fully examine a serious adverse event).

15.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

15.2.2.1. 薬物動態の結果

単回投与時の PK

PF-06651600 は 5～200 mg の単回投与後に速やかに吸収され，T_{max} の中央値は 0.75 時間以下であった。より高い用量ではより緩徐に吸収され，400 mg および 800 mg 単回投与後の T_{max} の中央値はそれぞれ 1.0 および 1.5 時間であった。C_{max} に達した後，PF-06651600 の体内動態は全般的に 5～200 mg の低用量では単相性の消失を示し（$t_{½}$の平均値：1.1～1.8 時間），400 mg および 800 mg の用量では二相性の消失を示した（$t_{½}$の平均値：それぞれ 2.2 時間および 2.5 時間）。このように 400 mg および 800 mg の高用量で $t_{½}$が延長する傾向がみられたが，これは高用量では濃度が定量限界を超えていた時間が長く，後期の終末相まで確認されたためと考えられる。PF-06651600 曝露量の幾何変動係数（percent coefficient of variation：%CV）は，C_{max} が 11%～54%，AUC_{inf} が 18%～47%であった（Table 15-3）。

反復投与時の PK

反復投与第 14 日目では，PF-06651600 は速やかに吸収され，50 mg/day（50 mg QD）から 400 mg/day（200 mg BID または 400 mg QD）までのすべての用量範囲で，T_{max} の中央値は 1.0 時間以下であった。C_{max} に到達後の PF-06651600 の体内動態は単回投与時と一致しており，最低用量では単相性の消失，200 mg BID および 400 mg QD 投与では二相性の消失を示し，$t_{1/2}$ の平均値は約 1.3～2.3 時間であった。反復投与後の PF-06651600 曝露量の%CV は，C_{max} が 26%～38%，AUC_{τ}が 15%～38%であった（Table 15-4）。

R_{ac} の幾何平均値は QD 投与で 1.0～1.8，100 mg BID 投与で 1.7 であった。R_{ac} は反復投与時の AUC_{τ}に対する単回投与時の AUC_{τ}の割合を示し，反復投与による蓄積の程度を評価するものである。C_{max} に基づく R_{ac}（$R_{ac}C_{max}$）は，QD 投与で 0.9～1.4，100 mg BID 投与で 1.0 であった。R_{ss} は反復投与時の AUC_{τ}と単回投与時の AUC_{inf}の比であり，単回投与時から定常状態への曝露量の線形性を評価する。R_{ss} の幾何平均値は一貫して 1 以上であり，1.0～1.8 の範囲であったことから，反復投与による PF-06651600 の曝露量は線形を上回る増加を示す可能性が示唆された。しかし，R_{ac} および $R_{ac}C_{max}$ に基づくと，14 日間反復投与後の曝露量の増加は，検討したいずれの用法・用量でも 2 倍未満であった（Table 15-5）。

PF-06651600 の尿中蓄積排泄率（Ae_{τ}%）は低く，いずれの用量および投与方法でも投与量の 8%未満が未変化体として尿中に排泄された。CL_{τ} は，50 mg QD および 100 mg BID 投与で約 54～63 mL/min，200 mg QD，400 mg QD および 200 mg BID 投与では約 43～45 mL/min であった（Table 15-4）。

Table 15-3. Summary of Plasma PF-06651600 Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral Dose (SAD Period) , Protocol B7981001

Parameter (units)	Parameter Summary Statistics[a] by Treatment						
	PF-06651600 5 mg	PF-06651600 20 mg	PF-06651600 50 mg	PF-06651600 100 mg	PF-06651600 200 mg	PF-06651600 400 mg	PF-06651600 800 mg
N, n[b]	6, 6	6, 6	6, 6	6, 6	6, 6	12, 12	6, 6
AUC_{last} (ng•hr/mL)	42.42 (26)	209.3 (40)	382.6 (47)	1081 (23)	2461 (42)	7821 (34)	16760 (18)
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	43.86 (26)	211.7 (39)	384.1 (47)	1085 (23)	2464 (42)	7824 (34)	16760 (18)
C_{max} (ng/mL)	27.02 (29)	120.9 (54)	253.3 (45)	647.7 (24)	1039 (40)	2691 (26)	4992 (11)
T_{max} (hr)	0.500 (0.500 - 0.500)	0.500 (0.500 - 1.00)	0.500 (0.500 - 1.00)	0.500 (0.500 - 0.617)	0.750 (0.500 - 2.00)	1.00 (0.500 - 2.00)	1.50 (1.00 - 2.02)
$t_{½}$ (hr)	1.20 ± 0.107	1.20 ± 0.174	1.13 ± 0.166	1.48 ± 0.176	1.75 ± 0.434	2.18 ± 0.337	2.48 ± 0.460
CL/F (L/hr)	113.8 (26)	94.42 (39)	130.0 (47)	92.21 (23)	81.14 (42)	51.10 (34)	47.71 (18)
V_z/F (L)	197.9 (26)	162.6 (28)	211.0 (35)	195.2 (18)	199.5 (30)	159.4 (31)	168.2 (15)
AUC_{last}(dn)[c] (ng•hr/mL/mg)	8.488 (26)	10.48 (40)	7.646 (47)	10.81 (23)	12.32 (42)	19.57 (34)	20.97 (18)
AUC_{inf}(dn)[c] (ng•hr/mL/mg)	8.772 (26)	10.59 (39)	7.684 (47)	10.85 (23)	12.32 (42)	19.57 (34)	20.97 (18)
C_{max}(dn)[c] (ng/mL/mg)	5.404 (29)	6.046 (54)	5.066 (45)	6.477 (24)	5.195 (40)	6.728 (26)	6.240 (11)

AUC_{inf} = area under the concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time; AUC_{inf}(dn) = dose-normalized AUC_{inf}; AUC_{last} = area under the concentration-time profile from time zero to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{last}(dn) = dose-normalized AUC_{last}; CL/F = apparent clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{max}(dn) = dose-normalized C_{max}; SAD = single ascending dose; $t_{½}$ = terminal half-life; T_{max} = time at which C_{max} occurred; V_z/F = apparent volume of distribution.

a. Geometric mean (geometric percent coefficient of variation [%CV]) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean ± standard deviation for $t_{½}$.
b. N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects where $t_{½}$, AUC_{inf}, CL/F, and V_z/F were determined.
c. Dose-normalized to a 1-mg dose.

Table 15-4. Summary of Plasma PF-06651600 Pharmacokinetic Parameters Following Multiple Oral Doses (MAD Period), Day 14, Protocol B7981001

	Parameter Summary Statistics[a] by Treatment				
Parameter (units)	**PF-06651600 50 mg QD**	**PF-06651600 100 mg BID**	**PF-06651600 200 mg QD**	**PF-06651600 400 mg QD**	**PF-06651600 200 mg BID**
N, n[b]	6, 6	4, 4	5, 5	15, 14	5, 5
AUC_{τ} (ng•hr/mL)	540.1 (38)	1984 (15)	4069 (22)	10040 (19)	5207 (24)
C_{max} (ng/mL)	315.2 (38)	663.0 (35)	1422 (28)	3136 (26)	1903 (27)
C_{av} (ng/mL)	22.50 (38)	165.4 (15)	169.4 (22)	418.4 (19)	433.8 (24)
C_{min} (ng/mL)	NR[c]	8.451 (17)	NR[c]	1.501 (42)	23.38 (67)
PTF	NR[c]	3.958 (24)	NR[c]	7.493 (17)	4.327 (5)
T_{max} (hr)	0.500 (0.500 - 1.00)	0.750 (0.500 - 2.00)	1.00 (0.500 - 1.00)	1.00 (0.500 - 2.00)	1.00 (0.500 - 1.00)
$t_{½}$ (hr)	1.30 ± 0.241	2.11 ± 0.341	1.84 ± 0.409	2.16 ± 0.100	2.27 ± 0.212
CL/F (L/hr)	92.56 (38)	50.43 (15)	49.14 (22)	39.85 (19)	38.41 (24)
V_z/F (L)	170.6 (26)	151.4 (27)	128.0 (29)	126.1 (18)	125.3 (18)
Ae_{τ} (ng)	2044000 (23)	6459000 (4)	10930000 (31)	25840000 (19)	14090000 (20)[d]
Ae_{τ}%	4.088 (23)	6.459 (4)	5.465 (31)	6.459 (19)	7.042 (20)[d]
CL_r (mL/min)	63.06 (28)	54.33 (12)	44.76 (38)	42.90 (18)	45.46 (17)[d]
AUC_{τ}(dn)[e] (ng•hr/mL/mg)	10.81 (38)	19.84 (15)	20.33 (23)	25.12 (19)	26.04 (24)
C_{max}(dn)[e] (ng/mL/mg)	6.304 (38)	6.630 (35)	7.118 (29)	7.842 (26)	9.520 (27)

For parameters analyzed on the logarithmic (log) scale, "0" values were substituted with "0.0001" prior to log transformation.

Ae_{τ} = cumulative amount of drug recovered unchanged in urine over the dosing interval τ; Ae_{τ}% = percentage of dose recovered unchanged in urine over the dosing interval τ; AUC_{τ} = area under the concentration-time profile from time zero to time τ, the dosing interval; AUC_{τ}(dn) = dose-normalized AUC_{τ}; BID = twice daily; C_{av} = average concentration for the dosing interval; CL/F = apparent clearance; CL_r = renal clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{max}(dn) = dose-normalized C_{max}; C_{min} = lowest concentration observed during the dosing interval; MAD = multiple ascending dose; min = minute(s); NR = not reported; PTF = peak-trough fluctuation; QD= once daily; $t_{½}$ = terminal half-life; T_{max} = time at which C_{max} occurred; V_z/F = apparent volume of distribution.

a. Geometric mean (geometric percent coefficient of variation [%CV]) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean ± standard deviation for $t_{½}$.
b. N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects where $t_{½}$ and V_z/F were determined.
c. Summary statistics are not presented where the data include 0 values for C_{min} (geometric mean for C_{min} is biased, and PTF cannot be determined for subjects where C_{min} = 0).
d. Data from 4 subjects contributed to this summary statistic.
e. Dose-normalized to a 1-mg dose.

Table 15-5. Summary of Plasma PF-06651600 Accumulation Ratios Following Multiple Doses, Protocol B7981001

Parameter	Geometric Mean (Geometric %CV) by Treatment				
	PF-06651600 50 mg QD	PF-06651600 100 mg BID	PF-06651600 200 mg QD	PF-06651600 400 mg QD	PF-06651600 200 mg BID
N[a]	6	4	5	4[b]	NC[c]
R_{ac}	1.401 (20)	1.711 (15)	1.767 (25)	1.040 (5)	NC[c]
$R_{ac}C_{max}$	1.244 (18)	1.024 (26)	1.448 (17)	0.8826 (7)	NC[c]
R_{ss}	1.408 (20)	1.704 (14)	1.767 (25)	1.040 (5)	NC[c]

BID = twice daily; %CV = percent coefficient of variation; C_{max} = maximum plasma concentration; MAD = multiple ascending dose; NC = not calculated; QD= once daily; R_{ac} = observed accumulation ratio; $R_{ac,}C_{max}$ = observed accumulation ratio for C_{max}; R_{ss} = steady-state accumulation ratio.

a. N = number of subjects contributing to the summary statistics.
b. Accumulation ratios were determined for only those subjects with continuous dosing in Period 2.
c. NC because multiple-dose PK parameters for accumulation were not calculated for the PF-06651600 treatment if subjects received different dosing in the single-ascending dose (SAD) and MAD periods.

15.2.2.2. 薬力学の結果[a]

血液学的 PD

PF-06651600 を用量漸増単回投与または用量漸増反復投与したときの血液学的 PD について，以下の結果が得られた。

- 用量漸増単回投与期および用量漸増反復投与期ともに網状赤血球数に変化は認められなかった。
- 用量漸増単回投与期および用量漸増反復投与期ともにヘモグロビン濃度のベースラインからの平均変化率はいずれの PF-06651600 群でも小さく，プラセボ群と同程度であった。
- 用量漸増単回投与期および用量漸増反復投与期ともに，好中球絶対数の変化はいずれの PF-06651600 群もプラセボ群と同程度であった。
- 用量漸増単回投与期では，いずれの PF-06651600 群でも各時点で血小板数のベースラインからの減少が多く認められた。プラセボ群と比較すると，PF-06651600 群の血小板数は第 1 日の投与後 24 時間から 48 時間にかけてベースラインから減少し，投与後 144 時間までにベースライン値またはベースライン値をわずかに下回るまで回復した。用量漸増反復投与期では，第 4 日，第 8 日，第 12 日および第 14 日に PF-06651600 群で血小板数のベースライン値からのわずかな減少が認められた。第 14 日の投与後 24 時間から第 28 日にかけて，血小板数はすべての PF-06651600 群でベースライン値付近まで回復した。
- 用量漸増単回投与期の PF-06651600 400 mg 群および 800 mg 群では，総リンパ球数が単回投与後 24 時間に大きく増加したが，投与後 24 時間から 48 時間にかけて減少した。用量漸増反復投与期では，第 4 日に 100 mg BID 群および 200 mg BID 群で総リンパ球数が最も高くな

[a] 総括報告書本文 11.4.4.2 項より補足

り，その後第 14 日にかけてベースライン値まで減少した。投与後 2 週間でいずれの PF-06651600 群も総リンパ球数はベースライン値と同程度となった。

T 細胞，B 細胞および NK 細胞サブセット

PF-06651600 の用量漸増反復投与による T 細胞，B 細胞および NK 細胞サブセットへの影響を評価したところ，以下の結果が得られた。

- PF-06651600 100 mg BID 群および 200 mg BID 群では，CD3+ T 細胞数（絶対数）のベースラインからの増加が第 5 日および第 10 日に認められた。その後 CD3+ T 細胞数は減少し，第 14 日の最終投与後 48 時間に最も減少した。第 28 日には，CD3+ T 細胞数はベースライン値付近まで回復した。

- PF-06651600 100 mg BID 群および 200 mg BID 群では，CD3+ T 細胞と同様に，CD3+CD4+ T 細胞数（絶対数）のベースラインからの増加が第 5 日および第 10 日に認められたが，第 14 日までに減少し始め，第 14 日の最終投与後 48 時間に最大の減少が認められた。すべての PF-06651600 群で，CD3+ CD4+ T 細胞数は第 28 日にベースライン値まで回復した。

- PF-06651600 50 mg QD 群，100 mg BID 群および 200 mg BID 群では，CD3+CD8+ T 細胞数（絶対数）のベースラインからの増加が第 5 日および第 10 日に認められたが，第 14 日までに減少し始め，100 mg BID 群および 200 mg BID 群では第 14 日の最終投与後 48 時間に最も減少した。すべての PF-06651600 群で，CD3+CD8+ T 細胞数は第 28 日にベースライン値まで回復した。

- プラセボ群と比較して，PF-06651600 群では CD4/CD8 T 細胞比にベースライン値から大きな変化は認められなかった。100 mg BID 群および 200 mg BID 群では，第 14 日の最終投与後 48 時間に CD4/CD8 T 細胞比が増加した。

- CD19+ B 細胞数（絶対数）はほとんどの PF-06651600 群で増加し（200 mg BID 群で最も顕著であった），第 14 日まで持続した。投与終了後，CD19+ B 細胞数はベースライン値からの減少を示し，早い場合は，第 14 日の最終投与後 48 時間にはこの減少が認められた。

- CD16+CD56+ NK 細胞数（絶対数）は，全体的に PF-06651600 群で第 5 日に増加したが，第 10 日および第 14 日には減少していた。

PF-06651600 に関連するバイオマーカーのタンパク質濃度

PF-06651600 の用量漸増反復投与による PF-06651600 に関連するバイオマーカーのタンパク質濃度への影響を評価したところ，以下の結果が得られた。

- プラセボ群と比較して，すべての PF-06651600 群で IP-10 タンパク質濃度のベースラインからの減少が第 2 日から第 14 日の投与後 16 時間まで認められた。すべての PF-06651600 群で，IP-10 タンパク質濃度は概ね第 14 日の投与後 16 時間に最も低下した。PF-06651600 200 mg BID 群の IP-10 タンパク質濃度は，第 14 日の投与後 48 時間までにベースライン値またはベースライン値をわずかに上回るまで回復（増加）した。

- すべての PF-06651600 群で，hsCRP 濃度のベースラインからの減少が第 2 日から第 14 日の 0 時間（投与前）まで認められたが，プラセボ群でも同様の減少が認められた。PF-06651600 100 mg BID 群，400 mg QD 群および 200 mg BID 群では，hsCRP 濃度は第 14 日の投与後 48 時間にベースライン値またはベースライン値をわずかに上回るまで回復した。

PF-06651600 に関連するバイオマーカーの遺伝子の発現

PF-06651600 の用量漸増単回投与および用量漸増反復投与による PF-06651600 に関連するバイオマーカーの遺伝子の発現への影響を評価したところ，以下の結果が得られた。

- 用量漸増単回投与期では，BCL-2 mRNA 濃度はベースライン（第 1 日，0 時間）から徐々に低下し，第 1 日の投与後 4 時間に最大の低下が認められた。その後，BCL-2 mRNA 濃度はベースライン値まで徐々に回復した。用量漸増反復投与期では，第 5 日から PF-06651600 群で BCL-2 mRNA 濃度が全般的に低下する傾向が認められ，投与終了時（第 14 日，0 時間）まで持続した。投与終了後，BCL-2 mRNA 濃度は増加し始め，すべての PF-06651600 群で第 28 日（PF-06651600 最終投与の 14 日後）までにベースライン値と同程度になった。第 14 日（用量漸増反復投与期）の投与直後には，用量漸増単回投与期と同様に，PF-06651600 群で BCL-2 mRNA 濃度が全体的に低下し，第 14 日の投与後 4 時間に最大の低下を示した後，徐々に増加し，ベースライン値まで回復した。

- 用量漸増単回投与期では，IP-10 mRNA のベースラインからの平均変化率に用量依存性が認められ，PF-06651600 の用量増加に伴い平均減少率が大きくなった。PF-06651600 の単回投与後，IP-10 mRNA 濃度はベースライン（第 1 日，0 時間）から投与後 12 時間（第 1 日，12 時間）の間に徐々に低下し，その後，ほとんどの用量で投与後 12 時間から 24 時間の間に徐々に回復（増加）した。用量漸増反復投与期では，PF-06651600 100 mg BID 群および 200 mg BID 群の IP-10 mRNA 濃度が第 5 日の 0 時間から第 14 日の 12 時間までプラセボ群よりも大幅に低値を示した。用量漸増単回投与期の PF-06651600 投与直後から数時間の間に認められた傾向と同様に，第 14 日の投与直後からの 12 時間は，プラセボ群および PF-06651600 群ともに IP-10 mRNA のベースラインからの平均変化率が徐々に低下する傾向が認められた。ベースラインからの最大の平均低下率は，全体的に第 14 日の投与後 12 時間に認められた。

15.2.3. 安全性の結果

15.2.3.1. 有害事象

用量漸増単回投与期および用量漸増反復投与期で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象の要約を Table 15-6 に，治験薬と関連のある有害事象の要約を Table 15-7 に示した。

用量漸増単回投与期

用量漸増単回投与期には，31 例に合計 42 件の有害事象が発現し，そのうち 30 件は治験薬と関連ありと判断された。死亡，重度の有害事象，有害事象による投与の一時中止および治験薬の減量は報告されなかった。重篤な有害事象は 2 例（PF-06651600 200 mg 群および 400 mg 群の各 1 例）で認められた（15.2.3.3 項）。有害事象による投与中止は 4 例（プラセボ群，PF-06651600 100 mg 群，200 mg 群および 400 mg 群の各 1 例）で認められた（15.2.3.4 項）。

用量漸増単回投与期に発現した治験薬との因果関係を問わない有害事象を Table 15-10，治験薬と関連のある有害事象を Table 15-11 に示した。

有害事象が最も多く報告された器官別大分類（System Organ Class：SOC）は，感染症および寄生虫症（8 例）であり，次いで神経系障害（7 例），胃腸障害（5 例），筋骨格系および結合組織障害（5 例），呼吸器，胸郭および縦隔障害（5 例）であった。胃腸障害，筋骨格系および結合組織障害，および神経系障害で報告された有害事象のほとんど（各 SOC で 5 例）は治験薬と関連ありと判断された。

用量漸増単回投与期に報告された有害事象は全体的に少なく，頭痛および上咽頭炎（各 5 例）ならびに口腔咽頭痛（4 例）を除き，いずれも 1 例で認められた事象であった。有害事象の重症度は，以下の中等度の有害事象を除き，軽度であった：PF-06651600 5 mg 群の 1 件（口腔咽頭痛），PF-06651600 20 mg 群の 1 件（筋骨格痛），PF-06651600 200 mg 群の 1 件（皮下組織膿瘍），プラセボ群の 2 件（皮膚乾燥および四肢損傷），PF-06651600 400 mg 群の 3 件（上咽頭炎，毛巣嚢胞および頭痛），PF-06651600 100 mg 群の 5 件［腹痛，関節痛，斑状丘疹状皮疹，および頭痛（2 件）］。

用量漸増反復投与期

用量漸増反復投与期では 35 例に合計 90 件の有害事象が発現し，このうち 75 件が治験薬と関連ありと判定された。有害事象が最も多く認められた投与群は，PF-06651600 400 mg QD 群（13 例に 39 件），次いで 200 mg BID 群（5 例に 16 件）および 100 mg BID 群（4 例に 14 件）であった。有害事象による死亡，投与の一時中止および減量は報告されなかった。重篤な有害事象は PF-06651600 400 mg QD 群の 1 例に認められた（15.2.3.3 項）。重度の有害事象は 2 例（PF-06651600 400 mg QD 群および 200 mg BID 群の各 1 例）に認められた。有害事象による投与中止は 2 例（PF-06651600 400 mg QD 群および 200 mg BID 群の各 1 例）に認められた（15.2.3.4 項）。

用量漸増反復投与期に発現した治験薬との因果関係を問わない有害事象を Table 15-12，治験薬と関連のある有害事象を Table 15-13 に示した。

有害事象が最も多く報告された SOC は皮膚および皮下組織障害（21 例）で，次いで胃腸障害（18 例），神経系障害（12 例），筋骨格系および結合組織障害（6 例），呼吸器，胸郭および縦隔障害（5 例）であった。皮膚および皮下組織障害，胃腸障害および神経系障害の SOC で報告されたほとんどの有害事象（それぞれ 20 例，17 例，12 例）は，治験薬と関連ありと判断された。すべての投与群を通じて最も多く発現した有害事象は下痢（8 例），頭痛（7 例）および紅斑（6 例）であった。

有害事象のほとんどは軽度であった。中等度の有害事象が PF-06651600 50 mg QD 群で 1 件（嚥下障害），プラセボ群で 2 件（アフタ性潰瘍，頭痛），PF-06651600 100 mg BID 群で 2 件（頭痛および斑状丘疹状皮疹），PF-06651600 400 mg QD 群で 3 件（嘔吐，発熱および帯状疱疹），PF-06651600 200 mg BID 群で 5 件（発熱，失神寸前の状態，紅斑，そう痒性皮疹および斑状丘疹状皮疹）認められた。また重度の有害事象が 2 件認められた（PF-06651600 400 mg QD 群の水痘および PF-06651600 200 mg BID 群の斑状丘疹状皮疹）。

Table 15-6. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causality) - SAD and MAD Periods, Protocol B7981001

	SAD Period								MAD Period					
	Placebo	PF-06651600 (mg)							Placebo	PF-06651600 (mg)				
Number of Subjects		5	20	50	100	200	400	800		50 QD	100 BID	200 QD	400 QD	200 BID
Subjects evaluable for AEs	16	6	6	6	6	6	12	6	13	6	4	5	17	6
Number of AEs	10	5	2	5	7	1	8	4	13	4	14	4	39	16
Subjects with AEs	10	4	2	3	4	1	5	2	7	3	4	3	13	5
Subjects with SAEs	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0
Subjects with severe AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Subjects discontinued due to AEs	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：総括報告書本文 Table 15
Includes all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of AEs subjects are counted only once per treatment in each row.
SAEs were according to the investigator's assessment.
AE = adverse event; BID = twice daily; MAD = multiple ascending dose; QD = once daily; SAD = single ascending dose; SAE = serious adverse event.

Table 15-7. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment-Related) - SAD and MAD Periods, Protocol B7981001

	SAD Period								MAD Period					
	Placebo	PF-06651600 (mg)							Placebo	PF-06651600 (mg)				
Number of Subjects		5	20	50	100	200	400	800		50 QD	100 BID	200 QD	400 QD	200 BID
Subjects evaluable for AEs	16	6	6	6	6	6	12	6	13	6	4	5	17	6
Number of AEs	6	3	2	3	6	1	6	3	10	3	14	4	28	16
Subjects with AEs	6	3	2	2	3	1	5	1	6	3	4	3	12	5
Subjects with SAEs	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0
Subjects with severe AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Subjects discontinued due to AEs	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：総括報告書本文 Table 16
Includes all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of AEs subjects are counted only once per treatment in each row.
SAEs were according to the investigator's assessment.
AE = adverse event; BID = twice daily; MAD = multiple ascending dose; QD = once daily; SAD = single ascending dose; SAE = serious adverse event.

15.2.3.2. 死亡

本治験では，用量漸増単回投与および用量漸増反復投与とも死亡例は認められなかった。

15.2.3.3. 重篤な有害事象[a]

本治験で認められた重篤な有害事象の一覧を Table 15-8 に示した。

用量漸増単回投与期に，重篤な有害事象は 2 例で 2 件認められ（PF-06651600 200 mg 群の皮下組織膿瘍，400 mg 群の毛巣嚢胞），いずれも治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された。

用量漸増反復投与期には，重篤な有害事象（水痘）が PF-06651600 400 mg QD 群の 1 例で認められ，治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された。

[a] 総括報告書本文 12.3.1.2 項より補足

Table 15-8. Listing of Serious Adverse Events - SAD and MAD Periods, Protocol B7981001

Subject ID	Suspect Drug/Dose[a]	Action Taken	Therapy Stop Day[b]	Event Onset Day[c]	Preferred Term	Outcome
SAD Period						
10011036	PF-06651600/200 mg	Permanently withdrawn	1	19	皮下組織膿瘍	Recovered/resolved
10011062	PF-06651600/400 mg	Permanently withdrawn	1	19	毛巣嚢胞 [d]	Recovered/resolved[e]
MAD Period						
10011060	PF-06651600/400 mg QD	Post-therapy	50	61	水痘	Recovered/resolved

Source：総括報告書本文 Table 20

MedDRA (version 18.1) coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.

MAD = multiple ascending dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; QD = once daily, SAD = single ascending dose.

a. Source of actual treatment group or sequence was the Phase I Management System (PIMS). Source of suspect drug was from safety data warehouse. Dose for treatment at earliest onset date.

b. Therapy stop day was calculated as PIMS last active therapy date minus PIMS first active therapy date plus 1.

c. Onset study day was calculated as safety data warehouse onset date minus PIMS first active therapy date plus 1.

d. A serious adverse event (SAE) with a MedDRA preferred term of 'bone cyst' was erroneously reported in Subject 10011062 (Table 14.3.2.2.1). This subject experienced a single SAE with the preferred term of subcutaneous abscess. See also the errata.

e. The serious adverse event of pilonidal cyst was erroneously reported as having an outcome of "Recovering/resolving" in Table 14.3.2.2.1. See also the errata.

15.2.3.4. 有害事象による投与中止[a]

本治験で認められた有害事象による投与中止を Table 15-9 に示した。

用量漸増単回投与期に 4 例（プラセボ群および PF-06651600 100 mg 群，200 mg 群および 400 mg 群の各 1 例）が有害事象により投与を中止した。

用量漸増反復投与期に 2 例（PF-06651600 400 mg QD 群および 200 mg BID 群の各 1 例）が有害事象により投与を中止した。

[a] 総括報告書本文 12.2.3.1 項より補足

Table 15-9. Discontinuations From Study Due to Adverse Events - SAD and MAD Periods, Protocol B7981001

Subject	System Organ Class	MedDRA Preferred Term[a]	Treatment Phase	Study Start Day/Stop Day[b]	Severity/ Outcome	Study Drug Action/ Causality	SAE
SAD Period							
Placebo							
10011059	皮膚および皮下組織障害	紅斑[c]	Active	36/64	Mild/ resolved	Permanently discontinued/ study drug	No
PF-06651600 100 mg							
10011025	皮膚および皮下組織障害	斑状丘疹状皮疹[c]	Active	2/10	Moderate/ resolved	Permanently discontinued/ study drug	No
PF-06651600 200 mg							
10011036	感染症および寄生虫症	皮下組織膿瘍[c]	Active	19/43	Moderate/ resolved	Permanently discontinued/ study drug	Yes
PF-06651600 400 mg							
10011062	感染症および寄生虫症	毛巣嚢胞[c]	Active	19/71	Moderate/ resolved	Permanently discontinued/ study drug	Yes
MAD Period							
PF-06651600 200 mg BID							
10011051	皮膚および皮下組織障害	斑状丘疹状皮疹[c]	Active	58/60	Severe/ resolved	Permanently discontinued/ study drug	No
PF-06651600 400 mg QD							
10011057	感染症および寄生虫症	帯状疱疹[c]	Active	12/34	Moderate/ resolved	Permanently discontinued/ study drug	No

Source：総括報告書本文 Table 19
Treatment column gives study treatment at time of adverse event.
SAE based on investigator's assessment.
BID = twice daily; MAD = multiple ascending dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; QD = once daily; SAD = single ascending dose; SAE = serious adverse event.
a. MedDRA (version 18.1) coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
b. Day relative to the start of treatment. First day of study treatment = Day 1.
c. Treatment-emergent.

15.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

用量漸増単回投与期および用量漸増反復投与期ともに，バイタルサイン，心電図，身体所見，臨床検査値，および尿量，電解質および尿浸透圧のベースラインからの変化，ならびに 24 時間尿中クレアチニンクリアランスにおいて，臨床的に意義のある変化は認められなかった。

15.3. 結論

本治験は，健康治験参加者を対象に PF-06651600 を用量漸増単回経口投与および用量漸増反復経口投与したときの安全性，忍容性，PK および PD を評価するために実施した。

PF-06651600 の用量漸増単回経口投与および用量漸増反復経口投与時の PK について，以下の結果が得られた。

- PF-06651600単回経口投与時：
  - 5～200 mg の用量ではおおむね 0.75 時間以内に C_{max} に達したが，400 mg および 800 mg の用量では遅延し，T_{max} の中央値はそれぞれ 1.0 時間および 1.5 時間であった。
  - PF-06651600 の AUC_{inf} および C_{max} は 5～800 mg の範囲で用量依存的に増加し，200 mg と 400 mg の用量間では用量比例性をやや上回る増加が認められた。
  - $t_{½}$の平均値は 5～200 mg の用量では 1.1～1.8 時間であり，400 mg および 800 mg の用量ではそれぞれ 2.2 時間および 2.5 時間であった。
- PF-06651600反復経口投与第14日：
  - T_{max} の中央値は，50 mg/day（50 mg QD）から 400 mg/day（200 mg BID または 400 mg QD）までの用量範囲全体で 1.0 時間以下であった。
  - 血漿中 AUC_{τ} および C_{max} はいずれも，50～400 mg（1 日用量）の用量範囲で用量依存的に増加した。
  - $t_{½}$の平均値は約 1.3～2.3 時間であった。
  - PF-06651600 の尿中回収率は低く，反復投与第 14 日の未変化体の回収率は投与量の 8%未満であった。
  - 全体的に，QD 投与では投与 4 日目までに，BID 投与では投与 6 日目までに定常状態に達した。

健康治験参加者での免疫抑制に対する PF-06651600 の影響を評価するために，様々な PD バイオマーカーを検討した。用量漸増単回投与期および用量漸増反復投与期ともに，PF-06651600 の経時的な影響が，好中球，NK 細胞，B 細胞および T 細胞などのリンパ球を含む免疫細胞に認められた。PF-06651600 投与の経時的な影響は，CRP および IP-10 などの炎症性タンパク質ならびに IP-10 遺伝子転写物にも認められた。

PF-06651600 を用量漸増単回経口投与および用量漸増反復経口投与したときの PD を評価した結果，PF-06651600 の曝露に関連した網状赤血球数，ヘモグロビン濃度および CD/CD8 T 細胞比の変化は認められなかった。PF-06651600 投与に関連して，ベースライン時からの好中球数および総リンパ球数の増加，ならびに血小板数の減少が認められた。

用量漸増反復投与期では，PF-06651600 100 mg BID 群および 200 mg BID 群で第 5 日および第 10 日に CD3+，CD3+CD4+および CD3+CD8+T 細胞数のベースラインからの増加が認められた。第 14 日の投与後 48 時間にはこれらの細胞数のベースラインからの最大の減少が認められたが，最終投与後 14 日後までにベースライン値またはベースライン値をわずかに上回る程度まで回復した。第 5 日に NK 細胞数のベースラインからの一過性の増加が認められ，その後の試験期間（第 28 日まで）で減少した。第 14 日に CD19+B 細胞数のベースラインからの増加が認められた。PF-06651600 は IP-10 タンパク質のベースラインからの減少にも関連しており，プラセボ群およびすべての PF-06651600 群で，IP-10 タンパク質および hsCRP タンパク質濃度にベースラインからの減少が認められた。また，血漿中濃度がトラフ値となる投与直前かつ直近投与後 12 時間（BID 投与）または 24 時間（QD 投与）に BCL-2 および IP-10 mRNA 転写のベースラインからの減少が認められた。

本治験では，用量漸増単回投与期または用量漸増反復投与期ともに，有害事象による死亡，投与の一時中止または減量は報告されなかった。両投与期とも大部分の有害事象は治験薬と関連ありと判定された。有害事象による治験中止は，用量漸増単回投与期で 4 例（プラセボ群，PF-06651600 100 mg 群，200 mg 群および 400 mg 群の各 1 例），用量漸増反復投与期で 2 例（400 mg QD 群および 200 mg BID 群の各 1 例）認められた。

用量漸増単回投与期では 2 例に 2 件の重篤な有害事象（皮下組織膿瘍および毛巣嚢胞）が発現した。これらの事象は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判定され，治験中止となった。用量漸増反復投与期では，重篤な有害事象が PF-06651600 400 mg QD 群の 1 例（水痘）に認められ，治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された。用量漸増反復投与期には，重度の有害事象が 2 件（PF-06651600 400 mg QD 群の水痘および PF-06651600 200 mg BID 群の斑状丘疹状皮疹）認められた。有害事象が最も多く報告された SOC は，用量漸増単回投与期では感染症および寄生虫症，用量漸増反復投与期では皮膚および皮下組織障害であった。

健康治験参加者に PF-06651600 を 800 mg までの用量で単回経口投与したとき，ならびに 400 mg QD および 200 mg BID 投与で 400 mg までの用量で反復経口投与したときの安全性および忍容性は良好であった。

15.4. 付録

15.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

Table 15-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - SAD, Protocol B7981001

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=16)	PF-06651600 5 mg 群 (N=6)	PF-06651600 20 mg 群 (N=6)	PF-06651600 50 mg 群 (N=6)	PF-06651600 100 mg 群 (N=6)	PF-06651600 200 mg 群 (N=6)	PF-06651600 400 mg 群 (N=12)	PF-06651600 800 mg 群 (N=6)
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	1
眼精疲労	0	0	0	0	0	0	0	1
胃腸障害	2	0	1	0	1	0	0	1
腹部不快感	0	0	1	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	1	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	1
鼓腸	1	0	0	0	0	0	0	0
口唇乾燥	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1	0	0	1	1
疲労	0	0	0	1	0	0	1	1
感染症および寄生虫症	3	0	0	1	0	1	2	1
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1	0
上咽頭炎	2	0	0	1	0	0	1	1
口腔ヘルペス	1	0	0	0	0	0	0	0
毛巣嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	1	0	0
傷害，中毒および処置合併症	1	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷	1	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2	1	1	1	0	0	0
関節痛	0	1	0	0	1	0	0	0
背部痛	0	0	0	1	0	0	0	0
四肢不快感	0	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	1	0	0	0	0	0
神経系障害	0	1	0	2	2	0	2	0
浮動性めまい	0	1	0	1	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	1	2	0	2	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	1	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	1	0

Table 15-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - SAD, Protocol B7981001

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=16)	PF-06651600 5 mg 群 (N=6)	PF-06651600 20 mg 群 (N=6)	PF-06651600 50 mg 群 (N=6)	PF-06651600 100 mg 群 (N=6)	PF-06651600 200 mg 群 (N=6)	PF-06651600 400 mg 群 (N=12)	PF-06651600 800 mg 群 (N=6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	2	0	0	0	0	1	0
鼻閉	1	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1	2	0	0	0	0	1	0
皮膚および皮下組織障害	2	0	0	0	2	0	0	0
皮膚乾燥	1	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	1	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	1	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	1	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1	0	0	0

Source：総括報告書 Table 14.3.1.2.2.1

* If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is taken. Subjects are counted only once per treatment in each row. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded.

In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild. Includes all data collected since the first dose of study drug.

When a dictionary other than MedDRA is used, percentages of gender specific events are calculated using the corresponding gender count as denominator. MedDRA (v18.1) coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.7.1 Date of Reporting Dataset Creation: 21APR2016 Date of Table Generation: 22APR2016 (00:27)

Table 15-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment-Related) - SAD, Protocol B7981001

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=16)	PF-06651600 5 mg 群 (N=6)	PF-06651600 20 mg 群 (N=6)	PF-06651600 50 mg 群 (N=6)	PF-06651600 100 mg 群 (N=6)	PF-06651600 200 mg 群 (N=6)	PF-06651600 400 mg 群 (N=12)	PF-06651600 800 mg 群 (N=6)
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	1
眼精疲労	0	0	0	0	0	0	0	1
胃腸障害	2	0	1	0	1	0	0	1
腹部不快感	0	0	1	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	1	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	1

Table 15-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment-Related) - SAD, Protocol B7981001

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=16)	PF-06651600 5 mg 群 (N=6)	PF-06651600 20 mg 群 (N=6)	PF-06651600 50 mg 群 (N=6)	PF-06651600 100 mg 群 (N=6)	PF-06651600 200 mg 群 (N=6)	PF-06651600 400 mg 群 (N=12)	PF-06651600 800 mg 群 (N=6)
鼓腸	1	0	0	0	0	0	0	0
口唇乾燥	1	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1	0	0	1	1
疲労	0	0	0	1	0	0	1	1
感染症および寄生虫症	1	0	0	0	0	1	1	0
口腔ヘルペス	1	0	0	0	0	0	0	0
毛巣嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2	1	1	1	0	0	0
関節痛	0	1	0	0	1	0	0	0
背部痛	0	0	0	1	0	0	0	0
四肢不快感	0	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	1	0	0	0	0	0
神経系障害	0	1	0	1	1	0	2	0
浮動性めまい	0	1	0	1	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	1	0	2	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	1	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	1	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	0	0	0	0	0	1	0
鼻閉	1	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚および皮下組織障害	2	0	0	0	2	0	0	0
皮膚乾燥	1	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	1	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	1	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	1	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1	0	0	0

Table 15-11. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment-Related) - SAD, Protocol B7981001

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=16)	PF-06651600 5 mg 群 (N=6)	PF-06651600 20 mg 群 (N=6)	PF-06651600 50 mg 群 (N=6)	PF-06651600 100 mg 群 (N=6)	PF-06651600 200 mg 群 (N=6)	PF-06651600 400 mg 群 (N=12)	PF-06651600 800 mg 群 (N=6)

Source：総括報告書 Table 14.3.1.3.2.1

* If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is taken. Subjects are counted only once per treatment in each row. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded.

In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild. Includes all data collected since the first dose of study drug.

MedDRA (v18.1) coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.7.1 Date of Reporting Dataset Creation: 21APR2016
Date of Table Generation: 22APR2016 (00:28)

15.4.2. 治験薬と関連のある有害事象

Table 15-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - MAD, Protocol B7981001

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=13)	PF-06651600 50 mg QD 群 (N=6)	PF-06651600 100 mg BID 群 (N=4)	PF-06651600 200 mg QD 群 (N=5)	PF-06651600 400 mg QD 群 (N=17)	PF-06651600 200 mg BID 群 (N=6)
眼障害	0	0	0	0	1	0
流涙増加	0	0	0	0	1	0
胃腸障害	2	2	2	2	8	2
腹部不快感	0	0	0	0	0	1
腹痛	0	0	1	0	3	1
アフタ性潰瘍	1	0	0	0	0	0
便習慣変化	0	0	0	0	1	0
便秘	0	0	0	0	1	0
下痢	0	1	2	1	4	0
消化不良	1	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	1	0	0	0	0
便量増加	0	0	0	0	1	0
変色便	0	0	0	1	0	0
鼓腸	0	0	1	0	1	0
悪心	0	0	0	0	1	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	1
嘔吐	0	0	0	0	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0	0	0	2	1
疲労	0	0	0	0	1	0
インフルエンザ様疾患	1	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1
発熱	0	0	0	0	1	1
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	4	0
帯状疱疹	0	0	0	0	1	0
上咽頭炎	0	0	0	0	1	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1	0
水痘	0	0	0	0	1	0
傷害，中毒および処置合併症	0	1	0	0	0	0
創傷	0	1	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0	0	3	1

Table 15-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - MAD, Protocol B7981001

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=13)	PF-06651600 50 mg QD 群 (N=6)	PF-06651600 100 mg BID 群 (N=4)	PF-06651600 200 mg QD 群 (N=5)	PF-06651600 400 mg QD 群 (N=17)	PF-06651600 200 mg BID 群 (N=6)
関節痛	0	0	0	0	1	1
関節腫脹	0	0	0	0	1	0
四肢不快感	1	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	1	0
四肢痛	0	1	0	0	1	0
神経系障害	3	0	4	0	2	3
浮動性めまい	0	0	1	0	0	1
体位性めまい	0	0	0	0	1	0
味覚不全	1	0	0	0	0	0
頭部不快感	0	0	0	0	0	1
頭痛	2	0	3	0	1	1
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	1
腎および尿路障害	0	0	1	0	1	0
多尿	0	0	1	0	1	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	0	0	0	3	1
咳嗽	0	0	0	0	1	0
鼻出血	0	0	0	0	0	1
鼻閉	0	0	0	0	1	0
口腔咽頭痛	1	0	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	1	0
皮膚および皮下組織障害	5	0	3	2	8	3
ざ瘡	1	0	0	0	2	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2	0	0	1
皮膚乾燥	1	0	0	0	2	0
湿疹	1	0	0	0	0	0
紅斑	1	0	1	2	1	1
発疹	0	0	0	0	1	0
斑状皮疹	0	0	0	0	3	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1	0	0	2
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	1
脂漏性皮膚炎	0	0	1	0	0	0
皮膚硬結	1	0	0	0	0	0

Table 15-12. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - MAD, Protocol B7981001

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=13)	PF-06651600 50 mg QD 群 (N=6)	PF-06651600 100 mg BID 群 (N=4)	PF-06651600 200 mg QD 群 (N=5)	PF-06651600 400 mg QD 群 (N=17)	PF-06651600 200 mg BID 群 (N=6)

Source：総括報告書 Table 14.3.1.2.2.2

* If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is taken. Subjects are counted only once per treatment in each row. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded.

In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild. Includes all data collected since the first dose of study drug.

When a dictionary other than MedDRA is used, percentages of gender specific events are calculated using the corresponding gender count as denominator. MedDRA (v18.1) coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.7.1 Date of Reporting Dataset Creation: 21APR2016 Date of Table Generation: 22APR2016 (00:30)

Table 15-13. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment-Related) - MAD, Protocol B7981001

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=13)	PF-06651600 50 mg QD 群 (N=6)	PF-06651600 100 mg BID 群 (N=4)	PF-06651600 200 mg QD 群 (N=5)	PF-06651600 400 mg QD 群 (N=17)	PF-06651600 200 mg BID 群 (N=6)
眼障害	0	0	0	0	1	0
流涙増加	0	0	0	0	1	0
胃腸障害	2	2	2	2	7	2
腹部不快感	0	0	0	0	0	1
腹痛	0	0	1	0	3	1
アフタ性潰瘍	1	0	0	0	0	0
便習慣変化	0	0	0	0	1	0
下痢	0	1	2	1	4	0
消化不良	1	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	1	0	0	0	0
便量増加	0	0	0	0	1	0
変色便	0	0	0	1	0	0
鼓腸	0	0	1	0	1	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1	1
疲労	0	0	0	0	1	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1
発熱	0	0	0	0	0	1
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	2	0
帯状疱疹	0	0	0	0	1	0
水痘	0	0	0	0	1	0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0	0	1	1
関節痛	0	0	0	0	0	1
四肢不快感	1	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	1	0
四肢痛	0	1	0	0	0	0
神経系障害	3	0	4	0	2	3
浮動性めまい	0	0	1	0	0	1
体位性めまい	0	0	0	0	1	0
味覚不全	1	0	0	0	0	0
頭部不快感	0	0	0	0	0	1
頭痛	2	0	3	0	1	1
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	1

Table 15-13. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment-Related) - MAD, Protocol B7981001

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=13)	PF-06651600 50 mg QD 群 (N=6)	PF-06651600 100 mg BID 群 (N=4)	PF-06651600 200 mg QD 群 (N=5)	PF-06651600 400 mg QD 群 (N=17)	PF-06651600 200 mg BID 群 (N=6)
腎および尿路障害	0	0	1	0	1	0
多尿	0	0	1	0	1	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1	1
鼻出血	0	0	0	0	0	1
鼻閉	0	0	0	0	1	0
皮膚および皮下組織障害	4	0	3	2	8	3
ざ瘡	1	0	0	0	2	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2	0	0	1
皮膚乾燥	0	0	0	0	2	0
湿疹	1	0	0	0	0	0
紅斑	1	0	1	2	1	1
発疹	0	0	0	0	1	0
斑状皮疹	0	0	0	0	3	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1	0	0	2
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	1
脂漏性皮膚炎	0	0	1	0	0	0
皮膚硬結	1	0	0	0	0	0

Source：総括報告書 Table 14.3.1.3.2.2

* If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is taken. Subjects are counted only once per treatment in each row. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded.

In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild. Includes all data collected since the first dose of study drug.

MedDRA (v18.1) coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.7.1 Date of Reporting Dataset Creation: 21APR2016
Date of Table Generation: 22APR2016 (00:29)

16. B7981008 試験（5.3.3.1.2，評価資料）

治験の標題：日本人健康治験参加者を対象に PF-06651600 を反復経口投与したときの安全性，忍容性および薬物動態を評価する第 1 相，無作為化，二重盲検，第三者非盲検，プラセボ対照試験

16.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（ベルギー）

公表文献：なし

治験期間：2017 年 8 月 30 日～2017 年 11 月 22 日（主要評価終了日：2017 年 10 月 27 日）

開発段階：第 1 相

16.1.1. 目的

主要目的：

- 日本人健康治験参加者に PF-06651600 を反復経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。

副次的目的：

- 日本人健康治験参加者を対象として，PF-06651600 を単回および反復経口投与したときの PF-06651600 の薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価すること。

探索的目的：

- 日本人健康治験参加者に PF-06651600 を反復経口投与したときの PF-06651600 の尿中 PK を評価する。
- 日本人健康治験参加者を対象として PF-06651600 の薬理作用を示す薬力学（pharmacodynamics：PD）評価項目を評価する。
- 各国の規制または倫理委員会の決定により禁止されている場合を除き，探索的研究のために保管用生体試料を採取する。

16.1.2. 治験デザイン[a]

治験は，日本人健康成人治験参加者を対象に PF-06651600 を反復経口投与したときの安全性，忍容性，PK および PD を評価する第 1 相，無作為化，二重盲検，第三者非盲検，プラセボ対照試験であった。約 6 例に PF-06651600 200 mg を 10 日間 1 日 1 回（once daily：QD）経口投与し，約 2 例にプラセボを投与する予定であった（Table 16-1）。

[a] 総括報告書本文 9.1 項より補足

Table 16-1. Study Schematic, Protocol B7981008

Treatment	N
PF-06651600 200 mg (PO, QD) for 10 days	6
Placebo (PO, QD) for 10 days	2

Source: 総括報告書本文 Table 1
Source: Section 16.1.1
Abbreviations: N = number of subjects randomized in the study; PO = oral; QD = once daily.

治験参加者は第−1 日から治験実施医療機関（clinical research unit：CRU）に入院し，第 12 日の朝に退院した。治験参加者は第 28 日（± 3 日）の午前中に追跡調査のため，CRU に再度来院した。治験薬の最終投与から 28～35 暦日に電話連絡による追跡調査を実施し，治験薬の有害事象に関する情報や適切な避妊法の実施について確認した。

16.1.3. 診断および主な組み入れ基準

本治験には，日本で生まれた 4 人の日本人祖父母を有し，年齢 18～55 歳，肥満指数（body mass index：BMI）17.5～27.5 kg/m^2，かつ体重 50 kg（110 lbs）超の健康な日本人男女を組み入れることとした。

16.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

16.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 16-2 に示した。

Table 16-2. Investigational Product Information, Protocol B7981008

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/ Potency	Dosage Form
Placebo 10 mm tablet (2:1, MCC:DCP)	SW-SDM	17-000620	0 mg	Tablet
PF-06651600-15 50 mg round white to off-white tablet	SW-SDM	17-000639	50 mg	Tablet

Abbreviations: DCP = dicalcium phosphate dehydrate; MCC = microcrystalline cellulose.

16.1.4.2. 用法および用量

前夜から 10 時間以上の絶食後，午前 8 時（±2 時間）に治験薬を投与した。その他の治験薬投与日には，第 1 日とほぼ同時刻に治験薬を投与した。CRU の職員が総量約 240 mL の常温水とともに治験薬を投与した。治験参加者は，治験薬を飲み込む前に細工したり，噛んだりせずに，そのまま服用した。

16.1.4.3. 投与期間

16.1.2 項参照。

16.1.5. 評価項目

16.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

PK 評価

治験期間中，第 1 日および第 10 日の投与前および投与後 0.5，1，2，4，6，8，12 および 16 時間後，ならびに第 2，4，6，8，11 および 12 日の投与前に，PF-06651600 の血漿中 PK 解析用の血液検体（約 2 mL）を，適切にラベルを貼付したエチレンジアミン四酢酸二カリウム入り採血管に採取した。PK 解析用の尿検体は第 1 日の投与前に採取し，第 10 日の投与時から投与後約 24 時間に蓄尿した。

治験依頼者の標準業務手順書に従って，バリデートされた高感度かつ特異的な高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometric method：HPLC-MS/MS）を使用して血漿および尿検体を分析した。

ノンコンパートメント解析法を用いて濃度－時間データを解析した。以下の PK パラメータを治験参加者別および投与群別に適宜算出した（Table 16-3）。定量下限値未満の検体は 0 として解析した。PK 解析には実際の検体採取時間を使用した。

Table 16-3. Pharmacokinetic Parameters, Protocol B7981008

Parameter	Days	Definition	Method of Determination
Plasma			
AUC_{last}	1	Area under the concentration–time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last}).	Linear/log trapezoidal method
AUC_{inf}[a]	1	Area under the concentration–time profile from time 0 extrapolated to infinite time.	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$, where $C_{last}*$ is the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log–linear regression analysis.
AUC_{τ}	1, 10	Area under the concentration–time profile from time 0 to time τ (the dosing interval), where τ = 24 hours.	Linear/log trapezoidal method
C_{max}	1, 10	Maximum plasma concentration during the dosing interval	Observed directly from data
T_{max}	1, 10	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
$t_{½}$[a]	1, 10	Terminal half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} is the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log–linear concentration–time curve.
MRT[a]	1, 10	Mean residence time	Day 1: $AUMC_{inf}/AUC_{inf}$ Day 10: $[AUMC_{\tau} + \tau(AUC_{inf}-AUC_{\tau})]/AUC_{\tau}$ where $AUMC_{inf}$ is the area under the first moment curve from 0 time to infinity and $AUMC_{\tau}$ is the area under the first moment curve over the dosing interval τ.
CL/F[a]	1, 10	Apparent oral clearance	Day 1: $Dose/AUC_{inf}$ Day 10: $Dose/AUC_{\tau}$
V_z/F[a]	1, 10	Apparent volume of distribution	Day 1: $Dose/(AUC_{inf} \times k_{el})$ Day 10: $Dose/(AUC_{\tau} \times k_{el})$
C_{min}	10	Lowest concentration observed during the dosing interval	Observed directly from data
R_{ac}	10	Observed accumulation ratio	AUC_{τ}(Day 10)/AUC_{τ}(Day 1)
$R_{ac,Cmax}$	10	Observed accumulation ratio for C_{max}	C_{max}(Day 10)/C_{max}(Day 1)
R_{ss}	10	Steady state accumulation ratio	AUC_{τ}(Day 10)/AUC_{inf}(Day 1)
Urine			
Ae_{τ}	10	Cumulative amount of drug recovered unchanged in urine up to 24 hours.	Sum of (urine concentration × sample volume[b])
Ae_{τ}%	10	Percent of dose recovered unchanged in urine up to 24 hours.	$100 \times Ae_{24}/Dose$
CL_r	10	Renal clearance	Ae_{τ}/AUC_{τ}

PK parameters were calculated using an internally validated software system, eNCA (version 2.2.4).
Abbreviations: eNCA = electronic noncompartmental analysis; PK = pharmacokinetic.
a. If data permitted.
b. Sample volume = Urine weight (g)/1.020 g/mL, where 1.020 g/mL is the approximate specific gravity of urine.

PD 評価

第−1，2，4，6，8，10，12 日および追跡調査来院日（第 28 日± 3 日）に PD 評価用の血液検体（5 mL）を採取した。fluorescence-activated cell sorting（FACS）により血液検体を分析して，T 細胞，B 細胞，NK 細胞（T cells, B cells, and NK cells：TBNK）サブセット，ならびに一部の表面マーカー［白血球分化抗原（CD）3，CD4，CD8，CD16/56，CD19 等］を測定した。

16.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性の評価は，有害事象および重篤な有害事象のモニタリング，臨床検査評価，身体的検査，バイタルサインおよび 12 誘導心電図を実施した。

16.1.6. 統計解析方法

16.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

計 8 例の症例数（実薬 6 例、プラセボ 2 例）は，統計学的配慮に基づくものではない。症例数は，安全性および忍容性に関する情報を提示するための臨床的観点および臨床薬理の観点に基づき，健康治験参加者の各用量への曝露を最小化することを考慮して設定した。安全性，PK，PD のいずれのデータにも正式な推測統計は実施しなかった。

16.1.6.2. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団：治験に組み入れたすべての治験参加者のうち，治験薬の投与を受け，血液中の濃度が 1 回以上測定されたすべての治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団は，治験に組み入れたすべての治験参加者のうち，治験薬の投与を受け，1 つ以上の PK パラメータが測定されたすべての治験参加者と定義した。

PD 解析対象集団は，治験に組み入れたすべての治験参加者のうち，治験薬の投与を受け，1 つ以上の PD パラメータが測定されたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての治験参加者と定義した。

16.1.6.3. 統計解析

薬物動態

PF-06651600 の PK を評価するために，PK 解析対象集団を対象に Table 16-3 に詳述した PK パラメータの一覧を作成し，要約した。各 PK パラメータを用量別に要約し，要約統計量を算出した。

検体採取時間ごとの要約統計量ならびに中央値および平均値のプロットには名目上の PK 検体採取時間を使用し，各治験参加者の各時点のプロットには実際の PK 検体採取時間を使用した。

第 1 日と第 10 日の 0 時間から τ 時間までの濃度－時間曲線下面積［area under the concentration-time profile from time 0 to time τ (the dosing interval), where τ=24：AUC_{τ}］および投与

[a] 総括報告書本文 9.7.2 項より補足

間隔での最高血漿中濃度（maximum plasma concentration during the dosing interval：C_{max}）をプロットし，個々の治験参加者の値および各測定日の幾何平均値と共に示した。

薬力学

PD 評価項目を各時点別に要約し，表またはグラフで示した。また，これらの評価項目で適宜，経時的な効果を検討するために，以下の解析を実施することとした。

- TBNK の絶対値，ベースラインからの変化量および変化率の記述的要約
- TBNK（絶対値および総リンパ球に対する割合）のベースラインからの平均変化率［90%信頼区間（confidence interval：CI）］対時間プロット

安全性

安全性データは表およびグラフで示し，適宜記述的に要約した。また，好中球数，血小板数，網状赤血球数およびヘモグロビン値の絶対値，ベースラインからの変化量および変化率の記述的な要約ならびにベースラインからの平均変化率（90% CI）を経時的にプロットした。

16.2. 試験結果

16.2.1. 治験参加者の内訳および特性

6 例が本治験に割り付けられ，2 例がプラセボ，4 例が PF-06651600 200 mg QD の投与を受けた（Table 16-4）。すべての治験参加者（6 例）が治験を完了した。治験参加者はすべて日本人男性で，年齢は 26 歳から 47 歳（平均 34.3 歳）であった。治験参加者の体重および BMI の平均値はそれぞれ 63.58 kg（範囲：57.4～74.1 kg）および 22.27 kg/m^2（範囲：20.0～25.2 kg/m^2）であった。

Table 16-4. Subject Evaluation and Disposition Groups, Protocol B7981008

Number of Subjects	Placebo (N = 2)	PF-06651600 200 mg QD (N = 4)
Assigned to treatment	2	4
Treated	2	4
Not treated	0	0
Completed	2	4
Discontinued	0	0
Analyzed for safety	2	4

Source: 総括報告書本文 Table 9
Source: Tables 14.1.1.1 and 14.1.1.2
Abbreviations: N = number of subjects in the treatment group; QD = once daily.

16.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

PK の結果：

第 1 日および第 10 日の PK パラメータを Table 16-5 に記述的に要約した。

第 1 日の朝に PF-06651600 200 mg を空腹時に単回経口投与したとき，PF-06651600 は速やかに吸収され，投与間隔での最高血漿中濃度到達時間（time for C_{max}：T_{max}）の中央値は 0.525 時間，範囲は 0.500～1.00 時間であった。全体として，第 1 日の単回投与後の曝露量（AUC_{τ}の幾何平均値）は 3779 ng•hr/mL，C_{max}は 1803 ng/mL であった。終末相の消失半減期（terminal half−life：$t_{½}$）の平均は 1.69 時間であり，24 時間の試料採取に基づき算出した。経口クリアランス（apparent oral clearance：CL/F）の幾何平均値は 53.0 L/hr，分布容積（apparent volume of distribution：V_z/F）の幾何平均値は 129 L であった。

第 4，6，8 および 10 日のトラフ濃度（投与前）は，すべての治験参加者で定量下限値（1.00 ng/mL）未満であった。

第 10 日の反復経口投与後，AUC_{τ}はわずかに増加したが，C_{max}は第 1 日と同程度であった。AUC_{τ}およびC_{max}の幾何平均値は，それぞれ 4983 ng•hr/mL および 1790 ng/mL であった。すべての治験参加者の第 10 日の T_{max}は 0.500 時間であり，第 1 日と同程度であった。C_{max}に達した後，濃度は単相性の消失を示した。$t_{½}$の平均値は短く，1.8 時間であった。AUC_{τ}に基づき算出した CL/F の幾何平均値は 40.1 L/hr，V_z/F の幾何平均値は 103 L であった。

AUCτ の累積係数（observed accumulation ratio：R_{ac}）は 1.3，C_{max}（$R_{ac,Cmax}$）は 0.99 であった。反復投与時の AUC_{τ}と単回投与時の AUC_{inf}の比である定常状態での累積係数（steady state accumulation ratio：R_{ss}）を用いて，単回投与時から定常状態までの曝露量の線形性を検討した。R_{ss}の幾何平均値は 1.3（ほぼ 1）であり，反復投与により PF-06651600 の曝露量は線形的な増加を示すことが示唆された。

第 1 日および第 10 日の血漿中 PF-06651600 曝露量の治験参加者間変動［幾何変動係数（percent coefficient of variation：%CV）］は，C_{max}が 35%～43%，AUC_{τ}が 23%～25%であった。

PF-06651600 の尿中回収率は低く，第 10 日の尿中未変化体回収率は投与量の 7%未満であった［投与後 24 時間までの尿中蓄積排泄率（percent of dose recovered unchanged in urine up to 24 hours：Ae_{τ}%）の幾何平均値は 6.89%］。腎クリアランス（renal clearance：CL_r）は約 46.1 mL/min であった。

Table 16-5. Summary of Plasma and Urine of PF-06651600 200 mg Pharmacokinetic Parameters Following Single Oral Dose (Day 1) and Multiple Oral Doses (Day 10) , Protocol B7981008

Parameter (unit)	Summary Statistics[a] for PF-06651600 by Day	
	Day 1	Day 10
N	4	4
Plasma		
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	3777 (25)	NC
AUC_{last} (ng•hr/mL)	3772 (25)	NC
AUC_{τ} (ng•hr/mL)	3779 (25)	4983 (23)
C_{max} (ng/mL)	1803 (35)	1790 (43)
T_{max} (hr)	0.525 (0.500-1.00)	0.500 (0.500-0.500)
$t_{½}$ (hr)	1.690 ± 0.166	1.778 ± 0.153
$R_{ac, Cmax}$	NA	0.9932 (10)
R_{ac}	NA	1.318 (19)
R_{ss}	NA	1.318 (19)
MRT (hr)	2.350 ± 0.409	2.858 ± 0.332
CL/F (L/hr)	52.98 (25)	40.14 (23)
V_z/F (L)	128.6 (22)	102.7 (22)
Urine		
Ae_{τ} (ng)	NA	13760000 (17)
Ae_{τ}%	NA	6.890 (17)
CL_r (mL/min)	NA	46.13 (16)

Parameters are defined in Table 16-3
Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; hr = hour(s); N = number of subjects in the treatment group and contributing to the summary statistics; NA = not applicable; NC = not calculated; SD = standard deviation.
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean ± SD for $t_{½}$ and MRT.

PD の結果：

全体的に，プラセボ群および PF-06651600 200 mg 群のいずれにおいても，TBNK（CD3+T 細胞，CD4+T 細胞，CD8+T 細胞，CD19+B 細胞および CD16+CD56+NK 細胞）の絶対数および総リンパ球に対する割合に，ベースラインから臨床的に意味のある変化は認められなかった。

16.2.3. 安全性の結果

16.2.3.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 16-6 に示した。また，治験薬との因果関係を問わない有害事象を Table 16-7 に，治験薬と関連のある有害事象を Table 16-8 に示した。

両投与群で有害事象は全体的に少なく，本治験では計 3 件の有害事象が報告された。有害事象はいずれも軽度であった。本治験では死亡または重篤な有害事象は認められず，治験を中止した治験参加者もいなかった。

プラセボ群の 1 例で皮膚乾燥が認められ，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。PF-06651600 200 mg QD 群の 1 例で筋骨格硬直および口腔咽頭痛が認められ，筋骨格硬直は治験薬と関連ありと判断された。本治験で臨床的に重要な有害事象は認められなかった。

Table 16-6. Treatment-Emergent Adverse Events: All-Causalities (Treatment-Related) , Protocol B7981008

Number of Subjects	Placebo (N = 2)	PF-06651600 200 mg QD (N = 4)
Number of AEs	1 (1)	2 (1)
Subjects with AEs	1 (1)	1 (1)
Subjects with SAEs	0	0
Subjects with severe AEs	0	0
Subjects discontinued from study due to AEs[a]	0	0
Subjects discontinued study drug due to AEs and continued study[b]	0	0
Subjects with dose reduction or temporary discontinuation due to AEs	0	0

Source：総括報告書本文 Table 12
Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of AEs, subjects were counted only once per treatment in each row.
MedDRA (version 20.1) coding dictionary applied.
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects evaluable for AEs; QD = once daily; SAE = serious adverse event.

a. Subjects who had an AE record that indicated that the AE caused the subject to be discontinued from the study.

b. Subjects who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but the AE did not cause the subject to be discontinued from the study.

16.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

16.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

16.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止は認められなかった。

16.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床的に重要な臨床検査値異常，身体的検査データ，バイタルサインまたは心電図異常は認められなかった。

16.3. 結論

- 本治験では有害事象の発現割合は低かった。本治験では死亡および重篤な有害事象は認められず，治験を中止した治験参加者もいなかった。本治験で日本人健康治験参加者に PF-06651600 200 mg を反復経口投与したときの安全性および忍容性はおおむね良好であった。

- 全体として，日本人治験参加者に PF-06651600 200 mg を空腹時単回投与したときの第 1 日の曝露量（AUC_{τ} の幾何平均値）は 3779 ng•hr/mL であり，C_{max} は 1803 ng/mL であった。吸収は速やかであり，第 1 日の T_{max} の中央値は 0.525 時間（範囲：0.500～1.00 時間）であった。

- 第 10 日の反復経口投与後，AUC_{τ} はわずかに増加したが，C_{max} は第 1 日と同程度であった。第 10 日の AUC_{τ} および C_{max} の幾何平均値は，それぞれ 4983 ng•hr/mL および 1790 ng/mL であった。反復経口投与後の T_{max} の中央値は第 1 日と同程度であり，中央値は 0.500 時間であった。

- PF-06651600 の累積係数は，AUC_{τ}（R_{ac}）が 1.3，C_{max}（$R_{ac,Cmax}$）が 0.99 であった。R_{ss} の幾何平均値は 1.3（ほぼ 1）であり，反復投与により PF-06651600 の曝露量は線形的な増加を示すことが示唆された。

- 第 10 日の $t_{½}$は短く，推定値は 1.8 時間であった。

- PF-06651600 の尿中回収率は低く，第 10 日の尿中未変化体回収率は投与量の 7%未満であった（Ae_{τ}%の幾何平均値：6.89%）。

- 全体的に，プラセボ群および PF-06651600 200 mg 群のいずれにおいても，TBNK（CD3+T 細胞，CD4+T 細胞，CD8+T 細胞，CD19+B 細胞および CD16+CD56+NK 細胞）の絶対数および総リンパ球に対する割合に，ベースラインから臨床的に意味のある変化は認められなかった。

16.4. 付録

16.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

Table 16-7. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, and Preferred Term (All Causalities), Protocol B7981008

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Placebo (N = 2) n (%)		PF-06651600 200 mg QD (N = 4) n (%)	
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1	(25.0)
筋骨格硬直	0	0	1	(25.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1	(25.0)
口腔咽頭痛	0	0	1	(25.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(50.0)	0	0
皮膚乾燥	1	(50.0)	0	0

Source：総括報告書 Table 14.3.1.2.2
In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild. Maximum Severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied
Includes all data collected since the first dose of study drug. MedDRA v20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.7.1 Date of SDTM Dataset Creation: 04DEC2017 Date of Table Generation: 04DEC2017 (03:41)

16.4.2. 治験薬と関連のある有害事象

Table 16-8. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, and Preferred Term (Treatment-Related), Protocol B7981008

Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Placebo (N = 2) n (%)		PF-06651600 200 mg QD (N = 4) n (%)	
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1	(25.0)
筋骨格硬直	0	0	1	(25.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(50.0)	0	0
皮膚乾燥	1	(50.0)	0	0

Source：総括報告書 Table 14.3.1.3.2
In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild. Maximum Severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied
Includes all data collected since the first dose of study drug. MedDRA v20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.7.1 Date of SDTM Dataset Creation: 04DEC2017 Date of Table Generation: 04DEC2017 (03:42)

17. B7981011 試験（5.3.3.1.3，参考資料）

治験の標題：健康男性治験参加者を対象に ^{14}C マイクロトレーサー法により ^{14}C-PF-06651600 の吸収，分布，代謝および排泄ならびに PF-06651600 の絶対的バイオアベイラビリティおよび吸収率を評価する第 1 相，非盲検，非無作為化，2 期，固定順序試験

17.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（オランダ）

公表文献：なし

治験期間：2019 年 4 月 23 日～2019 年 7 月 5 日

開発段階：第 1 相

17.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 17-1 に示した。

Table 17-1. 治験の目的および評価項目，Protocol B7981011

種類	目的	評価項目
主要		
マスバランス	放射性標識した PF-06651600 およびその関連物質の排泄の速度と量を評価する。	マスバランス：尿中および糞中の放射能の累積回収率（%）
副次		
代謝物	可能であれば，血漿中，尿中および糞中の PF-06651600 代謝物を同定する。	血漿，尿および糞検体中の代謝物プロファイル評価／代謝物の同定
PK	IV 投与後および経口投与後の PF-06651600 の PK を評価する。	血漿中濃度に基づく PF-06651600 の PK パラメータ：C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，T_{max}，$t_{½}$，CL（IV）および CL/F（経口），V_{ss}（IV）および V_z/F（経口）
	空腹時単回経口投与後の PF-06651600 の経口 F を評価する。	PF-06651600 の経口投与後および ^{14}C-PF-06651600 の IV 投与後（投与期 B のみ）の血漿中濃度データに基づく PF-06651600 の AUC_{inf}
	PF-06651600 の F_a を評価する。	^{14}C-PF-06651600 の IV 投与後（投与期 B）および経口投与後（投与期 A）の尿中総 ^{14}C（AMS により定量）
安全性	PF-06651600 の経口投与と IV 投与を同時に行ったときの安全性および忍容性を評価する。	AE，身体的検査，臨床検査値，バイタルサインの評価

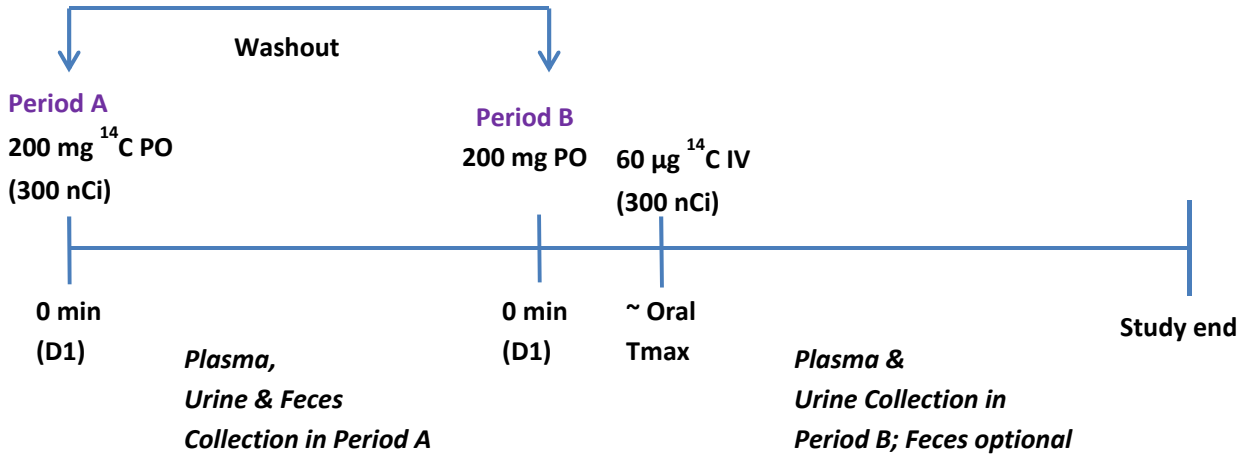
Abbreviations: AE = adverse event, AMS = accelerator mass spectrometry, AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time, AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, CL = clearance, CL/F = apparent clearance, C_{max} = maximum plasma concentration, F = absolute bioavailability, F_a = fraction absorbed, IV = intravenous, PK = pharmacokinetics, $t_{½}$ = terminal half-life, T_{max} = time of peak plasma concentration, V_{ss} = steady-state volume of distribution, V_z/F = apparent volume of distribution.

17.1.2. 治験デザイン

本治験は，健康男性治験参加者を対象に，非標識 PF-06651600 の経口投与ならびに ^{14}C-PF-06651600（放射性標識 PF-06651600）の静脈内（intravenous：IV）および経口投与後の ^{14}C-PF-06651600 の吸収，分布，代謝および排泄（absorption, distribution, metabolism and excretion：ADME）ならびに PF-06651600 の絶対的経口バイオアベイラビリティ（absolute bioavailability：F）および吸収率（fraction absorbed：F_a）を評価する第 1 相，非盲検，非無作為化，2 期，固定順序，単回投与試験であった。

合計 6 例を本治験に組み入れた。各治験参加者は投与期 A および投与期 B にそれぞれ異なる投与法で治験薬の投与を受けた（Figure 17-1）。

Figure 17-1. Two Period Fixed Sequence Study Design, Protocol B7981011



Both oral and IV (Periods A and B) PF-06651600 formulations were solutions.
Abbreviations: D1= Day 1, IV = intravenous, PO = oral.

投与期 A では，治験参加者を対象に第 1 日に約 300 nCi の ^{14}C を含む ^{14}C-PF-06651600（放射性標識 PF-06651600）200 mg を単回経口投与した。排泄物（尿および糞）から回収された放射能量が投与した放射能の 90%以上となるか，あるいは排泄物から 1 日に回収された放射能量が 2 日連続で投与量の 1%未満となった治験参加者は，第 7～14 日に治験実施医療機関（clinical research unit：CRU）から退院した。上記の放射能の回収基準のいずれかを第 7 日より前に満たした治験参加者は，第 5 日または第 6 日に退院した。ただし，放射能の回収基準を満たすか否かによらず，治験参加者の滞在期間は最長で第 14 日までとした。

投与期 A の治験薬投与から 10～17 日後に再び治験参加者は CRU に入院し，投与期 B の投与を受けた。投与期 B では，治験参加者に非標識 PF-06651600 200 mg を単回経口投与し，最高血漿中濃度到達時間（time of peak plasma concentration：T_{max}）（経口投与後約 0.5 時間）後に約 300 nCi の ^{14}C を含む ^{14}C-PF-06651600（放射性標識 PF-06651600）60 µg を IV 投与した。投与期 B では治験参加者は第-1 日から CRU に入院し，最長で第 7 日まで滞在した。治験参加者が第 7

日より前に投与期 A と同じ退院基準を満たした場合は，必要な試験手順の完了後に第 7 日より前に CRU から退院した。

本治験では，各治験参加者が CRU に滞在した期間の合計は，約 21 日間であった（スクリーニング期間，休薬期間および電話による追跡調査期間を除く）。

17.1.3. 診断および主な組み入れ基準

同意取得時点で 18 歳以上 55 歳以下，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2，かつ体重 50 kg（110 lbs）超の健康な男性を，本治験への組み入れに適格とした。

17.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

17.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 17-2 に示した。

Table 17-2. Investigational Product Description, Protocol B7981011

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
^{14}C-PF-06651600-15 IV specific activity	20190204	PFX000293	0.616	API
^{14}C-PF-06651600-15 Oral specific activity	20190304	PFX000294	0.617	API
PF-06651600-15	902/6651600/A/M/7	18-AP-00073	0.6080	API

Abbreviations: API = active pharmaceutical ingredient, IV = intravenous.

17.1.4.2. 用法および用量

両投与期とも，前夜から 10 時間以上の絶食後に治験薬を服用した。投与期 A では，おおよそ 8 時（±2 時間）に 300 nCi の放射能を含む ^{14}C-PF-06651600 200 mg を治験参加者は経口投与した。投与期 B では，非標識 PF-06651600 200 mg を経口投与し，約 0.5 時間後に ^{14}C-PF-06651600 60 µg を IV 投与した。両投与期とも，CRU 職員が治験参加者に約 240 mL の常温水とともに治験薬を経口投与した。実施国の法規制に従い，資格を持つ CRU 職員が ^{14}C-PF-06651600 を投与した。薬物動態（pharmacokinetics：PK）用検体採取日の条件を統一するため，投与後 4 時間はすべての治験参加者に横になることを禁止し（血圧，脈拍数および心電図の測定時は除く），食事および水以外の飲料の摂取を禁止した。

17.1.4.3. 投与期間

17.1.2 項参照。

17.1.5. 評価項目

17.1.5.1. 薬物動態の評価項目

ノンコンパートメント解析を用いて，血漿中濃度－時間データから，各治験参加者の PK パラメータを算出した。尿中 ^{14}C 総放射能および尿中 PF-06651600 濃度－時間データから，ノンコン

パートメント解析を用いて，各治験参加者の各投与後の ^{14}C 総放射能および PF-06651600 の尿中 PK パラメータを算出した。

血液検体

投与期 A では，^{14}C-PF-06651600 の経口投与前ならびに経口投与後 0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，3，4，6，8，12，24，48，72 および 96 時間に採血し（総 ^{14}C 測定用に投与前 9 mL およびそれ以外の各時点 4 mL，代謝物プロファイル評価用に各時点 9 mL，非標識 PF-06651600 の PK 解析用に各時点 2 mL），血漿検体を得た。

投与期 B では，^{14}C-PF-06651600 IV 投与後の PK 解析用に，PF-06651600 の経口投与後 0.5（^{14}C-PF-06651600 の IV 投与前），0.58（IV 投与終了時），0.67，0.83，1，1.25，1.5，2，2.5，3.5，4.5，6.5，8.5，12.5，24，48，72 および 96 時間に採血し（各時点 4 mL），血漿検体を得た。また，非標識 PF-06651600 の PK 解析用に，PF-06651600 の経口投与前ならびに経口投与後 0.25，0.5（^{14}C-PF-06651600 の IV 投与前），1，1.5，2，3.5，4.5，6.5，8.5，12.5，24，48，72 および 96 時間に採血し（各時点 2 mL），血漿検体を得た。

尿検体

投与期 A では，^{14}C-PF-06651600 経口投与後の総 ^{14}C の測定および代謝物の同定のため，投与前，投与後 0～12 時間，12～24 時間，その後は毎日（24 時間間隔），投与した放射能の 90%以上が排泄物（尿および糞）から回収されるまで，あるいは排泄物から 1 日に回収される放射能量が 2 日連続で投与量の 1%未満となるまで，尿検体を採取した。この放射能の回収基準を満たすか否かにかかわらず，退院日の朝まで毎日検体を採取した。

投与期 B では，^{14}C-PF-06651600 の IV 投与後の総 ^{14}C の測定および非標識 PF-06651600 の分析のため，非標識 PF-06651600 の経口投与前，経口投与後 0～12.5 時間，12.5～24 時間，その後は毎日（24 時間間隔），経口投与後第 7 日または投与期 A での尿検体の最終採取時点のいずれか早い方まで，尿検体を採取した。

便検体

投与期 A では，^{14}C-PF-06651600 の経口投与後の総 ^{14}C の測定および代謝物の同定のため，投与前，投与後 0～24 時間，その後は毎日（24 時間間隔），退院日の朝まで糞検体を採取した。

投与期 B では，投与期 A のデータから，投与した総放射能の 20%を上回る放射能が糞中排泄されることが示された場合，投与期 B の IV 投与前，IV 投与開始後に経口投与後 0～24 時間，その後は毎日（24 時間間隔），第 7 日まで糞検体を採取した。

嘔吐

投与期 A のみ，^{14}C-PF-06651600 の経口投与後 24 時間以内に治験参加者が嘔吐した場合，嘔吐物を採取し，放射能の評価のため保存することとした。嘔吐物を拭き取った布，汚染したシーツ，身体からの排出物を収集するために使用したティッシュペーパー（鼻血や嘔吐物の清掃に用いたものなど）を含むすべての嘔吐物を収集し，これらに含まれる放射能を測定する場合に備え，ラベルを付けた嘔吐物用の袋に入れて-20°C で保存することとした。

17.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象，身体的検査，バイタルサイン，12 誘導心電図および臨床検査値を評価した。

17.1.6. 統計解析方法

17.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

ADME マスバランス試験および放射性標識トレーサー試験のための標準的な症例数に基づき，症例数を約 6 例に設定した。この症例数は，過去のデータや仮説検定の基準に基づいて設定したものではなかった。

17.1.6.2. 解析対象集団[b]

治験に組み入れた解析対象集団：同意を取得したすべての治験参加者と定義した。

マスバランス解析対象集団：PF-06651600 の投与を 1 回受け，尿中および糞中の総放射能濃度について評価可能なデータが得られており，治験実施計画書からの逸脱がなく，マスバランス解析に影響し得る有害事象（経口投与後 2 時間以内の嘔吐による治験薬の吐き戻し，下痢または重度の便秘など）が認められなかったすべての治験参加者と定義した。

PK 濃度解析対象集団（PF-06651600）：治験薬の投与を受け，PF-06651600 の濃度データが 1 つ以上得られたすべての治験参加者と定義した。

PK 濃度解析対象集団（^{14}C）：治験薬の投与を受け，^{14}C のデータが 1 つ以上得られたすべての治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団（PF-06651600）：治験薬の投与を受け，主要な PF-06651600 の PK パラメータが 1 つ以上得られたすべての治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団（^{14}C）：治験薬の投与を受け，主要な ^{14}C の PK パラメータが 1 つ以上得られたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬に割り付けられ，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。本集団では，実際に投与を受けた治験薬に従って解析することとした。

17.1.6.3. 統計解析

記述統計量を用いて PK，放射能および安全性データを要約した。

本治験で要約した PK パラメータを Table 17-3 に示した。

---

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

[b] 総括報告書 16.1.9 項より補足

Table 17-3. PK Parameters to be Summarized Descriptively, Protocol B7981011

Matrix	Parameter	Summary Statistics
Plasma	AUC_{last}, AUC_{last}(dn), AUC_{inf}, AUC_{inf} (dn), C_{max}, C_{max} (dn), F, [CL/F (oral) or CL(IV)] and [V_z/F(oral) or V_{ss} (IV)]	N, arithmetic mean, median, CV%, standard deviation, minimum, maximum, geometric mean and geometric CV%.
Plasma	T_{max}	N, median, minimum, maximum.
Plasma	$t_{½}$	N, arithmetic mean, median, CV%, standard deviation, minimum, maximum.
Urine	Total ^{14}C Urine PO, Total ^{14}C Urine IV, % ^{14}C Urine PO, % ^{14}C Urine IV, Fa, Ae (PF-06651600 PO in Period B), Ae% (PF-06651600 PO in Period B), CL_r (PF-06651600 PO in Period B)	N, arithmetic mean, median, CV%, standard deviation, minimum, maximum.

Abbreviations: Ae = amount of unchanged drug excreted in urine, Ae% = percent of dose recovered unchanged in urine, AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time, AUC_{inf} (dn) = dose normalized AUC_{inf}, AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, AUC_{last}(dn) = dose normalized AUC_{last}, CL = clearance, CL/F = apparent clearance, CL_r = renal clearance, C_{max} = maximum plasma concentration, C_{max} (dn) = dose normalized C_{max}, CV = coefficient of variation, F = absolute bioavailability, Fa = fraction absorbed, IV = intravenous, N = number of subjects, PO = oral, $t_{½}$ = terminal half-life, T_{max} = time for C_{max}, V_{ss} = steady-state volume of distribution, V_z/F = apparent volume of distribution.

尿および糞中の放射能については，検体の各採取期間中に排泄された放射能およびそれらの合計を，投与した放射能の割合として報告した。尿中，糞中およびその合計の放射能の累積回収率について，個々の治験参加者および中央値のデータをグラフで示した。また，尿中，糞中およびその合計の放射能の回収率の合計を表に要約した。可能な場合は，放射能の排泄速度を推定した。

治験参加者の安全性を評価するため，有害事象，血圧，脈拍数および安全性に関する臨床検査値を本治験中に継続的に評価し要約した。臨床的懸念となる可能性がある臨床検査値，血圧および脈拍数の異常は記述した。安全性データを表またはグラフで示し，必要に応じて記述的に要約した。

17.2. 試験結果

17.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 17-4 に示した。6 例はいずれも投与期 A および投与期 B にそれぞれ異なる投与法（投与期 A：^{14}C-PF-06651600 200 mg の経口投与，投与期 B：非標識 PF-06651600 200 mg の経口投与および ^{14}C-PF-06651600 60 µg の IV 投与）で治験薬の投与を受けた。6 例全例が治験を完了した。

Table 17-4. PF-06651600 Protocol B7981011 Participant Evaluation Groups and Disposition Events Summary

Number (%) of Participants	^{14}C-PF-06651600 200 mg PO (N=6) n (%)	Unlabeled PF-06651600 200 mg PO & ^{14}C-PF-06651600 60 ug IV (N=6) n (%)
Assigned to Treatment	6 (100.0)	6 (100.0)
Treated	6 (100.0)	6 (100.0)
Not Treated	0	0
Discontinued	0	0
Completed	6 (100.0)	6 (100.0)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26JUL2019 (03:12) Source Data: adsl and adds Output File: ./nda1_cdisc/B7981011/adsl_s002_it Date of Generation: 01AUG2019 (10:48)
Table 14.1.1.3 is for Pfizer internal use.

17.2.2. 薬物動態の結果

マスバランス

投与期 A では，290 nCi の放射能を含む ^{14}C-PF-06651600 200 mg を単回経口投与したとき，投与後 240 時間までの総放射能回収率［平均値（n=5）±SD］は 85.6±9.2%であり，尿中で 66.1±13.4%，糞中で 19.5±4.0%であった。1 例は尿容器からの漏出による尿の欠失により，検体採取が不完全であったため，投与量の回収率の平均値算出から除外した。

投与期 B では，非標識 PF-06651600 200 mg の単回経口投与後に，T_{max}（約 0.5 時間後）時点で，300 nCi の放射能を含む ^{14}C-PF-06651600 60 µg を IV 投与した。投与後 144 時間までの総放射能回収率［平均値（n=5）±SD］は 83.0±4.7%であり，尿中で 70.5±4.3%，糞中で 12.5±3.7%であった。

非標識 PF-06651600，^{14}C-PF-06651600 および総 ^{14}C の血漿中 PK ならびに絶対的経口バイオアベイラビリティ（F）

最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}），0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinite time：AUC_{inf}），T_{max}，終末相の消失半減期（terminal half-life：$t_{½}$），IV 投与後のクリアランス（clearance：CL），経口クリアランス（apparent clearance：CL/F），IV 投与後の定常状態時の分布容積（steady-state volume of distribution：V_{ss}）および経口投与後の見かけの分布容積（apparent volume of distribution：V_z/F）を含む PK パラメータの記述統計量による要約を Table 17-5 に示した。

PF-06651600 は経口投与後に速やかに吸収され，T_{max} の中央値は投与期 A では 0.500 時間（範囲：0.500～1.00 時間），投与期 B では 0.467 時間（範囲：0.2670～0.483 時間）であった。投与期 B の ^{14}C-PF-06651600 の T_{max} の中央値は 0.083 時間であり，これは点滴終了時間と一致した。投与期 A の総 ^{14}C の T_{max} の中央値は 0.750 時間（範囲：0.500～1.00 時間）であった。

PF-06651600 の全身曝露量は投与期 A と投与期 B で同程度であった。投与期 A に比べて，投与期 B の AUC の幾何平均値はわずかに高く，C_{max} の幾何平均値はわずかに低かった。

Table 17-5. Descriptive Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameter Values Following Administration of ^{14}C-PF-06651600 200 mg PO (Period A) and Unlabeled PF-06651600 200 mg PO + ^{14}C-PF-06651600 60 µg IV (Period B), Protocol B7981011

Parameter Summary Statistics[a] by Treatment				
Parameter (units)	**^{14}C-PF-06651600 200 mg PO (Period A)**		**Unlabeled PF-06651600 200 mg PO + ^{14}C-PF-06651600 60 µg IV (Period B)**	
	PF-06651600	**Total ^{14}C**	**PF-06651600**	**^{14}C-PF-06651600**
N, n	6, 6	6, 0	6, 6	6, 6
AUC_{inf} (ng.hr/mL[b])	2567 (30)	NR	2903 (29)	1.325 (21)
AUC_{last} (ng.hr/mL[b])	2554 (30)	17470 (18)	2899 (29)	1.280 (22)
C_{max} (ng/mL[b])	1534 (27)	2987 (17)	1456 (33)	2.581 (12)
T_{max} (hr)	0.500 (0.500-1.00)	0.750 (0.500-1.00)	0.467 (0.267-0.483)	0.0830 (0.0830-0.117)
$t_{½}$ (hr)	1.612 ± 0.15955	NR	1.930 ± 0.39003	1.537 ± 0.13417
CL/F (L/hr) – Oral	77.42 (31)	NR	67.95 (29)	NA
CL (L/hr) – IV	NA	NA	NA	43.74 (21)
V_z/F (L) – Oral	179.0 (25)	NR	185.8 (18)	NA
V_{ss} (L) – IV	NA	NA	NA	73.82 (8)
AUC_{inf}(dn), (ng.hr/mL/mg[b])	12.91 (31)	NR	14.71 (29)	22.87 (21)
AUC_{last}(dn), (ng.hr/mL/mg[b])	12.84 (30)	87.83 (18)	14.69 (29)	22.08 (22)
C_{max}(dn), (ng/mL/mg[b])	7.728 (28)	15.06 (17)	7.378 (32)	44.47 (12)

Period B dosing: the ^{14}C-PF-06651600 IV dose was administered as an infusion over approximately 5 minutes starting approximately 0.5 hour after the unlabeled oral dose.
N = Number of participants in the treatment group contributing to the summary statistics; n = Number of participants where $t_{½}$, AUC_{inf}, $AUC_{inf(dn)}$, CL, CL/F, V_{ss} and V_z/F were determined where applicable.
NA = Not applicable for the analyte presented
NR = Not reported due to all participants failed to meet the reporting criteria
a. Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean (±SD) for $t_{½}$.
b. Units for radioactivity parameters are ng-eq/mL (C_{max}), ng-eq/mL/mg [C_{max} (dn)], ng-eq.hr/mL (AUC), ng-eq.hr/mL/mg [AUC(dn)] Period A Total ^{14}C only.

絶対的経口バイオアベイラビリティの統計解析結果を Table 17-6 に示した。PF-06651600 200 mg を単回経口投与したとき，投与量で補正した AUC_{inf}［dose normalized AUC_{inf}：AUC_{inf} (dn)］の調整済み幾何平均値の比（経口投与／IV 投与）として算出した絶対的経口バイオアベイラビリティは，64.30%［90%信頼区間（confidence interval：CI）：58.11%, 71.14%］であった。

Table 17-6. Statistical Analysis for Absolute Oral Bioavailability (F), Protocol B7981011

Parameter, units	Adjusted Geometric Means		F: Ratio (Test/Reference) of Adjusted Means[a]	90% CI for Ratio
	Unlabeled PF-06651600 (200 mg PO) Period B (Test)	^{14}C-PF-06651600 (60 µg IV) Period B (Reference)		
AUC_{inf}(dn), ng.hr/mL/mg	14.71	22.87	64.30	(58.11, 71.14)
AUC_{last}(dn), ng.hr/mL/mg	14.69	22.08	66.52	(60.17, 73.54)

Values were back-transformed from the log scale.
The model was a mixed effect model with treatment as fixed effects and participant as a random effect.
a. The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.

尿中総 ^{14}C パラメータおよび吸収率（F_a）

尿中総 ^{14}C パラメータを Table 17-7 に示した。尿中から回収した総 ^{14}C の投与量に対する割合（%Total ^{14}C）は，経口投与後で 64.93%，IV 投与後で 71.69%であった。

Table 17-7. Descriptive Summary of Urine Total ^{14}C Pharmacokinetic Parameter Values Following Administration of ^{14}C-PF-06651600 200 mg PO (Period A) and Unlabeled PF-06651600 200 mg PO + ^{14}C-PF-06651600 60 µg IV (Period B), Protocol B7981011

Parameter, units	Geometric Mean (Geometric %CV)	
	^{14}C-PF-06651600 200 mg PO (Period A)	Unlabeled PF-06651600 200 mg PO + ^{14}C-PF-06651600 60 µg IV (Period B)
N	5	6
Total ^{14}C Urine, ng-eq	129200000 (22)	41590 (6)
%Total ^{14}C Urine	64.93 (22)	71.69 (6)

One participant was excluded from Period A because of urine sample loss due to leak from the urine container.
N = Number of participants contributing to the summary statistics

経口投与後および IV 投与後の両方で欠失なく尿データが得られた 5 例では，投与量で補正した総 ^{14}C の幾何平均値の比（経口投与／IV 投与）として算出した F_a は 89.18%であった（Table 17-8）。

Table 17-8. Geometric Mean Ratio for Fa, Protocol B7981011

Parameter	Geometric Means		Fa: Ratio[a] Test (PO) / Reference (IV)
	^{14}C-PF-06651600 200 mg PO (Period A)	Unlabeled PF-06651600 200 mg PO + ^{14}C-PF-06651600 60 µg IV (Period B)	
%Total ^{14}C Urine	64.93	72.80	89.18

a. The ratio is expressed as a percentage.

PF-06651600 の尿中 PK

尿中排泄される PF-06651600 はわずかであり，投与期 B に投与量の約 4.203%が未変化体として尿中排泄された。腎クリアランス（renal clearance：CL_r）の幾何平均値は 2.854 L/hr であった（Table 17-9）。

Table 17-9. Descriptive Summary of Urine PF-06651600 Pharmacokinetic Parameter Values Following Administration of Unlabeled PF-06651600 200 mg PO + ^{14}C-PF-06651600 60 µg IV (Period B), Protocol B7981011

Parameter Summary Statistics[a]	
Parameter (Unit)	**Unlabeled PF-06651600 200 mg PO + ^{14}C-PF-06651600 60 µg IV (Period B)**
N	6
Ae (mg)	8.293 (13)
Ae%	4.203 (13)
CL_r (L/hr)	2.854 (26)

N = Number of participants in the treatment group and contributing to the summary statistics
a. Geometric mean (geometric %CV).

代謝物プロファイルの評価

プールしたヒト血漿抽出物（0～48 時間）の放射能測定液体クロマトグラフィー質量分析（liquid chromatography mass spectrometry：LC-MS）を行った結果，循環血中の主要な薬物関連成分は PF-06651600（循環血中放射能の 30.4%）およびシステイン抱合体 M2（PF-07034562，16.5%）の 2 つであった。その他の微量の血中薬物関連成分には，グルタチオン関連 M1（PF-07034563，4.3%），M3（PF-07034468，4.2%），464（3.9%）および初期の酸化代謝物 M4（PF-07297983，5.0%）ならびに下流の酸化物 336-3，304-4，M5（PF-07297982），336-1，320-1，336-2 があり，それぞれ循環血中放射能の 5.9%，3.5%，2.8%，2.2%，2.1%および 1.2%を占めた。

プールした尿（0～24 時間，回収した総 ^{14}C の 66.1%に相当）を放射能測定 LC-MS を用いて分析した結果，主要な薬物関連成分は，水酸化した M4（PF-07297983）および N-アセチルシステイン抱合体 M3（PF-07034468）の 2 つであり，それぞれ投与した総放射能の 16.3%および 10.3%であった。尿中のその他の微量代謝物は，グルタチオン関連 M2（PF-07034562，4.6%），M1（PF-07034563，4.0%）および 423（2.0%），下流の酸化代謝物 336-3（6.5%），M5（PF-07297982，3.3%），320-1（2.3%），318-2（1.5%），酸化グルクロニド 512（1.1%）ならびに未変化体（2.7%）であった。

プールした糞（24～96 時間，回収した総 ^{14}C の 19.5%に相当）のホモジネート抽出物の代謝プロファイルでは，グルタチオン関連の残渣ならびに様々な加水分解および酸化代謝物のパターンが示されたが，投与量の 1%を超える単一代謝物は認められなかった。

17.2.3. 安全性の結果

17.2.3.1. 有害事象[a]

因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の要約を Table 17-10 に示した。

本治験では，死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による試験中止，有害事象による治験薬の投与一時中止または減量，投与過誤は認められなかった。

^{14}C-PF-06651600 200 mg の経口投与後（投与期 A）に 6 件の有害事象が報告され，非標識 PF-06651600 200 mg の経口投与および ^{14}C-PF-06651600 60 µg の IV 投与後（投与期 B）に 3 件の有害事象が報告された。これらの有害事象はいずれも軽度であり，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

[a] 総括報告書本文 12.2.1 項および 12.2.2 項より補足

Table 17-10. PF-06651600 Protocol B7981011 Treatment-Emergent Adverse Events (All-Causalities and Treatment-Related)

	^{14}C-PF-06651600 200 mg PO		Unlabeled PF-06651600 200 mg PO & ^{14}C-PF-06651600 60 ug IV	
	All-Causalities	Treatment-Related	All-Causalities	Treatment-Related
Number of Participants	**n**	**n**	**n**	**n**
Participants evaluable for adverse events	6	6	6	6
Number of adverse events	6	0	3	0
Participants with adverse events	4	0	3	0
Participants with medication error events	0	0	0	0
Participants with serious adverse events	0	0	0	0
Participants with severe adverse events	0	0	0	0
Participants discontinued from study due to adverse events (a)	0	0	0	0
Participants discontinued study drug due to AE and continue Study (b)	0	0	0	0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0	0

Source：総括報告書本文 Table 13
Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events participants were counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Participants who had an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
(b) Participants who had an AE record that indicates that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26JUL2019 (03:11) Source Data: adae Output File: ./nda1_cdisc/B7981011/adae_s010_it Date of Generation: 02AUG2019 (05:21)
Table 14.3.1.2.1.1 is for Pfizer internal use.

因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の発現割合を，器官別大分類および基本語別に Table 17-11 に示した。

2 例以上で報告された有害事象は頭痛（2 例）のみであった（^{14}C-PF-06651600 200 mg の経口投与後に 1 例，非標識 PF-06651600 200 mg の経口投与および ^{14}C-PF-06651600 60 µg の IV 投与後に 1 例）。後者の治験参加者は治療としてアセトアミノフェンを服用した。すべての有害事象は治験終了時までに回復した。

Table 17-11. PF-06651600 Protocol B7981011 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All-Causalities and Treatment-Related)

Number of Participants Evaluable for AEs	^{14}C-PF-06651600 200 mg PO (N=6)		Unlabeled PF-06651600 200 mg PO & ^{14}C-PF-06651600 60 ug IV (N=6)	
	All-Causalities	Treatment-Related	All-Causalities	Treatment-Related
Number of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n**	**n**	**n**	**n**
With Any adverse event	4	0	3	0
胃腸障害	1	0	1	0
上腹部痛	0	0	1	0
下痢	1	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0	1	0
カテーテル留置部位炎症	0	0	1	0
カテーテル留置部位疼痛	1	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	1	0	0	0
節足動物咬傷	1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2	0	0	0
筋肉痛	1	0	0	0
頚部痛	1	0	0	0
神経系障害	1	0	1	0
頭痛	1	0	1	0

Source：総括報告書本文 Table 14
Participants were only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Participants at a higher level were not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may report two or more different
adverse events within the higher level category.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA v22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26JUL2019 (03:11) Source Data: adae Output
File: ./nda1_cdisc/B7981011/adae_s031_it Date of Generation: 02AUG2019 (05:23)
Table 14.3.1.2.2.1 is for Pfizer internal use.

17.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

17.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

17.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止例は認められなかった。

17.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

治験責任医師により，臨床的に意味があると判断された臨床検査値異常はなかった。バイタルサイン，身体的検査および心電図にも臨床的に意味のある所見は認められなかった。

17.3. 結論

- 投与期 A で経口投与した放射能の投与後 240 時間までの総回収率［平均値（n=5）±SD］は 85.6±9.2%であり，尿中で 66.1±13.4%，糞中で 19.5±4.0%であった。投与期 B で IV 投与した放射能の投与後 144 時間までの総回収率［平均値（n=5）±SD］は 83.0±4.7%であり，尿中で 70.5±4.3%，糞中で 12.5±3.7%であった。

- 投与期 A で ^{14}C-PF-06651600 を経口投与したときの主な消失経路は，グルタチオンを介した抱合および CYP450 による酸化であった。投与後 0～48 時間の循環血中に検出された主な薬物関連成分は，PF-06651600（30.4%）およびシステイン抱合体 M2（PF-07034562，16.5%）であった。投与後 0～24 時間の尿中に検出された主な薬物関連成分は，酸化体である M4（PF-07297983，16.3%）および N-アセチルシステイン抱合体 M3（PF-07034468，10.3%）であった。投与後 24～96 時間の糞のプロファイルではグルタチオン関連の残渣ならびに様々な加水分解および酸化代謝物のパターンが示されたが，投与量の 1%を超える単一代謝物は認められなかった。

- PF-06651600 の絶対的経口バイオアベイラビリティおよび F_a はそれぞれ 64.30%および 89.18%と推定された。

- PF-06651600 200 mg を経口投与したときの血漿中曝露量は，投与期 A と投与期 B で同程度であった。PF-06651600 を経口投与したときの終末相の見かけの $t_{½}$の平均値は，投与期 A と投与期 B でそれぞれ 1.612 時間および 1.930 時間であった。PF-06651600 を IV 投与したときの終末相の見かけの $t_{½}$の平均値も同程度（1.537 時間）であった。

- PF-06651600 を経口投与したときの CL/F の幾何平均値は，投与期 A と投与期 B でそれぞれ 77.42 L/hr および 67.95 L/hr であった。^{14}C-PF-06651600 を IV 投与したときの全身 CL の幾何平均値は 43.74 L/hr であった。PF-06651600 を経口投与したときの V_z/F の幾何平均値は，投与期 A と投与期 B でそれぞれ 179.0 L および 185.8 L であった。^{14}C-PF-06651600 を IV 投与したときの V_{ss} の幾何平均値は 73.82 L であった。

- 尿中排泄される PF-06651600 未変化体はわずかであり，投与量の約 4%であった。PF-06651600 の CL_r の平均値は 2.854 L/hr であった。

- 経口投与したときまたは同時に経口および IV 投与したときの PF-06651600 は，おおむね安全であり，忍容性も良好であった。

18. B7981036 試験（5.3.3.1.4，参考資料）

治験の標題：中国人健康治験参加者を対象に PF-06651600 を 10 日間経口投与したときの薬物動態を評価する第 1 相，単施設，非盲検，単群，反復投与試験

18.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（中国）

公表文献：なし

治験期間：2020 年 10 月 15 日～2020 年 11 月 19 日

開発段階：第 1 相

18.1.1. 目的

本治験の主要目的および評価項目の一覧を Table 18-1 に示した。

Table 18-1. 主要目的および評価項目，Protocol B7981036

分類	目的	評価項目
主要		
PK／安全性	• 中国人健康若年成人治験参加者を対象にPF-06651600の単回および反復経口投与時のPKおよび安全性を評価する。	• PF-06651600の血漿中主要PKパラメータ（データが利用可能な場合）： ✧ 単回投与：C_{max}，T_{max}，AUC_{inf}，AUC_{last}，$t_{½}$，AUC_{24}，MRT，V_z/F，CL/F ✧ 反復投与：C_{max}，T_{max}，AUC_{tau}，$t_{½}$，R_{ac}，$R_{ac,Cmax}$，C_{min}，C_{av}，MRT，V_{ss}/F，CL/F，PTF，PTS，R_{ss} • 安全性：有害事象，バイタルサイン（血圧，脈拍数および体温），12誘導心電図，身体的検査および安全性に関する臨床検査

Abbreviations: AUC_{24} = area under the concentration-time profile from time 0 to 24 hours, AUC_{inf} = area under the concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time, AUC_{last} = area under the concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, AUC_{tau}= area under the concentration-time profile from time 0 to time tau (tau), the dosing interval, where tau = 24 hours, C_{av} = average concentration for the dosing interval, CL/F = apparent clearance, C_{max}= maximum plasma concentration, C_{min} = lowest concentration observed during the dosing interval, MRT = mean residence time, PTF= peak-trough fluctuation, PTS = peak-trough swing, R_{ac} =observed accumulation ratio, $R_{ac,Cmax}$ =observed accumulation ratio for C_{max}, R_{ss} = steady state accumulation ratio, $t_{½}$= terminal half-life, T_{max}= time at which C_{max} occurred, V_{ss}/F = apparent volume of distribution as steady state, V_z/F = apparent volume of distribution.

18.1.2. 治験デザイン

本治験は中国人健康若年成人治験参加者を対象とした第 1 相，非盲検，単群，反復投与試験である。治験を完了し，すべての主要薬物動態（pharmacokinetics：PK）パラメータを評価可能な治験参加者が 8 例得られるように，約 9 例の治験参加者を本治験に組み入れることとした。治験参加者は，治験薬の初回投与前日（第-1 日）に治験実施医療機関（clinical research unit：CRU）に入院した。治験薬は第 1 日目から第 10 日目まで 1 日 1 回（once daily：QD）投与した。

18.1.3. 診断および主な組み入れ基準[a]

同意取得時点で年齢が 18 歳以上 45 歳以下であり，肥満指数（body mass index：BMI）が 19～27 kg/m^2，かつ体重 50 kg 超の健康な中国人男女を組み入れることとした。

18.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

18.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 18-2 に示した。

Table 18-2. Investigational Product Description, Protocol B7981036

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	Not applicable (N/A)	19-000952	50 mg	Tablet

18.1.4.2. 用法および用量

前夜からの 10 時間以上の絶食後，午前 8 時（±2 時間）に PF-06651600 200 mg（50 mg 錠を 4 錠）を 10 日間 QD 経口投与した。

18.1.4.3. 投与期間

18.1.2 項を参照。

18.1.5. 評価項目

18.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目[b]

<u>薬物動態</u>

第 1 日および第 10 日の投与前および投与 0.25，0.5，0.75，1，2，4，6，8，12，16 時間後，ならびに第 2，4，8，9 および 11 日の投与前に，適切にラベルを貼付したエチレンジアミン四酢酸二カリウム入り採血管に約 3 mL 採血し，PK 分析用の血漿検体約 1 mL を得た。治験依頼者の

[a] 総括報告書本文9.3.1項より補足

[b] 総括報告書本文9.5.3.2項および9.5.3.3項より補足

標準業務手順書に従い，バリデートされた高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometric method：HPLC-MS/MS）を使用して検体を分析した。

ノンコンパートメント解析法を用いて濃度－時間データを解析し，治験参加者および投与法ごとに PF-06651600 の PK パラメータを算出した（Table 18-3）。定量下限値未満の検体は 0 として解析した。PK 解析には実際の検体採取時間を使用した。

Table 18-3. Pharmacokinetic Parameters Determined, Protocol B7981036

Parameter	State[a]	Definition	Method of Determination
AUC_{24}	sd[b], ss	Area under the concentration-time profile from time 0 to 24 hours	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{tau}	sd[b], ss	Area under the concentration-time profile from time 0 to time tau (tau), the dosing interval, where tau = 24 hours.	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{last}	sd	Area under the concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last}).	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{inf} [c]	sd	Area under the concentration-time profile from time 0 extrapolated to infinite time.	$AUC_{last} + (C_{last}*/k_{el})$, where $C_{last}*$ was the predicted plasma concentration at the last quantifiable time point estimated from the log-linear regression analysis.
$t_{½}$[c]	sd, ss	Terminal half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} was the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log-linear concentration-time curve.
MRT [c]	sd, ss	Mean residence time	$(AUMC_{inf}/AUC_{inf})$ where $AUMC_{inf}$ was the area under the first moment curve derived using the linear/log trapezoidal method to the last predicted concentration C_{last}.
C_{max}	sd, ss	Maximum plasma concentration	Observed directly from data
T_{max}	sd, ss	Time at which C_{max} occurred	Observed directly from data as time of first occurrence
C_{min}	ss	Lowest concentration observed during the dosing interval	Observed directly from data
C_{av}	ss	Average concentration for the dosing interval	AUC_{tau} / tau
PTF	ss	Peak-trough fluctuation	$C_{max} – C_{min} / C_{av}$
PTS	ss	Peak-trough swing	$C_{max} – C_{min} / C_{min}$
CL/F [c]	sd, ss	Apparent clearance	Day 1: Dose / AUC_{inf} Day 10: Dose / AUC_{tau}
V_z/F [c]	sd, ss	Apparent volume of distribution	Day 1: Dose / (AUC_{inf} • k_{el}) Day 10: Dose / (AUC_{tau} • k_{el})
R_{ac}	ss	Observed accumulation ratio	Day 10 AUC_{tau} / Day 1 AUC_{tau}
$R_{ac,Cmax}$	ss	Observed accumulation ratio for C_{max}	Day 10 C_{max} / Day 1 C_{max}
R_{ss}	ss	Steady state accumulation ratio	Day 10 AUC_{tau} / Day 1 AUC_{inf}

Source：総括報告書本文 Table 3
a sd = single dose (Day 1); ss = steady state (ss, Day 10).
b Only for cohorts continuing to multiple-dose periods
c If data permitted.
Pharmacokinetic parameters were calculated using an internally validated software system, openNCA (version 2.2.16).

18.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性の評価には，有害事象，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体的検査および安全性に関する臨床検査が含まれた。

18.1.6. 統計解析方法

18.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

本治験では，統計的観点からの正式な症例数の推定は実施しなかった。中国の規制要件では，一般的に 8~12 例の健康治験参加者から被験薬の有効成分の PK プロファイルを得ることが要求される。

症例数は，過去のデータに基づき，中止の可能性を考慮し，治験の目的を達成するのに十分であり，かつ健康治験参加者への曝露を最小化することを考慮して，9 例とした。

治験参加者が治験を中止した場合に，治験依頼者と協議の上，治験責任医師の判断で代替の治験参加者を組み入れることができた。

18.1.6.2. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団：治験に組み入れた治験参加者のうち，治験薬の投与を受け，1 つ以上の濃度データが得られたすべての治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：治験に組み入れた治験参加者のうち，治験薬の投与を受け，1 つ以上の主要な PK パラメータが得られたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての治験参加者と定義した。

18.1.6.3. 統計解析

PK

PK 濃度および PK パラメータは，要約統計量を用いて解析した。

安全性

安全性データは表またはグラフで示し，適宜，記述的に要約した。治験参加者は，実際に投与を受けた治験薬に従い，解析した。

18.2. 試験結果

18.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳および解析対象集団を Table 18-4 に示した。9 例が本治験に割り付けられ，全例が治験を完了した。組み入れられた 9 例全例を安全性解析対象集団および PK 解析対象集団とした。組み入れられた中国人健康治験参加者の大部分は男性（6／9 例），および年齢が 26～35 歳（6／9 例）であり，BMI の平均値（標準偏差）は 23.8（1.62）kg/m^2 であった。

[a]総括報告書16.1.1項より補足

Table 18-4. Study Evaluation and Disposition Event Summary - All Participants (Protocol B7981036)

	PF-06651600 200 mg (PO, QD) (N=9) n (%)
Assigned to Treatment	9
Treated	9 (100.0)
Not Treated	0
Safety Population	9 (100.0)
PK Concentration Population	9 (100.0)
PK Parameter Population	9 (100.0)
Disposition Phase: Treatment	
Subjects Entered:	9 (100.0)
Discontinued	0
Completed	9 (100.0)
Ongoing	0
Disposition Phase: Follow-up	
Subjects Entered:	9 (100.0)
Discontinued	0
Completed	9 (100.0)
Ongoing	0

Source：総括報告書本文 Table 4
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06JAN2021 (03:27) Source Data: adsl/adds Table Generation: 08FEB2021 (21:44)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981036_PK/adsl_s001i
Table 14.1.1.3 PF-06651600 is for Pfizer internal use.

18.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

単回投与時および反復投与時の PK パラメータを Table 18-5 に記述的に要約した。

PF-06651600 200 mg を単回投与および反復投与したとき，PF-06651600 は速やかに吸収され，C_{max} 到達時間（time at which C_{max} occurred：T_{max}）の中央値はそれぞれ 0.500 時間および 0.750 時間であった。第 1 日の 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time profile from time 0 to 24 hours：AUC_{24}）および最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}）の幾何平均値は，それぞれ 3963 ng•hr/mL および 1848 ng/mL であった。反復投与後の第 10 日での投与間隔 tau の血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time profile over the dosing interval tau：AUC_{tau}，tau＝24 時間）および C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 5238 ng•hr/mL および 1964 ng/mL であった。C_{max} に達した後，血漿中濃度は単相性の消失を示し，$t_{½}$の平均値は単回投与時および反復投与時にそれぞれ 1.702 時間および 1.894 時間であった。10 日間 QD 反復投与したとき，第 10 日での累積係数は，AUC_{tau} の累積係数（observed accumulation ratio：R_{ac}），C_{max} の累積係数（observed accumulation ratio for C_{max}：$R_{ac,Cmax}$）および定常状態での累積係数（steady state accumulation ratio：R_{ss}）が，それぞれ 1.321，1.062 および 1.324 であり，蓄積は最小限であったことを示している。R_{ss} の幾何平均値は 1 より大きく，反復投与により PF-06651600 の曝露量は，線形的な増加よりもわずかに大きい増加を示すことが示唆された。

幾何変動係数（percent coefficient of variation：%CV）は，単回投与時の AUC_{24} で 24%，反復投与時の AUC_{tau} で 20%であった。単回投与時および反復投与時の C_{max} の幾何%CV は，それぞれ 26%および 49%であった。

Table 18-5. Descriptive Summary of Plasma PF-06651600 PK Parameters (Protocol B7981036)

Parameter, Unit[a,b]	PF-06651600 200 mg (PO, QD) (N=9)
Study Day: Day 1	
N1, N2	9, 9
AUC_{last}, ng.hr/mL	3952 (24)
AUC_{inf}, ng.hr/mL	3960 (24)
AUC_{24}, ng.hr/mL	3963 (24)
C_{max}, ng/mL	1848 (26)
T_{max}, hr	0.500 (0.500, 0.750)
$t_{1/2}$, hr	1.702 ± 0.19854
MRT,hr	2.43 (1.99, 2.84)
CL/F, L/hr	50.53 (24)
V_z/F,L	123.2 (25)
Study Day: Day 10	
N1, N2	9, 9
AUC_{tau}, ng.hr/mL	5238 (20)
C_{max}, ng/mL	1964 (49)
C_{min}, ng/mL	1.360 (-)
C_{av}, ng/mL	218.2 (20)
PTF	8.999 (31)
PTS	2460
T_{max}, hr	0.750 (0.500, 2.00)
$t_{1/2}$, hr	1.894 ± 0.22400
MRT,hr	2.78 (2.38, 3.67)
CL/F, L/hr	38.18 (20)
V_z/F,L	103.8 (24)
R_{ac}	1.321 (13)
$R_{ac,Cmax}$	1.062 (36)
R_{ss}	1.324 (13)

Source: Table 14.4.5.1.1
N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population
N1 = Number of participants contributing to the summary statistics
N2 = Number of participants contributing to the summary statistics for AUC_{inf}, $t_{1/2}$, MRT, CL/F, V_z/F on Day 1 or $t_{1/2}$, MRT, V_z/F on Day 10
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max}, MRT and arithmetic mean ± standard deviation for $t_{1/2}$
b. Individual values are listed when there are less than 3 evaluable measurements
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 08FEB2021 (22:20) Source Data: adpp Table Generation: 06APR2021 (21:31) Output File: ./nda1_cdisc/B7981036_PK/adpp_s101i

18.2.3. 安全性の結果

18.2.3.1. 有害事象[a]

有害事象の要約を Table 18-6 に示した。

[a] 総括報告書本文 12.2.2 項より補足

治験薬との因果関係を問わない有害事象は，7 例（77.8%）に 16 件報告され，治験薬と関連のある有害事象は 7 例（77.8%）に 9 件報告された。本治験では，重篤な有害事象，重度の有害事象，ならびに有害事象による治験中止，治験薬の投与中止，治験薬の減量および投与の一時中止は，いずれも報告されなかった。

Table 18-6. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities and Treatment Related) - Safety Analysis Set (Protocol B7981036)

	PF-06651600 200 mg (PO, QD)	
	All Causalities	Treatment Related
Number (%) of Participants	**n (%)**	**n (%)**
Participants evaluable for AEs	9	9
Number of AEs	16	9
Participants with AEs	7 (77.8)	7 (77.8)
Participants with medication error events	0	0
Participants with SAEs	0	0
Participants with severe AEs	0	0
Participants discontinued from study due to AEs[a]	0	0
Participants discontinued study drug due to AE and continued Study[b]	0	0
Participants with dose reduction or temporary discontinuation due to AEs	0	0

Source：総括報告書本文 Table 7
Includes data up to lag days after last dose of study drug.
Except for the Number of AEs participants are counted only once per treatment in each row.
SAEs - according to the investigator's assessment.
a. Participants who have an AE record indicating that the AE caused the participant to be discontinued from the study.
b. Participants who have an AE record indicating that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not cause the participant to be discontinued from Study.
MedDRA v23.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 11JAN2021 (09:14) Source Data: adae Table Generation: 07FEB2021 (22:55)
Output File: ./nda1 cdisc/B7981036/adae s010i
Table 14.3.1.2.3 PF-06651600 is for Pfizer internal use.

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象を Table 18-7 に示した。

治験薬との因果関係を問わない有害事象は，7 例（77.8%）に認められた。最も多く報告された治験薬との因果関係を問わない有害事象は，臨床検査（器官別大分類）のリンパ球数減少（基本語）であり，7 例（77.8%）に認められた。治験薬と関連のある有害事象は，7 例（77.8%）に認められ，すべて臨床検査（器官別大分類）であり，7 例に認められたリンパ球数減少および 2 例に認められた血小板数減少であった。報告された有害事象はいずれも軽度であった。

Table 18-7. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities and Treatment Related) - Safety Analysis Set (Protocol B7981036)

Number of Participants Evaluable for AEs	PF-06651600 200 mg (PO, QD) (N=9)	
Number (%) of Participants: by SOC and Preferred Term	All Causalities n (%)	Treatment Related n (%)
With Any AE	7 (77.8)	7 (77.8)
臨床検査	7 (77.8)	7 (77.8)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (11.1)	0
リンパ球数減少	7 (77.8)	7 (77.8)
血小板数減少	2 (22.2)	2 (22.2)
筋骨格系および結合組織障害	3 (33.3)	0
関節痛	1 (11.1)	0
筋肉痛	1 (11.1)	0
四肢痛	1 (11.1)	0
神経系障害	1 (11.1)	0
頭痛	1 (11.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (11.1)	0
鼻漏	1 (11.1)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (11.1)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (11.1)	0

Source：総括報告書本文 Table 8
Participants are only counted once per treatment for each row.
Includes data up to lag days after last dose of study drug.
Totals for the No. of participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may report two or more different AEs within the higher level category.
MedDRA v23.1 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 11JAN2021 (09:14) Source Data: adae Table Generation: 01FEB2021 (03:05) Output File: ./nda1_cdisc/B7981036/adae_s050
Table 14.3.1.2.4 PF-06651600 is for Pfizer internal use.

18.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

18.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

18.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止例は認められなかった。

18.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

臨床的に懸念される特定の基準を満たす臨床検査値異常が 5 例に認められた。1 例に認められたリンパ球異常は，治験責任医師の医学的および科学的判断により臨床的に重要と判断され，有

害事象の「リンパ球数減少」として報告された。他の 4 例に認められた臨床検査値異常は，治験責任医師により臨床的に重要とは判断されなかった。

本治験では，バイタルサインまたは 12 誘導心電図の異常の基準を満たした治験参加者は認められなかった。

18.3. 結論

- 第 1 日の AUC_{24} および C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 3963 ng•hr/mL および 1848 ng/mL であった。反復投与後の第 10 日での AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 5238 ng•hr/mL および 1964 ng/mL であった。

- 単回投与時および反復投与時の $t_{1/2}$ の平均値は，それぞれ 1.702 時間および 1.894 時間であった。

- 10 日間 QD 反復投与時の累積係数は，R_{ac}，$R_{ac,Cmax}$ および R_{ss} が，それぞれ 1.321，1.062 および 1.324 であった。R_{ss} の幾何平均値は 1 より大きく，反復投与により PF-06651600 の曝露量は，線形的な増加よりもわずかに大きい増加を示すことが示唆された。

- PF-06651600 は中国人健康治験参加者において，おおむね安全であり，忍容性も良好であった。

19. B7981016 試験（5.3.3.3.1，参考資料）

治験の標題：肝機能障害を有する治験参加者および肝機能が正常な健康治験参加者を対象にPF-06651600 の薬物動態，安全性および忍容性を評価する第 1 相，非無作為化，非盲検，反復投与試験

19.1. 試験概要

治験実施施設：2 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2019 年 7 月 19 日～2020 年 3 月 5 日

開発段階：第 1 相

19.1.1. 目的

本治験の主要目的，副次目的および評価項目を Table 19-1 に示した。

Table 19-1. 治験の目的および評価項目，Protocol B7981016

種類	目的	評価項目
パート 1		
主要		
PK	PF-06651600 反復投与後の PK に中等度の肝機能障害が及ぼす影響を評価する。	PF-06651600 の血漿中 PK パラメータ • AUC_{24}，C_{max}
副次		
安全性	PF-06651600 反復投与の安全性および忍容性を評価する。	AE，臨床検査値，バイタルサイン，身体的検査の評価
パート 2（該当する場合）		
主要		
PK	PF-06651600 反復投与後の PK に軽度の肝機能障害が及ぼす影響を評価する。	PF-06651600 の血漿中 PK パラメータ • AUC_{24}，C_{max}
副次		
安全性	PF-06651600 反復投与の安全性および忍容性を評価する。	AE，臨床検査値，バイタルサイン，身体的検査の評価

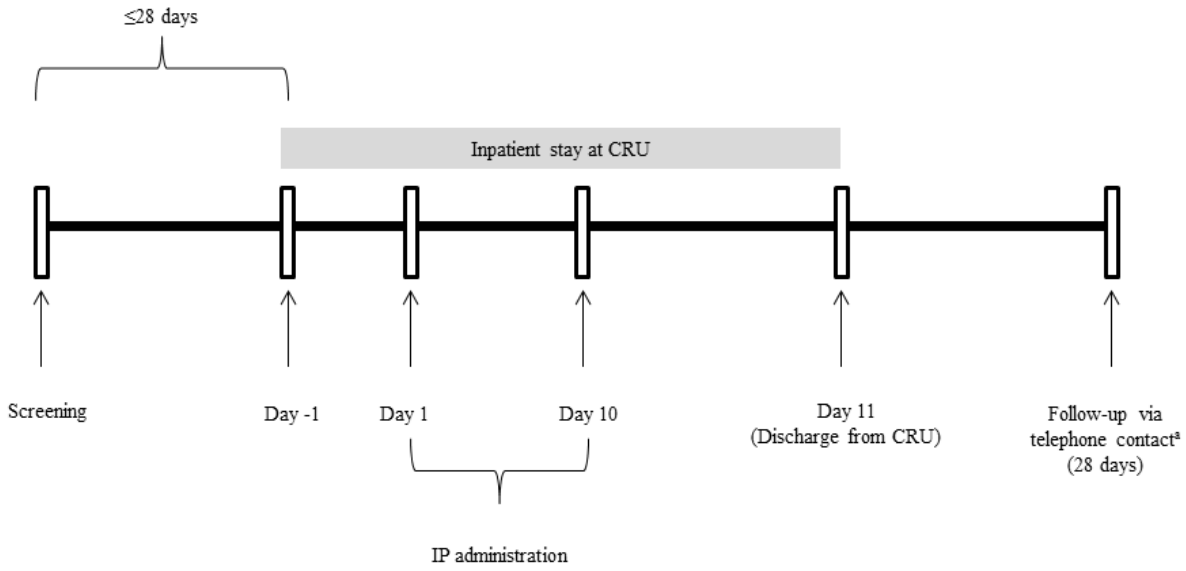
Abbreviations: AE = adverse event, AUC_{24} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to 24 hours post-dose, C_{max} = maximum observed plasma concentration, PK = pharmacokinetics.

19.1.2. 治験デザイン

本治験は，PF-06651600 の血漿中薬物動態（pharmacokinetics：PK），安全性および忍容性に肝機能障害が及ぼす影響を評価する非無作為化，非盲検，反復投与，並行群間比較試験であった。本治験は 2 部構成（パート 1 およびパート 2）であり，パート 2 に進む判定基準は，パート 1 で中等度の肝機能障害群の肝機能正常群に対する PF-06651600 の 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to 24

hours post-dose：AUC_{24}）の幾何平均値の比が 2.0 以上であった場合とした。本治験では，パート 1 の結果がパート 2 に進む判定基準に抵触しなかったため，パート 1 で治験を終了した。治験参加者は第 1 日から第 9 日まで，PF-06651600 30 mg の 1 日 1 回投与を受けた。第 10 日には，治験参加者は 8 時間絶食後に PF-06651600 30 mg の 1 日 1 回投与を受けた。治験デザインの概要を Figure 19-1 に示した。

Figure 19-1. Study Design, Protocol B7981016



Source：総括報告書本文 Figure 1
a. Follow-up telephone contact might occur as on-site visit for follow-up of clinically significant abnormal laboratory tests and/or ongoing AEs and occurred 28+3 days from administration of the final dose of IP.
Abbreviations: AE = adverse event, CRU = clinical research unit, IP = investigational product.

19.1.3. 診断および主な組み入れ基準

年齢 18 歳以上 70 歳以下，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～40 kg/m^2 かつ体重 50 kg（110 lb）超の，中等度の肝機能障害を有する者または肝機能が正常な者を本治験に組み入れた。

19.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

19.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 19-2 に示した。

Table 19-2. Identity of Investigational Product, Protocol B7981016

IP Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06651600-15 10 mg round white to off-white tablet	SW-SDM	17-002314	10 mg	Tablet

Source：総括報告書本文 Table 2

19.1.4.2. 用法および用量

第 1～9 日は非絶食下で，第 10 日は絶食下で PF-06651600 30 mg（10 mg 錠×3）を午前 8 時（±2 時間）に服用した。

19.1.4.3. 投与期間

19.1.2 項参照。

19.1.5. 評価項目

19.1.5.1. 薬物動態の評価項目

第 7 日～第 10 日の投与前および第 10 日の投与後から連続的に 24 時間にわたって約 2 mL 採血し，約 0.5 mL の血漿検体を得た。バリデートされた液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（liquid chromatography tandem mass spectrometric method：LC-MS/MS）を使用して，血漿中 PF-06651600 濃度を測定した。標準的なノンコンパートメント解析法を用いて血漿中濃度－時間データを解析し，PK パラメータを算出した（Table 19-3）。

Table 19-3. Pharmacokinetic Parameters, Protocol B7981016

Parameter	Definition	Method of Determination
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time to C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
AUC_{24}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to 24 hours post-dose	Linear/log trapezoidal method
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration	Linear/log trapezoidal method
CL/F	Apparent oral clearance	Dose / AUC_{24}
C_{trough}	Pre-dose concentration	Observed directly from data

Source：総括報告書本文 Table 3
PK parameter values were calculated using an internally validated software system, eNCA (version 2.2.4).

19.1.5.2. 安全性の評価項目

身体的検査，バイタルサイン，臨床検査値，有害事象および重篤な有害事象を評価した。

19.1.6. 統計解析方法

19.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

パート 1 では約 16 例（中等度の肝機能障害を有する治験参加者 8 例および正常な肝機能を有する治験参加者 8 例）を組み入れることとした。パート 2 を実施する場合は，軽度の肝機能障害を有する治験参加者を約 8 例組み入れることとした。症例数は，米国食品医薬品局の産業界向けガイダンス *Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling* に基づいて，設定した。

19.1.6.2. 解析対象集団[b]

PK 濃度解析対象集団：治験薬の投与を受け，PF-06651600 の濃度データが 1 つ以上得られたすべての治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：治験薬の投与を受け，PF-06651600 の主要な PK パラメータが 1 つ以上得られたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬が割り付けられ，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。本集団では，実際に投与を受けた治験薬に従って解析することとした。

19.1.6.3. 統計解析

PK 解析

PK パラメータを自然対数に変換した値に基づき，一元配置分散分析（analysis of variance：ANOVA）モデルを用いて試験投与群（中等度の肝機能障害群）と対照投与群（肝機能正常群）間の差の 90%信頼区間（confidence interval：CI）を算出し，PF-06651600 の PK パラメータに対する肝機能障害の影響を評価した。

安全性解析

記述統計量を用いて PF-06651600 の安全性データを評価した。

19.2. 試験結果

19.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 19-4 に示した。計 18 例に治験薬が割り付けられ，全例が本治験を完了した。安全性の解析は 18 例全例を対象に実施した。PK パラメータの解析は，有害事象による投与中止例 2 例（19.2.3.4 項）を除く 16 例を対象に実施した。

治験参加者の大部分は白人（18 例中 17 例）および男性（18 例中 11 例）であり，平均年齢は 58.3 歳（範囲：49～68 歳）であった。平均体重は 83.18 kg（範囲：66.9～107.9 kg），BMI の平均値は 29.91 kg/m^2（範囲：22.8～36.4 kg/m^2）であった。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

[b] 総括報告書 16.1.9.1 項より補足

Table 19-4. Study Evaluation and Disposition Event Summary, Protocol B7981016

Number of Participants	Moderate Hepatic Impairment (N=10)	Normal Hepatic Function (N=8)	Total (N=18)
Assigned to Treatment	10	8	18
Treated	10	8	18
Not Treated	0	0	0
Completed	10	8	18
Discontinued From Study	0	0	0
Safety Population	10	8	18
PK Concentration Population	10	8	18
PK Parameter Population	8	8	16

Source：総括報告書本文 Table 4
N=number of randomized participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21APR2020 (10:00) Source Data: adsl Output
File: ./nda1_cdisc/B7981016_CSR/adsl_s002i Date of Generation: 18MAY2020 (02:25)

19.2.2. 薬物動態の結果

中等度の肝機能障害を有する治験参加者では，肝機能が正常な治験参加者よりも AUC_{24}（それぞれ 454.5 ng•hr/mL および 383.6 ng•hr/mL）および最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration：C_{max}）（それぞれ 194.3 ng/mL および 186.9 ng/mL）がそれぞれ 18.5%および 4.0%高かった。PF-06651600 の曝露量パラメータを統計的に比較した結果を肝機能別に Table 19-5 に示した。

Table 19-5. Statistical Summary of Plasma PF-06651600 PK Parameters, Study B7981016

Parameter (Unit)	Geometric Means		Ratio (Test/Reference) of Geometric Means[a]	90% CI for Ratio[a]
	Moderate Hepatic Impairment Group Test	Normal Hepatic Function Group Reference		
AUC_{24} (ng.hr/mL)	454.5	383.6	118.50	(87.96, 159.64)
C_{max} (ng/mL)	194.3	186.9	104.00	(74.48, 145.23)

Source: Table 14.4.5.2
[a] The ratios (and 90% CIs) are expressed as percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 15MAY2020 (05:15) Source Data: adpp Output
File: ./nda1_cdisc/B7981016_CSR/adpp_s102i Date of Generation: 19MAY2020 (03:12)

19.2.3. 安全性の結果

19.2.3.1. 有害事象[a]

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の要約を Table 19-6 に示した。

治験全体で，治験薬との因果関係を問わない有害事象は 6 例（33.3%）に 7 件認められた。治験薬と関連のある有害事象は 5 例（27.8%）に認められ，重症度別にみると，重度，中等度および軽度の有害事象がそれぞれ 1 例，1 例および 3 例で認められた。重篤な有害事象は 1 例（5.6%），有害事象による投与中止は 2 例（11.1%）で認められた（血小板減少症 1 例，肝酵素上昇 1 例）。

肝機能別にみると，中等度の肝機能障害を有する治験参加者および肝機能が正常な治験参加者で，治験薬と因果関係を問わない有害事象がそれぞれ 4 例（40.0%）および 2 例（25.0%），治験薬と関連がある有害事象が 4 例（40.0%）および 1 例（12.5%）で認められた。重篤な有害事象，重度の有害事象，および有害事象による治験薬の投与中止は，中等度の肝機能障害を有する治験参加者でのみ認められ［それぞれ 1 例（10.0%），1 例（10.0%）および 2 例（20.0%）］，肝機能が正常な治験参加者には認められなかった。

[a] 総括報告書 12.2.2 項より補足

Table 19-6. Treatment-Emergent Adverse Events - All-Causality and Treatment-Related, Protocol B7981016

	Moderate Hepatic Impairment		Normal Hepatic Function		Total	
	All-Causality	Treatment-Related	All-Causality	Treatment-Related	All-Causality	Treatment-Related
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Participants evaluable for adverse events	10	10	8	8	18	18
Number of adverse events	5	5	2	1	7	6
Participants with adverse events	4 (40.0)	4 (40.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	6 (33.3)	5 (27.8)
Participants with medication error events	0	0	0	0	0	0
Participants with serious adverse events	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
Participants with severe adverse events	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
Participants discontinued from study due to adverse events	0	0	0	0	0	0
Participants discontinued study drug due to AE and continued Study	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	2 (11.1)	2 (11.1)

Source：総括報告書本文 Table 8
MedDRA v22.1 coding dictionary was applied.
An Adverse Event was considered as a Treatment-Emergent Adverse Event if it started after study treatment and before last visit.
The denominator is the number of participants in Safety Population, same as the number of participants evaluable for adverse events.
Except for the Number of Adverse Events, participants were counted only once per hepatic function group in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
n=number of participants in the specified category.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23APR2020 (02:44) Source Data: adae Output File: ./nda1_cdisc/B7981016_CSR_ahhoc1/adae_s010i Date of Generation: 22JUN2020 (08:33)

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の発現割合を，器官別大分類および基本語別に Table 19-7 に示した。治験薬との因果関係を問わない有害事象は，血小板減少症，下痢，胆汁うっ滞，節足動物咬傷および肝酵素上昇が各 1 例（5.6%）に，頭痛が 2 例（11.1%）に認められた。節足動物咬傷を除き，いずれも治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。胆汁うっ滞［1 例（5.6%）］は治験責任医師により重度と判断された。

Table 19-7. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - All-Causality and Treatment-Related, Protocol B7981016

	Moderate Hepatic Impairment (N=10)		Normal Hepatic Function (N=8)		Total (N=18)	
SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	All-Causality n (%)	Treatment-Related n (%)	All-Causality n (%)	Treatment-Related n (%)	All-Causality n (%)	Treatment-Related n (%)
With Any Adverse Event	4 (40.0)	4 (40.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	6 (33.3)	5 (27.8)
血液およびリンパ系障害	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
血小板減少症	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
胃腸障害	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
下痢	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
肝胆道系障害	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
胆汁うっ滞	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
傷害，中毒および処置合併症	0	0	1 (12.5)	0	1 (5.6)	0
節足動物咬傷	0	0	1 (12.5)	0	1 (5.6)	0
臨床検査	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
肝酵素上昇	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)
神経系障害	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (11.1)	2 (11.1)
頭痛	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (11.1)	2 (11.1)

Source：総括報告書本文 Table 9
MedDRA v22.1 coding dictionary was applied. MedDRA/J (v23.0) is applied for Japanese translation.
An Adverse Event was considered as a Treatment-Emergent Adverse Event if it started after study treatment and before last visit.
Participants were only counted once per hepatic function group per event.
If a participant had more than one occurrence in the same Preferred Term event category, only the most severe occurrence was counted.
N=number of safety population; n=number of participants in the specified category.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23APR2020 (02:44) Source Data: adae Output File: ./nda1_cdisc/B7981016_CSR/adae_s041i Date of Generation: 18MAY2020 (02:31)

19.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

19.2.3.3. 重篤な有害事象[a]

中等度の肝機能障害を有する治験参加者 1 例で第 39 日（第 10 日の PF-06651600 30 mg 1 日 1 回の最終投与から 29 日後）に胆汁うっ滞が認められ，重篤な有害事象として報告された。本事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたが，第 111 日に回復が報告された。

19.2.3.4. 有害事象による投与中止[b]

中等度の肝機能障害を有する治験参加者 2 例が，それぞれ軽度の血小板減少症および中等度の肝酵素上昇により治験薬の投与を中止した（いずれも第 5 日）。これらの事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたが，いずれも第 11 日に回復した。

19.3. 結論

- 中等度の肝機能障害を有する治験参加者に PF-06651600 30 mg を反復経口投与したときの血漿中 PF-06651600 の AUC_{24} は，肝機能が正常な治験参加者と比較して 18.5%高く，C_{max} は同程度であった。
- PF-06651600 はおおむね安全であり，忍容性も良好であった。

[a] 総括報告書 12.3.1.2 項より補足

[b] 総括報告書 12.2.3.1 項および 12.3.3 項より補足

20. B7981020 試験（5.3.3.3.2，参考資料）

治験の標題：腎機能障害を有する治験参加者および腎機能が正常な健康治験参加者を対象にPF-06651600 の薬物動態，安全性および忍容性を評価する第 1 相，非無作為化，非盲検，反復投与試験

20.1. 試験概要[a]

治験実施施設：2 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2019 年 8 月 19 日～2020 年 3 月 31 日

開発段階：第 1 相

20.1.1. 目的

本治験の主要および副次目的ならびに評価項目の一覧を Table 20-1 に示した。

Table 20-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981020

分類	目的	評価項目
主要		
PK	パート1：反復経口投与時のPF-06651600のPKに対する重度の腎機能障害の影響を評価する。 パート2（実施した場合）：反復経口投与時のPF-06651600のPKに対する中等度および軽度の腎機能障害の影響を評価する。	PF-06651600の血漿中PKパラメータ：C_{max}およびAUC_{24}
副次		
安全性	腎機能障害を有する治験参加者および腎機能が正常な健康治験参加者を対象にPF-06651600の安全性および忍容性を評価する。	安全性：有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査および12誘導心電図

Abbreviations: PK = pharmacokinetics; C_{max} = maximum plasma concentration; AUC_{24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours.

20.1.2. 治験デザイン[b]

本治験は，腎機能障害が PF-06651600 50 mg を 1 日 1 回（once daily：QD）反復投与したときの血漿中薬物動態（pharmacokinetics：PK），安全性および忍容性に及ぼす影響を評価する第 1 相，非無作為化，非盲検，反復投与，並行コホート比較，多施設共同試験であった。Table 20-2

[a] 総括報告書 16.1.4.1 項より補足

[b] 総括報告書 7 項より補足

に示したように，治験参加者を推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）に基づき組み入れ，正常腎機能コホートまたは腎機能障害コホートに分類することとした。

パート 1：重度の腎機能障害を有する治験参加者および腎機能が正常な治験参加者を各コホートに約 8 例を組み入れることとした。

パート 2：パート 2 実施の判断基準に該当した場合は，中等度および軽度の腎機能障害を有する治験参加者を各コホートに約 8 例を組み入れることとした。

コホート 1（重度の腎機能障害を有する治験参加者）の完了後，新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019：COVID-19）のパンデミックにより治験が中断された。その後，2021 年 1 月 12 日に，治験を中止して既に完了した PF-06651600 の複数の第 1 相試験から得られた腎機能が正常な治験参加者のデータを比較のために用いることとした。これらのデータを評価し，健康治験参加者に対して不必要な免疫抑制剤の曝露を行うことなく，PF-06651600 の血漿中 PK に対する重度の腎機能障害の影響を推定した。重度の腎機能障害を有する治験参加者と腎機能が正常な治験参加者の比較に関する解析は PMAR-EQDD-B798d-Other-1220 に報告した。

Table 20-2. Renal Function Categories by eGFR Ranges, Protocol B7981020

Cohort	Renal Impairment[a]	Estimated eGFR[b] (mL/min)	Number of Participants
1	Severe Renal Impairment	<30 and not requiring dialysis	8
2	None (Normal)	≥90	8
3	Moderate Renal Impairment	≥30 to <60	8
4	Mild Renal Impairment	60 – 89	8

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate.

c. Stages of renal impairment are based on Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease (CKD).

d. Estimate of eGFR based on Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula. The average of the 2 screening eGFR value will be used for group assignment.

- Step 1: eGFR (mL/min/1.73m^2) = 175 × ($S_{cr, std}$)$^{-1.154}$ × (Age)$^{-0.203}$ × (0.742 if female) × (1.212 if African American) where $S_{cr, std}$ denotes serum creatinine measured with a standardized assay.
- Step 2: Convert the MDRD-derived, body surface area (BSA)-adjusted eGFR obtained above to absolute eGFR (mL/min) for eligibility assessment using the following equation:

eGFR (mL/min) = eGFR (mL/min/1.73m^2) ×participant's BSA where BSA is calculated as BSA= (Weight$^{0.425}$ × Height$^{0.725}$) × 0.007184.

20.1.3. 診断および主な組み入れ基準

本治験では成人治験参加者のみを適格とした。コホート 1 の完了後に治験が中止となったため，コホート 1 の治験参加者の組み入れ基準のみを示した。コホート 1 の治験参加者の主な選択基準および除外基準は以下のとおりであった。

20.1.3.1. 選択基準

1. 慢性腎臓病（腎機能障害）を有する集団に該当する良好な全身健康状態を有する者

2. スクリーニング期間中に modification of diet in renal disease（MDRD）式に基づき以下の eGFR 基準を満たす者：

    - 重度の腎機能障害：eGFR が 30 mL/min 未満であるが，血液透析を必要としない者

    2 回のスクリーニング来院時に得た eGFR 値の差は 25%以下である必要があった。

3. 急性腎炎症候群を除くあらゆる腎機能障害を有する者（腎炎症候群の既往があるが寛解している者は可とした）

4. 併用薬の投与量が安定しており，病状管理ができている者：併用薬または治療が変更されている者も，基礎疾患がコントロールされていれば，場合に応じて治験依頼者と協議の上，可とした。

20.1.3.2. 除外基準

1. 腎移植を受けた者

2. 尿失禁がありカテーテルを挿入していない者

3. 投与前 6 週間以内に生ワクチンもしくは弱毒化ワクチンの接種を受けた者，または投与期間中もしくは投与中止後 6 週間以内にこれらのワクチンの接種を受ける予定の者

4. 処方薬，市販薬または栄養補助食品を，治験薬初回投与前 7 日間以内または半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に使用した者。治験参加者の安全性や治験の全体的な結果に影響を与えると考えられない市販薬の限定的な使用は，治験依頼者の承認を得た後，場合に応じて許可することとした。

    腎機能障害を有する者で，薬物スクリーニングの結果が陽性であった場合，PF-06651600 の PK を阻害するとは考えられない処方薬であれば，治験依頼者の承認を得た後に可とした。

5. 血液透析または腹膜透析を必要とする者

6. 治験参加者の安全性または PF-06651600 の PK に影響を与える可能性のある，他の臨床的に重要な疾患（薬剤性アレルギーを含むが，治験薬投与時に無処置で症状が認められていない季節性アレルギーは除く）を有する者。重大な肝疾患，心疾患もしくは肺疾患を有する者，または臨床的にネフローゼである者。高血圧，糖尿病，副甲状腺機能亢進症および虚血性心疾患などは，治験責任医師の判断により，治験参加者が医学的に安定しており，これらに対して投与された薬物が PF-06651600 の PK を阻害しないと予想された場合は可とした。

7. スクリーニング時に，5 分以上の仰臥位安静後の臥位血圧が 180 mmHg 以上（収縮期）または 110 mmHg 以上（拡張期）であった者。臥位血圧が 180 mmHg 以上（収縮期）または 110 mmHg 以上（拡張期）であった場合は，血圧測定をさらに 2 回繰り返し，3 回の測定値の平均を適格性評価に用いた。

8. エリスロポエチンの投与を受けていない者でヘモグロビン値が 10 g/dL（100 g/L）未満の者，またはエリスロポエチンの投与を受けている者でヘモグロビン値が 9.0 g/dL（90 g/L）未満の

者

20.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

20.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 20-3 に示した。

Table 20-3. Investigational Product Description, Protocol B7981020

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	N/A	17-002315	50 mg	Tablet

N/A = Not Applicable

20.1.4.2. 用法および用量

第 1 日から第 10 日まで，午前 8 時（±2 時間）に PF-06651600 50 mg（50 mg 錠を 1 錠）を 240 mL の常温水とともに経口投与した。第 1 日から第 9 日までは非絶食下で投与し，第 10 日は前夜からの 10 時間以上の絶食後，投与した。

20.1.4.3. 投与期間

20.1.4.2 項を参照。

20.1.5. 評価項目

20.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目[a]

薬物動態

約 3 mL の血液検体を採取し，約 1 mL の血漿を抽出して血漿中 PF-06651600 濃度を測定した。

ノンコンパートメント解析法を用いて濃度－時間データを解析し，治験参加者および投与法ごとに PF-06651600 の PK パラメータを算出した（Table 20-4）。定量下限値未満の検体は 0 として解析した。PK 解析には実際の検体採取時間を使用した。

[a] 総括報告書本文 9.5.3.1 項より補足

Table 20-4. Pharmacokinetic Parameters Determined in Protocol B7981020

Parameter	Definition	Method of Determination
AUC_{24}	Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{last}	Area under the concentration-time profile from time zero to the time of the last quantifiable concentration (C_{last})	Linear/Log trapezoidal method
C_{max}	Maximum plasma concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time at which C_{max} occurred	Observed directly from data as time of first occurrence
CL/F	Apparent oral clearance	Dose / AUC_{24}
C_{trough}	Pre-dose concentration	Observed from data as pre-dose concentrations on Days 8 – 10.
V_z/F	Apparent oral volume of distribution	Dose / (AUC_{24} . k_{el})

Source：総括報告書本文 Table 4
PK parameters were calculated using an internally validated software system, openNCA (version 2.2.16).

20.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性の評価には，身体的検査，バイタルサイン，体温，12 誘導心電図，臨床検査および有害事象が含まれた。

20.1.6. 統計解析方法

20.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

パート 1 では，重度の腎機能障害を有する治験参加者および腎機能が正常な治験参加者の評価可能例をそれぞれ 6 例以上得るために，各群に約 8 例を組み入れることとした。パート 2 を実施する場合は，中等度および軽度の腎機能障害を有する治験参加者の評価可能例をそれぞれ 6 例以上得るために，各群に約 8 例を組み入れることとした。症例数は，“FDA Guidance for Industry - Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function-Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling”の推奨事項に基づき設定した。

すべての評価を完了する前に治験参加者が治験を中止した場合に，治験責任医師および治験依頼者の判断で代替の治験参加者を組み入れることができた。

20.1.6.2. 解析対象集団 [a]

PK 濃度解析対象集団：治験に組み入れた治験参加者のうち，治験薬の投与を受け，1 つ以上の濃度データが得られたすべての治験参加者と定義した。

PK パラメータ解析対象集団：治験に組み入れた治験参加者のうち，治験薬の投与を受け，1 つ以上の主要な PK パラメータが得られたすべての治験参加者と定義した。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての治験参加者と定義した。治験参加者は，実際に投与を受けた治験薬に従い，解析した。

20.1.6.3. 統計解析

PK

反復投与後の PF-06651600 の血漿中 PK パラメータを血漿中濃度－時間データから算出した。PK 解析には実際の検体採取時間を使用した。

安全性

安全性データは治験参加者の安全性を評価するため，試験中，継続的にレビューし，要約した。臨床的に懸念事項となりうる臨床検査値，12 誘導心電図，血圧および脈拍数の異常について記述した。安全性データは表またはグラフで示し，適宜，記述的に要約した。

20.2. 試験結果

20.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 20-5 に示した。

重度の腎機能障害を有する治験参加者計 8 例を本治験に組み入れ，治験薬を投与した。全例が治験を完了した。治験参加者の大部分は白人であり，年齢の中央値は 58.5 歳（範囲：43~72 歳），BMI の中央値は 30.180 kg/m^2（範囲：27.84~33.60 kg/m^2）であった。

Table 20-5. Study Evaluation and Disposition Event Summary (Protocol B7981020)

Number (%) of Participants	Severe Renal Impairment (N=8) n (%)
Assigned to Treatment	8 (100.0)
Treated	8 (100.0)
Not Treated	0
Disposition Phase: Open Label Treatment	
Discontinued	0
Completed	8 (100.0)
Disposition Phase: Follow-Up	
Discontinued	0
Completed	8 (100.0)

Source：総括報告書本文 Table 5
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20JAN2021 (02:28) Source Data: adsl and adds Table Generation: 10FEB2021 (01:26)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981020/adsl_s002_it
Table 14.1.1.3 PF-06651600 is for Pfizer internal use.

20.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

重度の腎機能障害を有する治験参加者に PF-06651600 50 mg を QD 反復投与したときの第 10 日の血漿中 PF-06651600 濃度－時間プロファイル（中央値）を Figure 20-1 に示した。PF-06651600 の PK パラメータを Table 20-6 に記述的に要約した。

PF-06651600 は速やかに吸収され，C_{max} 到達時間（time at which C_{max} occurred：T_{max}）の中央値は 0.50 時間であった。0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours：AUC_{24}）および最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}）の幾何平均値は，それぞれ 986.3 ng•hr/mL および 445.6 ng/mL であった。

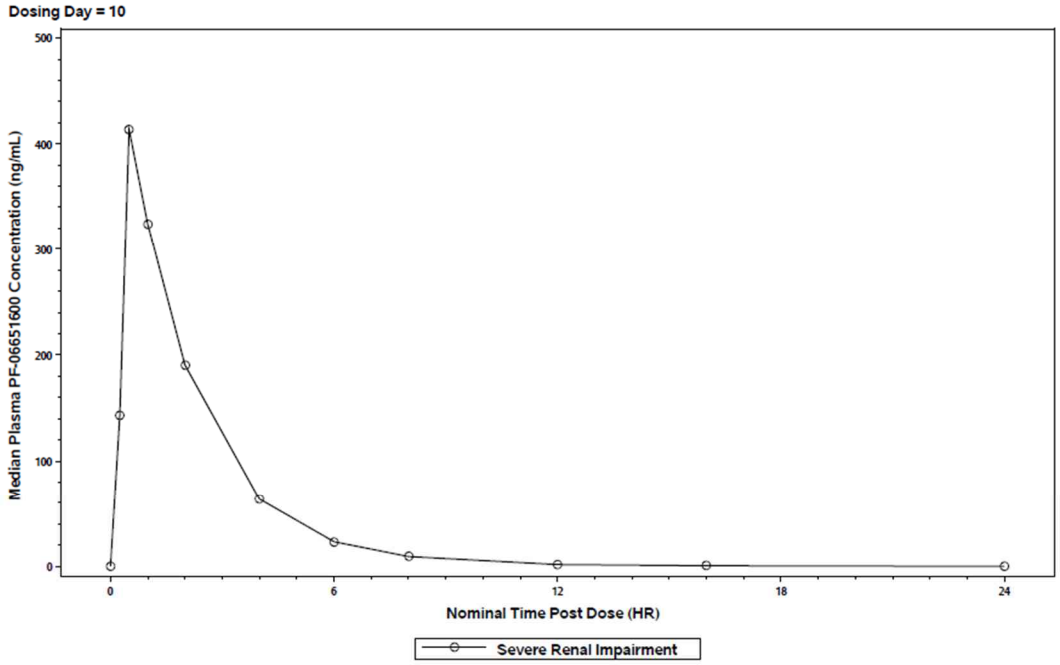
AUC_{24} および C_{max} の幾何変動係数（percent coefficient of variation：%CV）は，それぞれ 33%および 21%であった。

Table 20-6. Descriptive Summary of Plasma PF-06651600 PK Parameters by Renal Function Group Following Multiple 50 mg Oral Dose QD, Protocol B7981020

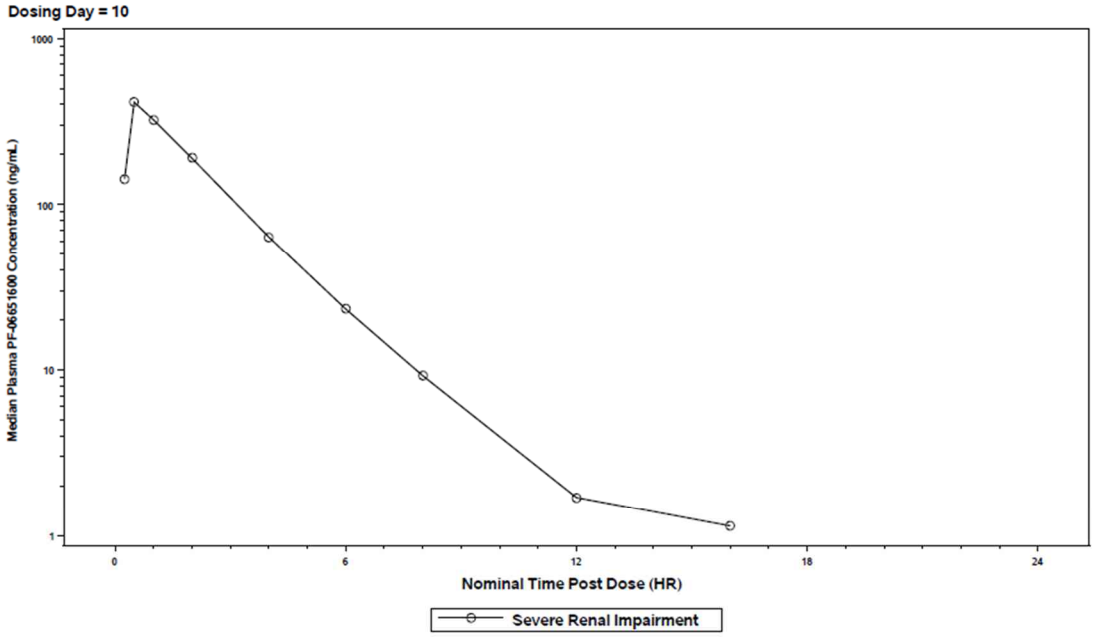
Parameter (Units)[a]	Severe Renal Impairment (N=8)
N2, N3	8, 8
AUC_{24} (ng.hr/mL)	986.3 (33)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	983.2 (33)
C_{max} (ng/mL)	445.6 (21)
CL/F (L/hr)	50.63 (34)
T_{max} (hr)	0.50 (0.25, 1.00)
V_Z/F (L)	122.6 (32)

Source: Table 14.4.5.1.1
Abbreviations: AUC_{24} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{last} = area under the concentration-time profile from time zero to the time of the last quantifiable concentration; CL/F = apparent oral clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; T_{max} = time at which C_{max} occurred; V_Z/F = apparent oral volume of distribution.
N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population.
N2 = Number of participants in the treatment group and contributing to the summary statistics.
N3 = Number of participants contributing to the summary statistics for CL/F and V_Z/F.
a.Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 11MAR2021 (00:36) Source Data: adpp Table Generation: 12MAR2021 (06:16)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981020_PK/adpp_s101_it

Figure 20-1. Median Plasma PF-06651600 Concentration-Time Profiles by Day, Protocol B7981020 (Upper panel: linear scale, lower panel: semi-logarithmic scale)



The lower limit of quantification is 0.500 ng/mL.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 11MAR2021 (00:36) Source Data: adpc Table Generation: 12MAR2021 (03:16)
Output File: /nda1_cdisc/B7981020_PK/adpc_f201



The lower limit of quantification is 0.500 ng/mL.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 11MAR2021 (00:36) Source Data: adpc Table Generation: 11MAR2021 (03:48)
Output File: /nda1_cdisc/B7981020_PK/adpc_f202

20.2.3. 安全性の結果

20.2.3.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 20-7 に示した。

治験薬との因果関係を問わない有害事象は 3 例に 6 件報告され，治験薬と関連のある有害事象は 2 例に 3 件報告された。本治験では，重篤な有害事象，重度の有害事象，ならびに有害事象による治験中止，治験薬の投与中止，治験薬の減量および投与の一時中止は，いずれも報告されなかった。

Table 20-7. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events - All Causalities and Treatment Related - Safety Analysis Set (Protocol B7981020)

Number of Participants	Severe Renal Impairment All-Causality (n)/Treatment-Related (n)
Participants evaluable for adverse events	8/8
Number of adverse events	6/3
Participants with adverse events	3/2
Participants with serious adverse events	0/0
Participants with severe adverse events	0/0
Participants discontinued from study due to adverse events[a]	0/0
Participants discontinued study drug due to AE and continue Study[b]	0/0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0/0

Source：総括報告書本文 Table 8
Included all data collected since the first dose of study drug.
Except for the number of adverse events Participants were counted only once per treatment in each row.
Serious adverse events - according to the investigator's assessment.
(a) Participants who had an AE record that indicated that the AE caused the participant to be discontinued from the study.
(b) Participants who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the participant to be discontinued from Study.
MedDRA v23.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21JAN2021 (02:17) Source Data: adae Table Generation: 10FEB2021 (01:26) Output File: ./nda1_cdisc/B7981020/adae_s010_it
Table 14.3.1.4.1 PF-06651600 is for Pfizer internal use.

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象を Table 20-8 に示した。

治験薬と関連のある有害事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加および浮動性めまいであった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加およびアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は，同一の治験参加者に同時に発現した。複数例に認められた有害事象はなかった。いずれの有害事象も軽度であった。

Table 20-8. Incidence of Treatment - Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - All Causalities and Treatment Related - Safety Analysis Set (Protocol B7981020)

Number of Participants Evaluable for AEs by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Severe Renal Impairment All-Causality (n)/ Treatment-Related (n) (N=8)
With Any Adverse Event	3/2
眼障害	1/0
ドライアイ	1/0
臨床検査	1/1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1/1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1/1
筋骨格系および結合組織障害	1/0
四肢痛	1/0
神経系障害	1/1
浮動性めまい	1/1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1/0
鼻出血	1/0
Total preferred term events	6/3

Includes all data collected since the first dose of study drug.
Participants are counted only once per treatment per event.
MedDRA v23.1 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.
N/n = number of participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21JAN2021 (02:17) Source Data: adae Table Generation: 20FEB2021 (03:20)
Output File: ./nda1 cdisc/B7981020/adae s041 it
Table 14.3.1.4.2 PF-06651600 is for Pfizer internal use.

20.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

20.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

20.2.3.4. 有害事象による投与中止

本治験では有害事象による投与中止例は認められなかった。

20.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査[a]

臨床検査では，すべての治験参加者で，血中尿素窒素値増加［基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 1.3 倍超］およびクレアチニン値増加（ULN の 1.3 倍超）が認められた。尿酸

[a] 総括報告書本文 12.5 項より補足

値増加（ULN の 1.2 倍超）および尿タンパクの増加（1+以上）は 6 例（75%）で認められた。いずれの臨床検査値異常も，臨床的に重要とは判断されなかった。

バイタルサインでは，仰臥位収縮期血圧のベースラインからの 30 mmHg 以上の上昇が 1 例に認められた。この他，バイタルサインの異常の基準を満たした所見は認められなかった。

心電図上の Q 波の開始から S 波の終了までの時間（QRS 間隔）の延長（140 msec 以上）が 1 例に認められ，Fridericia 法の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）の延長（450 msec 超 480 msec 以下）が他の 1 例に認められた。

20.3. 結論

- 重度の腎機能障害を有する治験参加者に PF-06651600 を反復経口投与したときの第 10 日の PF-06651600 の吸収は速やかであり，T_{max} の中央値は 0.50 時間であった。AUC_{24} および C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 986.3 ng•hr/mL および 445.6 ng/mL であった。
- PF-06651600 の重度の腎機能障害を有する治験参加者に対する忍容性は，おおむね良好であった。

21. B7981045 試験（5.3.4.1.1，参考資料）

治験の標題：健康成人治験参加者を対象としたリトレシチニブ（PF-06651600）単回投与時の JAK3 および TEC ファミリーのキナーゼに対する標的占有率および機能的阻害を評価する第 1 相，2 群，非盲検試験

21.1. 試験概要

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2021 年 10 月 22 日～2022 年 1 月 14 日

開発段階：第 1 相

理論的根拠：本治験は，リトレシチニブに不可逆的に結合する 2 種類のキナーゼファミリー［ヤヌスキナーゼ 3（Janus kinase 3：JAK3）および癌細胞内で発現するチロシンキナーゼ（tyrosine kinase expressed carcinoma：TEC）］に対するリトレシチニブの標的範囲および標的占有率（target occupancy：TO）を評価することを目的とした。また，TO に加えて，JAK3 または TEC ファミリーのキナーゼ機能を介する伝達経路へのリトレシチニブの影響も評価した。本治験に用いた機能的アッセイは，リトレシチニブが JAK3 および TEC シグナル伝達経路の両方を阻害することを確認するために設計されたものであり，採用したアッセイ方法の重要な違い（アッセイのタイミングおよび細胞刺激に対する生物学的な計測感度の特性）から，JAK3 および TEC 阻害の定量的な比較には適していない。

21.1.1. 目的

本治験の目的ならびに評価項目の一覧を Table 21-1 に示した。

Table 21-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981045

分類	目的	評価項目
主要		
PD	リトレシチニブ単回経口投与時の PBMC 中の JAK3 および TEC ファミリーのキナーゼに対する TO を検討する。	JAK3 および TEC ファミリーのキナーゼ（BTK，ITK，RLK/TXK，TEC および BMX）に対する TO（%）
副次		
PK	リトレシチニブ単回経口投与後 48 時間までの血漿中曝露量を評価する。	リトレシチニブの血漿中 PK パラメータ（C_{max}，T_{max}，C_{last}，C_{av}，AUC_{last} および AUC_{24}）
安全性	健康成人治験参加者を対象にリトレシチニブ単独経口投与時の安全性および忍容性を評価する。	有害事象，臨床検査値およびバイタルサインの評価
三次		
PD	リトレシチニブ単回経口投与後 48 時間までの PBMC 中の TO とリトレシチニブの血漿中曝露量との関連性を検討する。	TO_{max} および IC_{50}
PD	リトレシチニブ投与による BTK および JAK3 経路を介した全血 ex vivo 刺激後の機能活性を評価する。	ベースラインからの B 細胞上の CD69 平均蛍光強度の低下率 ベースラインからの T 細胞内の pSTAT5 平均蛍光強度の低下率

Abbreviations: TEC = tyrosine kinase expressed carcinoma, AUC_{last} = area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last}), AUC_{24} = area under the concentration-time profile from time 0 to 24 hours, BMX = bone marrow tyrosine kinase gene in chromosome X, BTK = Bruton's tyrosine kinase, C_{av} = average plasma concentration from time 0 to 24 hours over the 24 hours period, CD = cluster of differentiation, C_{last} = plasma concentration at 48 hours post-dose, C_{max} = maximum observed plasma concentration, IC_{50} = Ritlecitinib plasma concentrations at 50% TO_{max}, ITK = interleukin-2 inducible T-cell kinase, PBMC = peripheral blood mononuclear cells, pSTAT5 = phosphorylated signal transducer and activator of transcription 5, RLK = resting lymphocyte kinase, TO = target occupancy, TO_{max} = maximal inhibition (occupancy) by ritlecitinib, T_{max} = time for C_{max}, TXK = tyrosine kinase expressed in T cells.

21.1.2. 治験デザイン[a]

本治験は，健康成人治験参加者を対象にリトレシチニブ単回投与時の JAK3 および TEC ファミリーのキナーゼに対する TO および機能的阻害を評価する第 1 相，2 群並行群間，非盲検，単回投与試験であった。

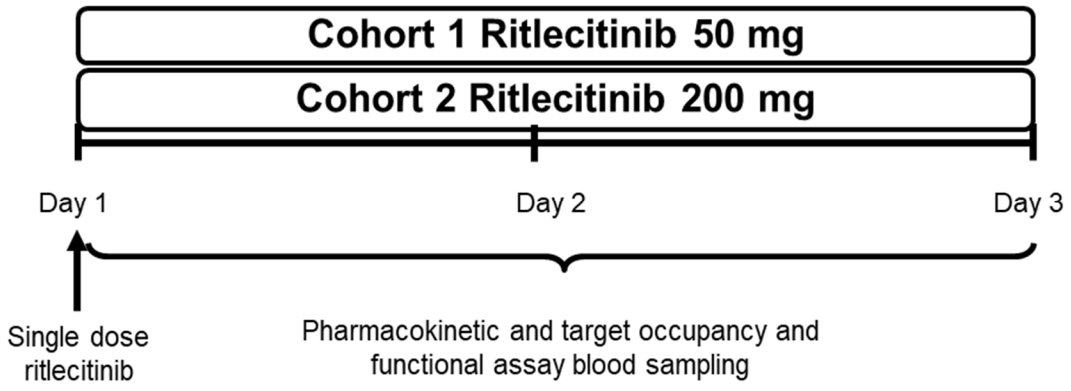
第 1 日に，リトレシチニブ 50 mg または 200 mg を単回経口投与するために，治験参加者を各群に組み入れた。リトレシチニブの薬物動態（pharmacokinetic：PK），TO および機能的アッセイ評価のために，投与後 48 時間にわたり血液検体を採取した。

本項では，最後の治験参加者の最終来院日までのすべての安全性，PK および薬力学（pharmacodynamic：PD）データを評価対象とした。

[a] 総括報告書本文 3.1 項より補足

治験デザインの概要を Figure 21-1 に示した。

Figure 21-1. Study Design, Protocol B7981045



Source: 総括報告書本文 Figure 1
Participants were followed-up via a telephone contact at least 28 calendar days, and up to 35 calendar days after administration of the study intervention(s).

21.1.3. 診断および主な組み入れ基準[a]

年齢が 18 歳以上 60 歳以下，肥満指数（body mass index：BMI）が 17.5～30.5 kg/m^2，かつ体重 50 kg（110 lb）超で，病歴，身体的検査，12 誘導心電図および臨床検査などの医学的評価により健康であることが確認された男性および女性を組み入れることとした。

21.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

21.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 21-2 に示した。本治験では，リトレシチニブ 50 mg の投与にはリトレシチニブ 50 mg カプセル剤 1 カプセルを，リトレシチニブ 200 mg の投与にはリトレシチニブ 50 mg カプセル剤 4 カプセルを使用した。治験薬は，投与単位ごとの小分け用の容器とともに Clinical Research Unit（CRU）に供給し，治験参加者には小分け用の容器に入れた状態で提供した。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

Table 21-2. Investigational Product Description, Protocol B7981045

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06651600-15 50 mg Yellow/Blue Hypromellose Capsule	DC5781	20-001221	50 mg	Capsule

21.1.4.2. 用法および用量[a]

前夜からの 10 時間以上の絶食後，第 1 日の午前 8 時（±2 時間）に，治験参加者にリトレシチニブ 50 mg または 200 mg を経口投与した。治験実施医療機関のスタッフが，約 240 mL の常温水とともに治験薬を投与した。治験参加者は，いずれの治験薬も飲み込む前に細工したり，噛んだりせずに，そのまま服用した。

PK 用検体採取日の条件を一定にするため，投与後 4 時間は臥位になることを禁止し（血圧，脈拍数および心電図測定時は除く），摂食および水以外の飲料の摂取を禁止した。

21.1.4.3. 投与期間

21.1.2 項を参照。

21.1.5. 評価項目 [a]

21.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬力学

リトレシチニブによる JAK3，ブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton tyrosine kinase：BTK），インターロイキン 2 誘導性 T 細胞キナーゼ（interleukin-2-inducible T-cell kinase：ITK），TEC，TXK 遺伝子にコードされたチロシンキナーゼ（tyrosine protein kinase encoded by the TXK gene：TXK）および X 染色体上の骨髄チロシンキナーゼ遺伝子（bone marrow tyrosine kinase gene in chromosome X：BMX）に対する TO を評価した。

フローサイトメトリーを用いて，JAK3 が関与するサイトカインであるインターロイキン-15（interleukin-15：IL-15）による ex vivo 刺激後の T 細胞内のリン酸化シグナル伝達兼転写活性化因子 5（phosphorylated signal transducer and activator of transcription 5：pSTAT5）レベルを測定し，JAK3 を介した機能的阻害を経時的に評価した。

フローサイトメトリーを用いて，免疫グロブリン（immunogloblin：Ig）D 抗体と B 細胞受容体（B cell receptor：BCR）の結合による ex vivo 刺激後の B 細胞上の分化抗原群（cluster of differentiation：CD）69 発現レベル低下を測定し，BTK を介した機能的阻害を経時的に評価した。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

薬物動態

治験依頼者の標準業務手順書に従い，バリデートされた分析法を用いて，血漿中リトレシチニブ濃度測定のために採取した検体を分析した。

ノンコンパートメント解析法を用いて血漿中濃度－時間データを解析し，治験参加者および群ごとにリトレシチニブの血漿中 PK パラメータを算出した（Table 21-3）。定量下限値未満の検体は 0 として解析した。PK 解析には実際の検体採取時間を使用した。

Table 21-3. Pharmacokinetic Parameters Determined, Protocol B7981045

Parameter	Definition	Method of Determination
AUC_{24}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	Linear/Log trapezoidal method
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (C_{last})	Linear/Log trapezoidal method
C_{av}	Average plasma concentration from time 0 to 24 hours over the 24 hours period	$AUC_{24}/24$
C_{last}	Last quantifiable plasma concentration	Observed directly from data
C_{max}	Maximum observed concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence

PK parameter values were calculated using an internally validated software system, oNCA (version 2.4.33).

21.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性の評価には，バイタルサイン（脈拍数および血圧），12 誘導心電図，有害事象および安全性に関する臨床検査が含まれた。

21.1.6. 統計解析方法[a]

21.1.6.1. 症例数の設定根拠

各群 6 例以上の治験参加者が治験薬の投与を受けることができるように，各群 8 例の治験参加者をスクリーニングすることとした。本治験では，JAK3 および TEC ファミリーの各キナーゼに対する TO 検討のための臨床的適切性，PK および PD 評価の適切性，ならびに各群の健康治験参加者への曝露の最小化を考慮して，約 16 例（2 群，各群 8 例）を目標症例数とした。TO，PK および PD，ならびに安全性データのいずれについても，正式な推測統計は実施しなかった。

治験参加者が治験を中止した場合，その中止が治験薬と関連のある安全性または忍容性にかかわる臨床的に重要な事象である場合を除き，治験依頼者および治験責任医師の判断で代替の治験参加者を組み入れることができた。

[a] 総括報告書 16.1.1 項および 16.1.9 項より補足

21.1.6.2. 解析対象集団

PK 濃度解析対象集団：治験薬の投与を受け，血漿中濃度データが 1 つ以上得られたすべての治験参加者と定義した。

PD 解析対象集団：治験薬の投与を受け，TO が 1 回以上得られたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての治験参加者と定義した。

21.1.6.3. 統計解析

薬力学

主要評価項目のリトレシチニブによる JAK3，BTK，ITK，TEC，TXK および BMX に対する TO について，各キナーゼに対する TO ならびに TO のベースラインからの変化量および変化率を評価した。各キナーゼに対する各評価時点の TO は，100%からリトレシチニブが結合していないフリーの標的の割合（%）を差し引いて算出した。ベースラインの TO は，いずれかが欠測した場合を除き，第 1 日の投与 1 時間前および投与直前の 2 時点の平均値とした。TO プロファイルについて，群および規定の評価時点ごとにグラフに示し，記述的に要約した。TO およびベースラインで調整した TO の 90%信頼区間も示した。

バイオマーカーである B 細胞上の CD69 発現および T 細胞内の pSTAT5 の蛍光強度のベースラインからの変化率について，群および評価時点ごとに要約統計量を算出した。ベースラインの CD69 および pSTAT5 レベルは，いずれかが欠測した場合を除き，第 1 日の投与 1 時間前および投与直前の 2 時点の平均値とした。CD69 および pSTAT5 の蛍光強度とリトレシチニブの血漿中曝露の関連性について，グラフを用いて評価した。

薬物動態

標準的なノンコンパートメント解析法を用いて PK パラメータを算出した。群ごとに各 PK パラメータにつき Table 21-4 に示す要約統計量を示した。

Table 21-4. PK Parameters to be Summarized Descriptively, Protocol B7981045

Parameter	Summary Statistics
AUC_{24}, AUC_{last}, C_{av}, C_{max}, C_{last}	N, arithmetic mean, median, cv%, standard deviation, minimum, maximum, geometric mean and geometric cv%.
T_{max}	N, median, minimum, maximum.

Source: 総括報告書 16.1.9

PK パラメータの算出には，実際の検体採取時間を用いた。PK パラメータと用量との関連性を評価するために，対数スケールを用いて各用量に対する 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time profile from 0 to 24 hours：AUC_{24}），0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}）および最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration：C_{max}）をプロットした。治験参加者ごとの値，用

量ごとの幾何平均値，用量で標準化した値（治験参加者ごとの値および幾何平均値を用量で除した 1 mg 用量あたりの値）および標準化していない値をプロットした。

安全性

すべての安全性解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。有害事象，心電図，血圧，脈拍数および安全性に関する臨床検査は，治験参加者の安全性を評価するため，治験中は継続的にレビューし，要約した。臨床的に懸念事項となりうる臨床検査値，心電図，血圧および脈拍数の異常について記述した。安全性データは表またはグラフに示し，適宜，記述的に要約した。

21.2. 試験結果

21.2.1. 治験参加者の内訳および特性[a]

治験参加者の内訳を Table 21-5 に示した。

計 16 例を本治験に組み入れ，そのうち 8 例をリトレシチニブ 50 mg 群，8 例をリトレシチニブ 200 mg 群に割り当てた。すべての治験参加者が治験薬の投与を受け，治験を完了した。解析対象から除外された治験参加者はいなかった。16 例の治験参加者のうち，男性は 10 例，女性は 6 例で，ほとんど（93.8%）が非ヒスパニック・ラテン系であった。年齢の平均値は 40.9 歳（範囲：24～56 歳），BMI の平均値（標準偏差）は 25.0（3.05） kg/m^2 であった。

Table 21-5. Participant Evaluation Groups and Disposition Events Summary - Safety Analysis Set, Protocol B7981045

	RITLECITINIB 50 MG CAPSULE (N=8)	RITLECITINIB 200 MG CAPSULE (N=8)	Total (N=16)
Number (%) of Participants			
Assigned to Treatment	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
Treated	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
Not Treated	0	0	0
Disposition Phase: Open Label Treatment			
Discontinued	0	0	0
Completed	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)

Source: 総括報告書本文 Table 3
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23JAN2022 (22:03) Source Data: adsl adds Table Generation: 29JAN2022 (11:56)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981045/adsl_s001_m
Table 14.1.1.3 Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

21.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

血漿中薬物動態

リトレシチニブの PK パラメータの要約統計量を Table 21-6 に示した。

[a] 総括報告書本文 4.1 項より補足

リトレシチニブ 50 mg および 200 mg 単回経口投与後の最高濃度到達時間（time for C_{max}：T_{max}）の中央値は 1 時間だった。AUC_{24} は，リトレシチニブ 50 mg では 681.8 ng•hr/mL，リトレシチニブ 200 mg では 3475 ng•hr/mL であった。AUC_{last}，0 時間から最終定量可能時間までの平均血漿中濃度（average plasma concentration from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：C_{av}）および C_{max} は，リトレシチニブ 50 mg および 200 mg の用量間で，おおむね用量に比例して増加した。

Table 21-6. Descriptive Summary of Plasma PF-06651600 PK Parameters - PK Concentration Population, Protocol B7981045

Parameter (unit)[a]	RITLECITINIB 50 MG CAPSULE (N=8)	RITLECITINIB 200 MG CAPSULE (N=8)
AUC_{24} (ng.hr/mL)	681.8 (51)	3475 (42)
AUC_{24}(dn) (ng.hr/mL/mg)	13.65 (51)	17.36 (42)
AUC_{last} (ng.hr/mL)	651.4 (50)	3382 (43)
AUC_{last}(dn) (ng.hr/mL/mg)	13.05 (50)	16.91 (43)
C_{av} (ng/mL)	28.42 (51)	144.9 (42)
C_{last} (ng/mL)	4.812 (87)	4.036 (666)
C_{max} (ng/mL)	297.1 (51)	1275 (20)
C_{max}(dn) (ng/mL/mg)	5.942 (51)	6.376 (20)
T_{max} (hr)	1.00 (1.00 - 2.00)	1.00 (1.00 - 2.00)

Source: 総括報告書本文 Table 7
N = Total number of participants in the treatment group in the indicated population.
a. Geometric mean (%CV) for all except: median (range) for T_{max}.
dn = dose normalized to a 1 mg dose.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 15FEB2022 (01:38) Source Data: adpp Table Generation: 09MAR2022 (02:00)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981045_PK/adpp_s101_it
Table 14.4.5.1.2 Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

<u>薬力学</u>

リトレシチニブによる標的占有率：

リトレシチニブの用量増加に伴う JAK3 に対する TO 上昇は認められなかった（リトレシチニブ 50 mg では 72%，リトレシチニブ 200 mg では 64%）。リトレシチニブ 50 mg よりもリトレシチニブ 200 mg の投与 1 時間後の JAK3 に対する TO が低かった要因として，アッセイ手法または生物学的な問題の両方が挙げられたが，明確な理由は特定されなかった。リトレシチニブ 200 mg の JAK3 に対する TO は，投与 2 時間後に最大となり，リトレシチニブの用量増加に伴い JAK3 に対する標的占有期間の延長が認められた。リトレシチニブ 50 mg では，投与 2 時間後以降に TO が著しく低下したのに対し，リトレシチニブ 200 mg では，投与後 48 時間にわたり中程度の TO（30%～50%）を維持した。

5 種類の TEC ファミリーの各キナーゼでは，リトレシチニブの用量増加に伴い TO が上昇した。TEC ファミリーの各キナーゼに対する TO（中央値）の最大値は JAK3 よりも高く，リトレシチニブ 50 mg では，BMX（87%）を除き，いずれの TEC ファミリーのキナーゼでも 94%を上

回った。リトレシチニブ 200 mg では，すべての TEC ファミリーのキナーゼで 97%を上回った。

各 TEC ファミリーのキナーゼの標的占有期間は，リトレシチニブの用量増加に伴い延長していたが，TEC ファミリーの各キナーゼのターンオーバーが異なることから，標的占有期間には生物学的なばらつきがみられた。ITK および TXK では，TO がより早い時点で低下したのに対し，BMX では 24 時間後まで，BTK および TEC では，48 時間後まで高い TO（68%～97%）を維持した。

- JAK3：リトレシチニブ 50 mg の JAK3 に対する TO の中央値は，投与 1 時間後に最大となり，投与 8 時間後まで低下し続け，その後投与 48 時間後まで維持された。投与 4 時間以降の TO の中央値は 0 未満であった。リトレシチニブ 200 mg の JAK3 に対する TO の中央値は，投与 2 時間後に最大となり，投与後 24 時間まで低下し続け，その後投与 48 時間後まで維持された。

- BTK：リトレシチニブ 50 mg および 200 mg の BTK に対する TO の中央値は，投与後 0 から 1 時間の間に上昇し，投与 1 時間後に最大（およそ 100%）となり，投与 48 時間後まで緩やかに低下したが，高い TO を維持した。2 用量の TO の中央値はおおむね同程度であった。

- ITK：リトレシチニブ 50 mg および 200 mg の ITK に対する TO の中央値は，投与後 0 から 1 時間の間に上昇し，リトレシチニブ 50 mg では投与 1 時間後，リトレシチニブ 200 mg では投与 2 時間後に最大となり，2 用量とも投与 48 時間後までに低下した。リトレシチニブ 50 mg ではより速やかに低下し，投与後 24 時間までにベースラインまで低下していた。投与 1 時間後以降の TO の中央値はリトレシチニブ 50 mg よりも 200 mg の方が高かった。

- TEC：リトレシチニブ 50 mg および 200 mg の TEC に対する TO の中央値は，投与後 0 から 1 時間の間に上昇し，投与 1 時間後に最大（およそ 100%）となり，投与 48 時間後まで緩やかに低下した。いずれの用量でも高い TO の中央値を維持しており，2 用量の TO の中央値はおおむね同程度であった。

- TXK：リトレシチニブ 50 mg および 200 mg の TXK に対する TO の中央値は，投与後 0 から 1 時間の間に上昇し，投与 1 時間後に最大となり，投与 48 時間後まで低下した。リトレシチニブ 50 mg では，TO はより速やかに低下し，投与 48 時間後に最小値を示した。リトレシチニブ 200 mg では，投与 2 時間後以降はリトレシチニブ 50 mg よりも高い TO の中央値を維持した。

- BMX：リトレシチニブ 50 mg の BMX に対する TO の中央値は，緩やかに上昇し，投与 8 時間後に最大となった。リトレシチニブ 200 mg では，投与後 0 から 1 時間の間に速やかに上昇し，投与 1 時間後に最大となり，投与後 24 時間まで持続した。いずれの用量でもその後緩やかに低下した。全体的に，リトレシチニブ 50 mg よりも 200 mg の方が TO の中央値は高かった。

JAK3 を介したシグナル伝達へのリトレシチニブの影響：

シグナル伝達に JAK3 を介するサイトカインである IL-15 による ex vivo 刺激後の T 細胞内の pSTAT5 阻害により，JAK3 を介したシグナルの機能的阻害を経時的に測定した。いずれの用量でも，IL-15 刺激による JAK3 を介する pSTAT5 誘導は，リトレシチニブによりほぼ完全に阻害され，阻害率（中央値）の最大値は，リトレシチニブ 50 mg では 98%，リトレシチニブ 200 mg では 99%を上回った。

投与後 1 時間から 24 時間の間に，リトレシチニブ投与用量に依存した pSTAT5 阻害期間の延長が認められた。リトレシチニブ 200 mg では，機能的阻害期間が延長した。pSTAT5 活性は，リトレシチニブ 50 mg では投与 8 時間後，リトレシチニブ 200 mg では投与後 24 時間までにベースライン付近まで低下した。

BTK を介した BCR シグナル経路へのリトレシチニブの影響：

IgD 抗体を BCR に ex vivo 刺激し，B 細胞上の CD69 発現量の低下により，BTK を介したシグナルの機能的阻害を経時的に測定した。リトレシチニブにより，CD69 発現阻害率はリトレシチニブ投与用量に依存して上昇し，阻害率（中央値）の最大値は，リトレシチニブ 50 mg では 48%，リトレシチニブ 200 mg では 70%であった。いずれの用量でも投与 4 時間後に，阻害率の中央値は最大となった。リトレシチニブ 50 mg では，CD69 発現阻害率は投与 8 時間後にベースラインまで低下した。その後も CD69 発現阻害率が低下し 0 未満となった要因として，アッセイ手法または生物学的な問題に起因する可能性が挙げられるが，明確な理由は特定されなかった。リトレシチニブ 200 mg では，投与 8 時間後まで CD69 発現阻害が維持していたが，投与後 24 時間までにベースライン以下まで低下し，投与 48 時間後でも低値であった。

21.2.3. 安全性の結果

21.2.3.1. 有害事象

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の要約を，Table 21-7 に示した。

本治験では，合計 6 件の有害事象が 5 例に認められた（リトレシチニブ 50 mg 群 3 例 4 件，リトレシチニブ 200 mg 群：2 例 2 件）。死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による治験中止，治験薬の投与中止，減量または一時中止は認められなかった。有害事象はいずれも軽度であった。

Table 21-7. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities and Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7981045

	RITLECITINIB 50 MG CAPSULE		RITLECITINIB 200 MG CAPSULE		Total	
Number of Participants	**All-Causalities n (%)**	**Treatment-Related n (%)**	**All-Causalities n (%)**	**Treatment-Related n (%)**	**All-Causalities n (%)**	**Treatment-Related n (%)**
Participants evaluable for adverse events	8	8	8	8	16	16
Number of adverse events	4	0	2	0	6	0
Participants with adverse events	3 (37.5)	0	2 (25.0)	0	5 (31.3)	0
Participants with serious adverse events	0	0	0	0	0	0
Participants with severe adverse events	0	0	0	0	0	0
Participants discontinued from study due to adverse events[a]	0	0	0	0	0	0
Participants discontinued study drug due to AE and continue Study[b]	0	0	0	0	0	0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0	0	0	0

Source: 総括報告書本文 Table 5
Includes data up to 365 days after last dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events participants are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
a. Participants who have an AE record that indicates that the AE caused the participant to be discontinued from the study.
b. Participants who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Participant to be discontinued from Study.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25JAN2022 (02:46) Source Data: adae Table Generation: 29JAN2022 (12:03) Output File: ./nda1_cdisc/B7981045/adae_s010_it
Table 14.3.1.4.1 Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象を，器官別大分類および基本語別に Table 21-8 に示した。

複数例で認められた有害事象（基本語）はなかった。治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。

Table 21-8. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities and Treatment Related) - Safety Analysis Set, Protocol B7981045

Number of Participants Evaluable for AEs	RITLECITINIB 50 MG CAPSULE (N=8)		RITLECITINIB 200 MG CAPSULE (N=8)		Total (N=16)	
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	All-Causalities n (%)	Treatment-Related n (%)	All-Causalities n (%)	Treatment-Related n (%)	All-Causalities n (%)	Treatment-Related n (%)
With Any adverse event	3 (37.5)	0	2 (25.0)	0	5 (31.3)	0
胃腸障害	1 (12.5)	0	0	0	1 (6.3)	0
腹部膨満	1 (12.5)	0	0	0	1 (6.3)	0
消化不良	1 (12.5)	0	0	0	1 (6.3)	0
感染症および寄生虫症	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	2 (12.5)	0
大腸菌性尿路感染	1 (12.5)	0	0	0	1 (6.3)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)	0
処置によるめまい	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5)	0	0	0	1 (6.3)	0
四肢痛	1 (12.5)	0	0	0	1 (6.3)	0

Source: 総括報告書本文 Table 6
Participants are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data up to 365 days after last dose of study drug.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25JAN2022 (02:46) Source Data: adae Table Generation: 29JAN2022 (12:03) Output File: ./nda1_cdisc/B7981045/adae_s031_it
Table 14.3.1.4.2 Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

21.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

21.2.3.3. 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

21.2.3.4. 有害事象による治験中止または投与中止

本治験では，治験薬投与または治験中止，ならびに治験薬投与の一時中止に至った有害事象は認められなかった。

21.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

いずれの臨床検査値異常も治験責任医師により臨床的に重要とは判断されず，有害事象として報告された事象はなかった。いずれの治験参加者にも，臨床的に重要なバイタルサイン値または心電図所見の変化は認められなかった。

21.3. 結論

薬力学

- リトレシチニブ投与により，5 種類すべての TEC ファミリーのキナーゼで用量に依存した TO の上昇が得られた。5 種類の TEC ファミリーのキナーゼに対する標的占有の程度および期間は，標的のターンオーバーに伴い変化した。2 種類の TEC ファミリーのキナーゼ（BTK および TEC）では，投与後 48 時間にわたり高い TO（中央値）を維持し，血漿中 PK が定量限界未満となった後も持続していた。本結果は，リトレシチニブとの結合が不可逆的であること，ならびに他の TEC ファミリーのキナーゼと比較して BTK および TEC タンパク質のターンオーバーが緩徐であることと一貫していた。

- JAK3 に対する標的占有の程度は，TEC ファミリーのキナーゼと比較して低い傾向があり，JAK3 に対する標的占有期間が高用量の 200 mg で長かった一方で，TO の最大値はリトレシチニブ 50 mg および 200 mg で同程度であった。この現象の機序は明らかではないが，pSTAT5 の評価で機能的遮断が確認されたことから，臨床的に重要ではないと考えられた。

- リトレシチニブは，JAK3 および BTK を介したシグナル伝達経路を機能的に阻害した。リトレシチニブ投与により，IL-15 刺激後の pSTAT5 を減少させた。リトレシチニブは，BCR によって誘導される BTK を介した CD69 発現を用量依存的に阻害した。

- これら TO に加え，機能的アッセイの結果により，リトレシチニブは JAK3 および TEC を介したシグナル伝達経路の両方を阻害することが確認された。

<u>薬物動態</u>

- リトレシチニブの血漿中曝露量は，リトレシチニブ 50 mg および 200 mg の用量間で，おおむね用量に比例して増加していた。

<u>安全性</u>

- 健康成人治験参加者を対象としたリトレシチニブ 50 mg および 200 mg 単独での単回経口投与は安全であり，忍容性は良好であった。本単回投与試験では，リトレシチニブによる新たな安全性の懸念は認められず，有害事象および異常所見はほとんど認められなかった。

22. B7931005 試験（5.3.5.1.1，評価資料）

治験の標題：中等症から重症の円形脱毛症患者を対象に PF-06651600 および PF-06700841 の有効性および安全性プロファイルを評価することを目的とした単盲検継続投与期およびクロスオーバー非盲検継続投与期を含む前期第 2 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験

22.1. 試験概要

治験実施施設：オーストラリア（5 施設），カナダ（6 施設），米国（18 施設）

公表文献：なし

治験期間：2016 年 12 月 15 日～2019 年 5 月 15 日

開発段階：前期第 2 相

22.1.1. 目的

本治験の目的および評価項目を Table 22-1 に示した。

Table 22-1. 治験の目的および評価項目，Protocol B7931005

種類	目的	評価項目
最初の 24 週間二重盲検投与期		
主要		
有効性	中等症から重症の成人 AA 患者を対象に，第 24 週時のリトレシチニブ（PF-06651600）および brepocitinib（PF-06700841）の有効性をプラセボと比較する。	第 24 週時の SALT スコアのベースラインからの変化量
副次		
有効性（重要な副次）	中等症から重症の成人 AA 患者を対象に，第 24 週時の SALT スコアのベースラインからの 30%以上の改善（SALT30）に対するリトレシチニブおよび brepocitinib の効果を評価する。	第 24 週時の SALT30 を達成した治験参加者の割合
有効性（その他の副次）	中等症から重症の成人 AA 患者を対象に，最初の 24 週間投与期のその他の有効性評価項目に対するリトレシチニブおよび brepocitinib の経時的な効果を評価する。	第 24 週までの各時点での IGA スコアのベースラインからの変化
		第 24 週までの各時点での SALT スコアのベースラインからの変化量
		第 24 週までの各時点（第 24 週を除く）で SALT30 を達成した治験参加者の割合
		第 24 週までの各時点で SALT スコアのベースラインからの 50%以上，75%以上，90%以上および 100%の改善（それぞれ SALT50，SALT75，SALT90 および SALT100）を達成した治験参加者の割合

Table 22-1. 治験の目的および評価項目，Protocol B7931005

種類	目的	評価項目
		第 24 週までの各時点での SALT スコアのベースラインからの変化率
安全性	中等症から重症の成人 AA 患者を対象に，最初の 24 週間投与期におけるリトレシチニブおよび brepocitinib の経時的な安全性および忍容性を評価する。	第 24 週までの有害事象の発現割合
		第 24 週までの貧血，好中球減少症，血小板減少症，リンパ球減少症，脂質プロファイルの変化および肝機能検査を含む（ただしこれらに限定されない）特定の臨床検査値異常の発現割合
単盲検継続投与（SBE）期		
主要		
安全性	中等症から重症の成人 AA 患者を対象に，SBE 期のリトレシチニブおよび brepocitinib の経時的な安全性および忍容性を評価する。	SBE 期の有害事象の発現割合
		SBE 期の貧血，好中球減少症，血小板減少症，リンパ球減少症，脂質プロファイルの変化および肝機能検査を含む（ただしこれらに限定されない）特定の臨床検査値異常の発現割合
三次／探索的		
有効性	中等症から重症の成人 AA 患者を対象に，SBE 期の有効性評価項目に対するリトレシチニブおよび brepocitinib の経時的な効果を評価する。	SBE 期の各時点での SALT スコアのベースラインからの変化量
		SBE 期の各時点での SALT30 を達成した治験参加者の割合
		SBE 期の各時点での SALT50, SALT75，SALT90 および SALT100 を達成した治験参加者の割合
		SBE 期の各時点での IGA スコアのベースラインからの変化量
		第 24 週時に SALT 30 を達成した治験参加者のうち，SBE 期の投与中止期間で再投与基準を満たすまでの期間
クロスオーバー非盲検継続投与（COE）期		
主要		
安全性	SBE 期終了時に brepocitinib およびリトレシチニブの効果が認められなかった治験参加者（ノンレスポンダー）に，COE 期でそれぞれリトレシチニブおよび brepocitinib を投与したときの経時的な安全性および忍容性を評価する。	COE 期の有害事象の発現割合
		COE 期の貧血，好中球減少症，血小板減少症，リンパ球減少症，脂質プロファイルの変化および肝機能検査を含む（ただしこれらに限定されない）特定の臨床検査値異常の発現割合
三次／探索的		
有効性	SBE 期終了時の brepocitinib およびリトレシチニブのノンレスポンダーに，COE 期でそれぞれリトレシチニブおよび	SBE 期終了時のノンレスポンダーにおける，COE 期各時点の SALT スコアのベースラインからの変化量

Table 22-1. 治験の目的および評価項目，Protocol B7931005

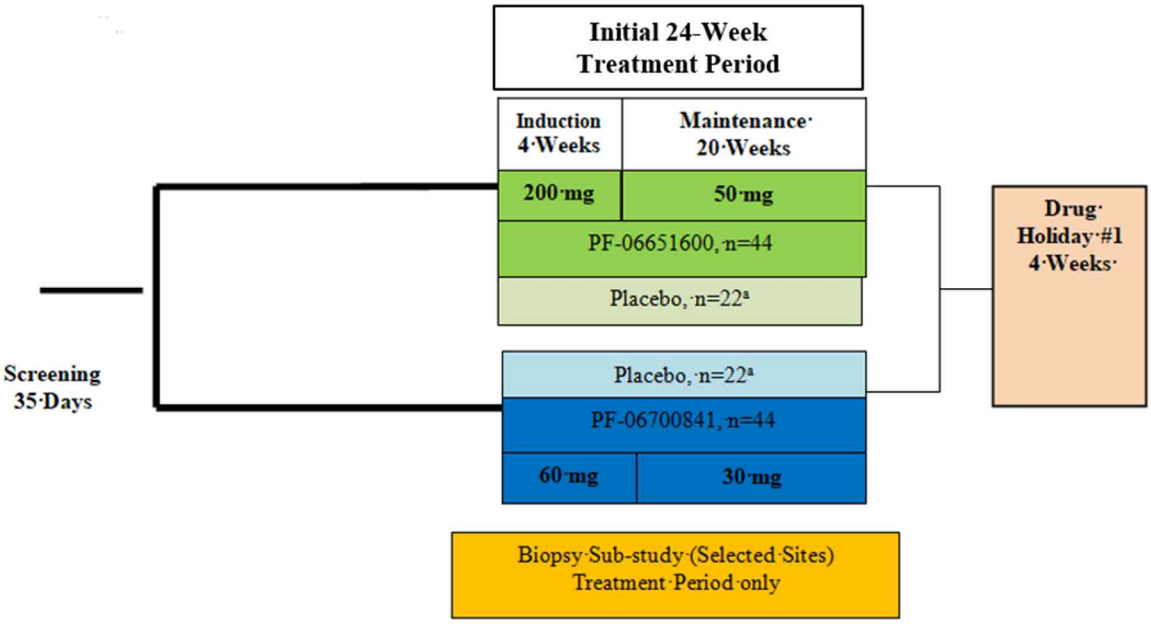
種類	目的	評価項目
	brepocitinib を投与したときの有効性評価項目に対する経時的な効果を評価する。	SBE 期終了時のノンレスポンダーにおける，COE 期各時点の SALT30，SALT50，SALT75，SALT90 および SALT100 を達成した治験参加者の割合
		SBE 期終了時のノンレスポンダーにおける，COE 期各時点の IGA スコアのベースラインからの変化量

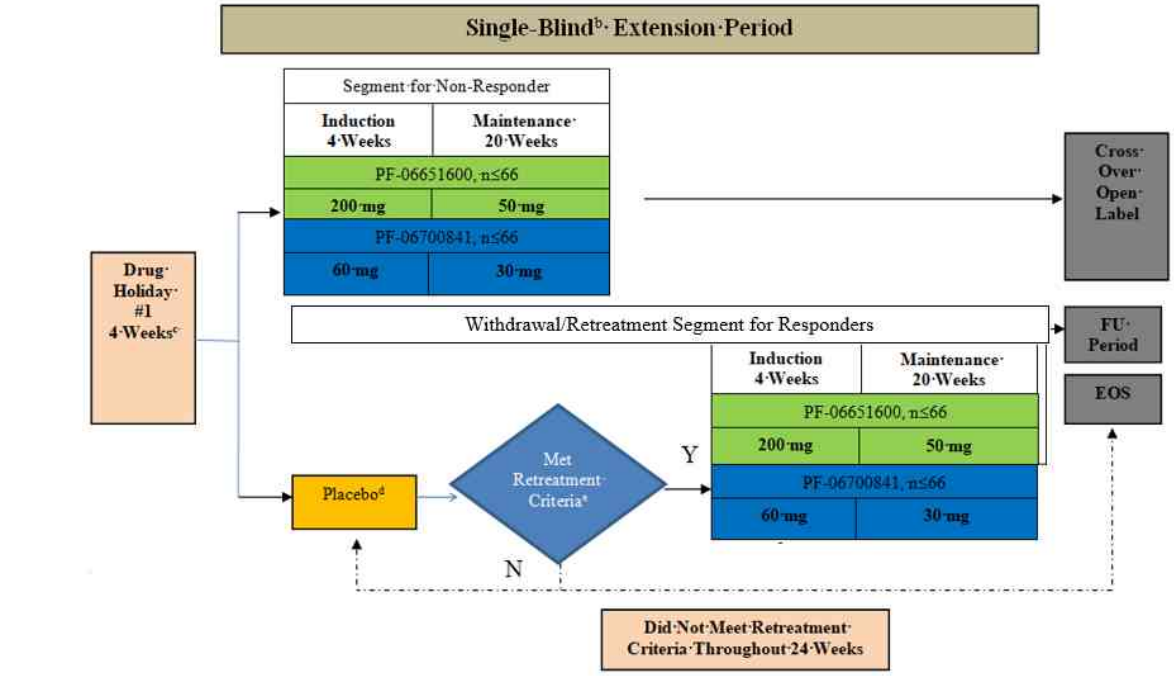
Abbreviations: AA = alopecia areata, COE = cross-over extension, IGA = Investigator Global Assessment, SALT = severity of alopecia tool, SALT30 = ≥30% improvement from baseline in SALT score, SALT50 = ≥50% improvement from baseline in SALT score, SALT75 = ≥75% improvement from baseline in SALT score, SALT90 = ≥90% improvement from baseline in SALT score, SALT100 = 100% improvement from baseline in SALT score, SBE = single-blind extension.

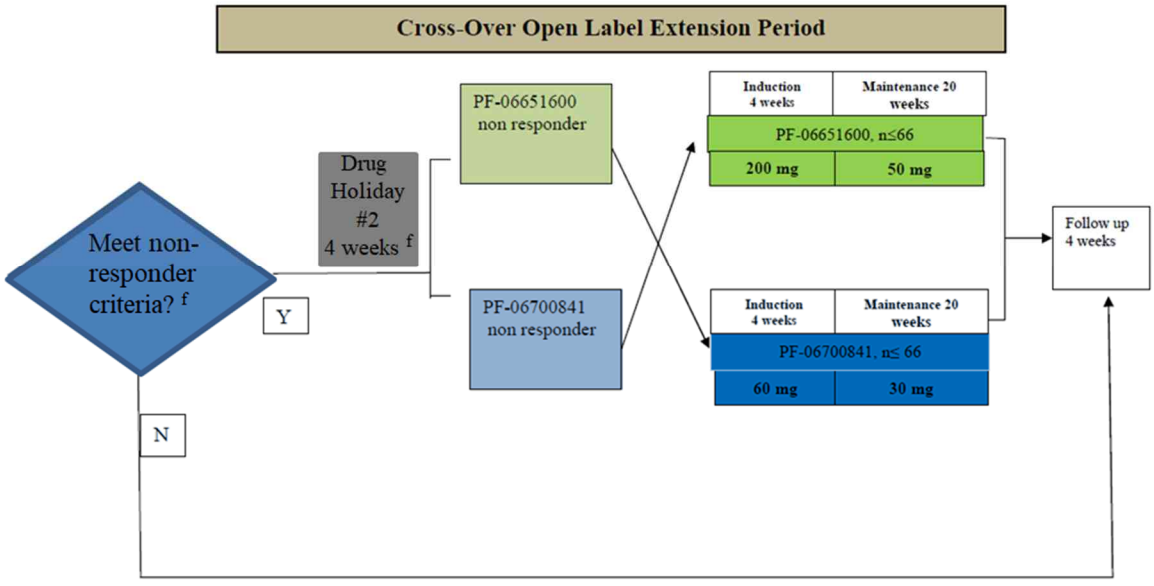
22.1.2. 治験デザイン

本治験は，円形脱毛症（alopecia areata：AA）患者を対象にヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）3 阻害薬のリトレシチニブおよびチロシンキナーゼ（tyrosine kinase：TYK）2/JAK1 阻害薬の brepocitinib を評価する前期第 2 相，無作為化，二重盲検，並行群間比較，多施設共同試験であった。治験期間は最長で約 113 週間であり，24 週間の二重盲検投与期，最大 48 週間の単盲検継続投与（Single-Blind Extension：SBE）期および 24 週間のクロスオーバー継続投与（Cross-Over Extension：COE）期の 3 期で構成された。治験デザインの概要を Figure 22-1 に示した。

Figure 22-1. Study Design, Protocol B7931005







a. データ解析では，最初の 24 週間投与期のリトレシチニブと brepocitinib のプラセボ群は統合した。
b. 治験依頼者非盲検，治験責任医師非盲検，治験参加者盲検
c. 1 回目の休薬期間中に，最初の 24 週間投与期を完了した全治験参加者について，SBE 期間への参加可能性を評価した。事前に規定された除外基準のいずれにも該当せず，かつ聴力検査の結果が SBE 期間への参加を妨げない場合に，治験参加者は SBE 期間への参加が可能であった。SBE 期間では，ノンレスポンダーの治験参加者は実薬［リトレシチニブ（PF-06651600），または brepocitinib（PF- 06700841）］が割り付けられた。レスポンダーの治験参加者はプラセボが割り付けられ，第 28 週（4 週間の 1 回目の休薬期間後）に投与中止期間を開始した。

d. プラセボに割り付けられた治験参加者は，事前に規定された再投与基準（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，最長 24 週間，プラセボを投与された。再投与基準を満たした治験参加者は，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）を投与された。投与量と投与期間は，事前に規定された除外基準のいずれにも該当せず，かつ聴力検査の結果（8 週間以内に得られた結果）が治験継続を妨げない場合は，最初の 24 週間投与期と同一（4 週間の導入期間と 20 週間の維持期間）とした。24 週間の間に再投与基準を満たさなかった治験参加者は，そのまま治験を終了した。再投与期間を完了した治験参加者は，フォローアップ期間に進み，COE 期間へは参加しなかった。
e. 治験参加者が再投与基準（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%）を満たし，事前に規定された除外基準のいずれにも該当せず，かつ聴力検査の結果（8 週間以内に得られた結果）が治験継続を妨げない場合，実薬投与を開始した。
f. 2 回目の休薬期間中に，SBE 期間にノンレスポンダーとして実薬（リトレシチニブまたは brepocitinib）を割り付けられ投与を完了した全治験参加者について，COE 期間への参加可能性を評価した。治験参加者は，事前に規定された除外基準のいずれにも該当せず，聴力検査の結果が COE 期間への参加を妨げず，かつ第 52 週にノンレスポンダー基準［（ベースラインの SALT−第 52 週の SALT）／ベースラインの SALT×100%<30%）を満たした場合に，COE 期間へ参加が可能であった。

22.1.3. 診断および主な組み入れ基準

スクリーニングおよびベースライン来院時に中等症から重症の AA〔頭部の脱毛面積が 50%以上［Severity of Alopecia Tool（SALT）スコアが 50 以上］かつ過去 6 ヵ月以内に毛髪再生の徴候が認められない，また現在の症状固定期の脱毛が認められてから 7 年以内〕を有する治験参加者を本治験に組み入れることとした。

22.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

22.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 22-2 に示した。

Table 22-2. Study Drug Description, Protocol B7931005

Study Drug Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/ Potency	Dosage Form
Placebo 10 mm Tablet (2:1, MCC: Lactose)	GR-SDM	14-001667	0 mg	Tablet
Placebo 10 mm Tablet (2:1, MCC: Lactose)	GR-SDM	16-001360	0 mg	Tablet
Placebo 10 mm Tablet (2:1, MCC: Lactose)	GR-SDM	16-004787	0 mg	Tablet
Placebo 10 mm Tablet (2:1, MCC: DCP)	SW-SDM	16-002787	0 mg	Tablet
Placebo 10 mm Tablet (2:1, MCC: DCP)	SW-SDM	16-005310	0 mg	Tablet
Placebo 10 mm Tablet (2:1, MCC: DCP)	SW-SDM	16-001454	0 mg	Tablet
Placebo 10 mm Tablet (2:1, MCC: DCP)	SW-SDM	17-000620	0 mg	Tablet
PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	SW-SDM	16-005308	50 mg	Tablet
PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	SW-SDM	16-002785	50 mg	Tablet
PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	SW-SDM	17-000639	50 mg	Tablet
PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	SW-SDM	17-004590	50 mg	Tablet
PF-06700841-15 5 mg Round White to Off-White Tablet	GR SDM	16-005556	5 mg	Tablet
PF-06700841-15 5 mg Round White to Off-White Tablet	GR-SDM	16-001475	5 mg	Tablet
PF-06700841-15 5 mg Round White to Off-White Tablet	GR-SDM	17-000402	5 mg	Tablet
PF-06700841-15 25 mg Round White to Off-White Tablet	GR-SDM	16-001476	25 mg	Tablet
PF-06700841-15 25 mg Round White to Off-White Tablet	GR-SDM	17-000403	25 mg	Tablet

Abbreviations: DCP = dibasic calcium phosphate, MCC = microcrystalline cellulose

22.1.4.2. 用法および用量

外来通院により治験参加者は治験薬を服用した。治験参加者には総量約 240 mL の常温水で錠剤の治験薬を服用するよう指示した。

最初の 24 週間投与期では，リトレシチニブ，brepocitinib およびそれらに対応するプラセボの経口投与用錠剤を盲検化して提供した。ただし，盲検化は各治験薬と対応するプラセボの間で行い，リトレシチニブと brepocitinib の間では行わなかった。

治験実施計画書改訂 4 の承認に伴い，SBE 期は単盲検（治験責任医師および治験依頼者に対して非盲検，治験参加者に対して盲検化）とした。COE 期は非盲検であった。

22.1.4.3. 投与期間

22.1.2 項参照。

22.1.5. 評価項目

22.1.5.1. 有効性の評価項目

下記の評価を行った（ただしこれらに限定されない）：

Severity of Alopecia Tool（SALT）

SALT は，頭髪の硬毛脱毛に基づいて AA の重症度を定量的に評価する尺度である。頭部を 4 つの領域（後頭部，頭頂部，左側頭部および右側頭部）に分けて視覚的に示し，各領域で頭部の表面積に占める割合を正確に測定すると，頭部の全表面積に占める割合はそれぞれ 24%，40%，18%および 18%となる。各領域毎に脱毛の割合を評価し，SALT スコアを算出する。この尺度では，スコアが高いほど脱毛面積が大きく，AA がより重症であることを示す。

医師による全般重症度評価（Investigator Global Assessment：IGA）

臨床評価者は AA の全般的改善について評価し，Table 22-3 に示した IGA スコアおよびカテゴリーを割り当てる。

Table 22-3. Investigator Global Assessment Score, Protocol B7931005

Score	Description
0	No change or further loss
1	1% - 24% regrowth
2	25% - 49% regrowth
3	50% - 74% regrowth
4	75% - 99% regrowth
5	100% regrowth

22.1.5.2. 安全性の評価項目

身体的検査，有害事象，12 誘導心電図，バイタルサイン，安全性に関する臨床検査値を評価した（ただしこれらに限定されない）。

22.1.6. 統計解析方法

22.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

AA 患者を対象としたトファシチニブの非盲検試験から得られた要約データから各治験参加者のデータをシミュレーションすることにより，第 24 週時の SALT スコアのベースラインからの変化量の標準偏差（standard deviation：SD）を算出した。ベースラインからの変化量の調整済み SD は，約 32.43 と算出された。

症例数は，有効性の主要評価項目である第 24 週時の SALT スコアのベースラインからの平均変化量に基づいている。brepocitinib について検定する帰無仮説は brepocitinib 群とプラセボ群の差が 20 以下であることであるのに対し，対立仮説は brepocitinib 群とプラセボ群の差が 20 を上回ることであった。brepocitinib 群対プラセボ群およびリトレシチニブ群対プラセボ群の第 24 週時の群間比較により，各群で 30 例が治験を完了すれば，SALT スコアのベースラインからの真の変化量の平均値が 15 であるときに約 89.9%の検出力を有する。これは片側有意水準 2.5%（2 回

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

の実薬群対プラセボ群の比較を調整した）で検定を行う場合である。本治験で約 30%の脱落率を仮定すると，合計約 132 例の症例数が必要と考えられた。

一部の治験実施医療機関で行う生検サブスタディでは，約 42 例を無作為化することとした（脱落率を 30%と仮定して完了例 30 例）。リトレシチニブ群とプラセボ群には 2:1 の比で，brepocitinib 群とプラセボ群にも 2:1 の比で，治験参加者を割り付けることとした。生検サブスタディのデータ解析では，プラセボ群を併合してリトレシチニブ群，brepocitinib 群およびプラセボ群の最終的な比が 1:1:1 となるようにした。生検サブスタディは探索的であるため，統計学的な症例数設定は行わなかった。

SBE 期または COE 期の開始時には，再度の無作為化は行わなかった。

22.1.6.2. 解析対象集団[a]

最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）：無作為割り付けされたすべての治験参加者と定義し，実際に投与された治験薬にかかわらず，無作為割り付けされた投与群に基づいて有効性解析を行った。

安全性解析対象集団：1 回以上治験薬の投与を受けたすべての治験参加者と定義し，実際に投与された治験薬に基づき安全性解析を行った。

22.1.6.3. 統計解析

有効性解析

2 値データおよびカテゴリーデータ（IGA のベースラインからの変化量）は，度数およびパーセンテージとして表示した。経時的な 2 値データ（SALT30，SALT50，SALT75，SALT90 および SALT100）の解析では，一般化線形混合モデル（generalized linear mixed model：GLMM）を使用した。GLMM が収束しなかった場合は，欠測データを有する治験参加者をノンレスポンダーとする non-responder imputation（NRI）法で補完したデータに対し，Chan and Zhang の正確法を用いて推定値を算出した。

連続データ（SALT スコアのベースラインからの変化量および変化率）の評価では，mixed-effect models for repeated measures（MMRM）を使用した。主要評価項目（SALT スコアのベースラインからの変化量）の解析では，多重補完法（multiple imputation：MI）からのデータに対して MMRM を当てはめ，また observed case（OC）のデータにはランダム係数モデルを当てはめた。
有効性の主要評価項目の仮説検定における試験全体の Type I error を制御するために，Hochberg の手順を用いた。副次／探索的有効性評価項目の解析は支持的または記述的であり，名目上の p 値が報告されたが，Type I error の制御は行わなかった。

[a] 総括報告書 9.7.1.1 項より補足

安全性解析

最初の 24 週間二重盲検投与期，SBE 期および COE 期の 3 つの期間のすべての安全性データを，適切なデータ表，記述統計量，カテゴリー別の要約またはグラフ作成により，記述的に要約した。

22.2. 試験結果

22.2.1. 治験参加者の内訳および特性

本治験（最初の 24 週間二重盲検投与期，SBE 期および COE 期を含む）の治験参加者の内訳を Table 22-4 および Figure 22-2 に示した。投与および治験の中止の主な理由は，3 期間とも治験参加者の同意撤回であった。

治験参加者の 98 例（69.0%）が女性，44 例（31.0%）が男性であった。平均（SD）年齢は 36.33（12.84）歳であった。治験参加者の大部分（83.8%）は白人であった。SALT スコアの平均値は 88.06%（範囲：50.70%～100.00%）であった。ベースラインにおいて 20 例（14.1%）は全頭脱毛症［（alopecia totalis：AT），ベースラインの SALT スコアが 100%］で，42 例（29.6%）は汎発性脱毛症［（alopecia universalis：AU），ベースラインの SALT スコアが 100%かつ睫毛および眉毛の評価がいずれも「なし」］であった。最初の 24 週間投与期では，人口統計学的特性およびその他のベースライン特性は，すべての投与群間でおおむね同様であった。

Table 22-4. Participant Evaluation Groups (Initial 24-Week Treatment Period, SBE Period and COE Period), Protocol B7931005

Number (%) of Participants	Placebo for PF-06651600 (N=24)	Placebo for PF-06700841 (N=23)	PF-06651600 (N=48)	PF-06700841 (N=47)	Total (N=142)
Screened: 261 Screened Failure: 119					
Initial 24-Week Treatment Period					
Assigned to Treatment	24 (100.0)	23 (100.0)	48 (100.0)	47 (100.0)	142 (100.0)
Treated	24 (100.0)	23 (100.0)	48 (100.0)	47 (100.0)	142 (100.0)
Discontinued[a]	4 (16.7)	9 (39.1)	3 (6.3)	12 (25.5)	28 (19.7)
Discontinued during 24 weeks (due to AE)	1 (4.2)	1 (4.3)	2 (4.2)	4 (8.5)	8 (5.6)
Discontinued during 24 weeks (others)	3 (12.5)	8 (34.8)	1 (2.1)	8 (17.0)	20 (14.1)
Completed	20 (83.3)	14 (60.9)	45 (93.8)	35 (74.5)	114 (80.3)
Non-Responder at Week 24	19 (79.2)	14 (60.9)	20 (41.7)	7 (14.9)	60 (42.3)
Responder at Week 24	1 (4.2)	0	25 (52.1)	28 (59.6)	54 (38.0)
Did not enter SBE	3 (12.5)	2 (8.7)	7 (14.6)	6 (12.8)	18 (12.7)
Analysis for Safety in the Initial 24-Week Treatment Period					
Safety Analysis Set	24 (100.0)	23 (100.0)	48 (100.0)	47 (100.0)	142 (100.0)
Analysis for Efficacy in the Initial 24-Week Treatment Period					
Full Analysis Set	24 (100.0)	23 (100.0)	48 (100.0)	47 (100.0)	142 (100.0)

Table 22-4. Participant Evaluation Groups (Initial 24-Week Treatment Period, SBE Period and COE Period), Protocol B7931005

Number (%) of Participants	Placebo for PF-06651600 (N=24)	Placebo for PF-06700841 (N=23)	PF-06651600 (N=48)	PF-06700841 (N=47)	Total (N=142)
Single-Blind Extension (SBE) Period					
Total Non-Responders/Responders at Week 24 Entered SBE	17 (70.8)	12 (52.2)	38 (79.2)	29 (61.7)	96 (67.6)
Non-Responders at Week 24 & Entered SBE	17 (70.8)	12 (52.2)	16 (33.3)	5 (10.6)	50 (35.2)
Discontinued[a]	2 (8.3)	1 (4.3)	2 (4.2)	2 (4.3)	7 (4.9)
Completed	15 (62.5)	11 (47.8)	14 (29.2)	3 (6.4)	43 (30.3)
Non-Responder at Week 52	8 (33.3)	3 (13.0)	12 (25.0)	3 (6.4)	26 (18.3)
Responder at Week 52	7 (29.2)	8 (34.8)	2 (4.2)	0	17 (12.0)
Did not enter COE	8 (33.3)	9 (39.1)	3 (6.3)	0	20 (14.1)
Responders at Week 24 & Entered SBE	0	0	22 (45.8)	24 (51.1)	46 (32.4)
Entered Withdrawal Segment & Not Retreated	0	0	8 (16.7)	9 (19.1)	17 (12.0)
Discontinued[a]	0	0	4 (8.3)	0	4 (2.8)
Completed	0	0	4 (8.3)	9 (19.1)	13 (9.2)
Entered Withdrawal Segment & Retreatment Segment[b]	0	0	14 (29.2)	15 (31.9)	29 (20.4)
Discontinued[a]	0	0	5 (10.4)	4 (8.5)	9 (6.3)
Completed	0	0	9 (18.8)	11 (23.4)	20 (14.1)
Analysis for Safety in SBE					
Safety Analysis Set	17 (70.8)	12 (52.2)	38 (79.2)	29 (61.7)	96 (67.6)
Analysis for Efficacy in SBE					
Full Analysis Set	17 (70.8)	12 (52.2)	38 (79.2)	29 (61.7)	96 (67.6)

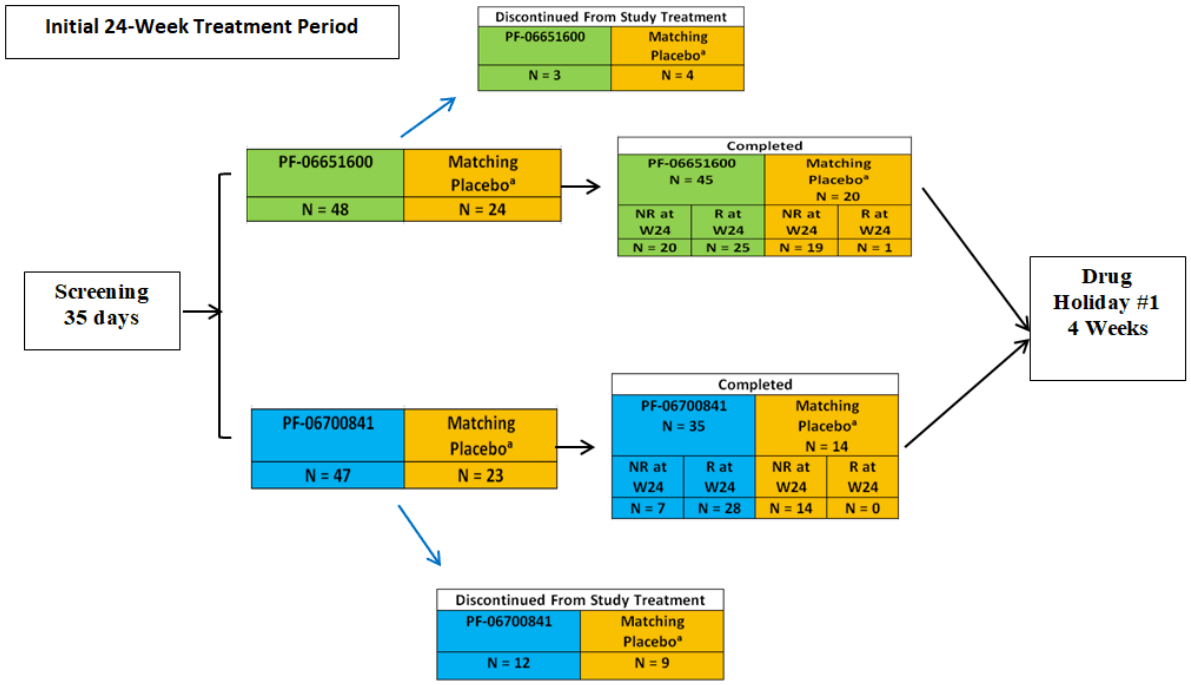
Table 22-4. Participant Evaluation Groups (Initial 24-Week Treatment Period, SBE Period and COE Period), Protocol B7931005

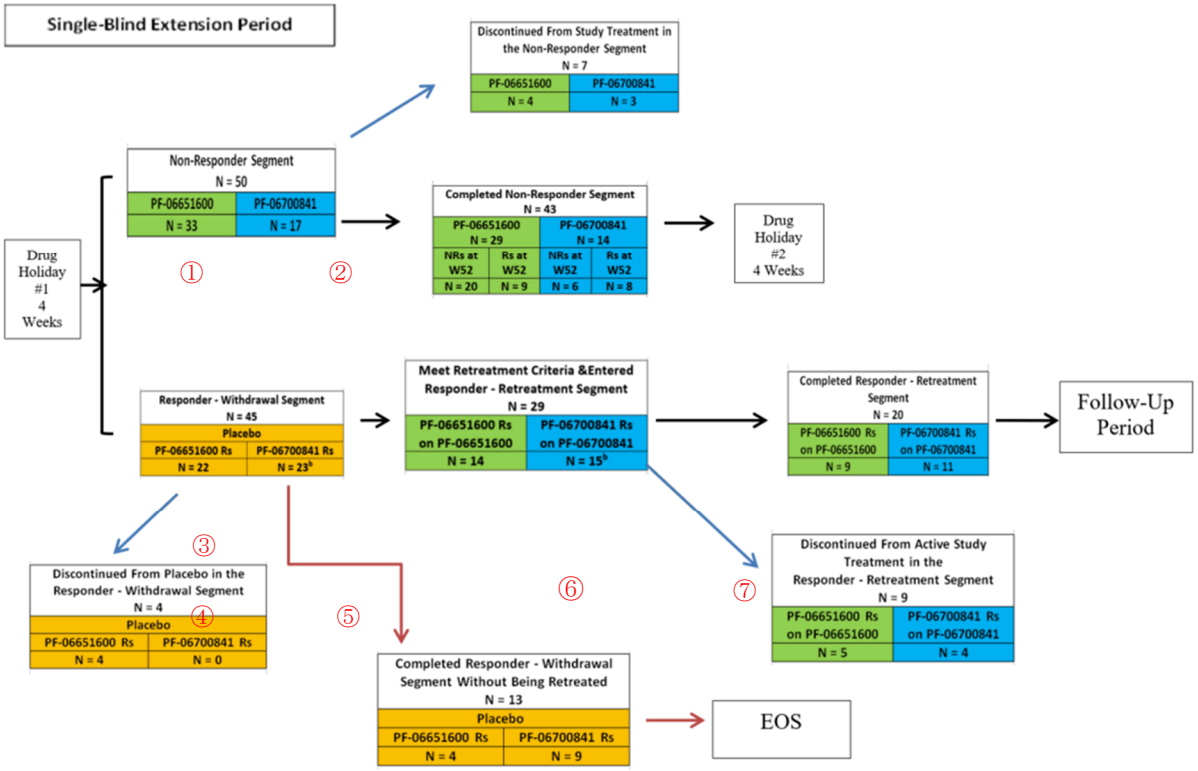
Number (%) of Participants	Placebo for PF-06651600 (N=24)	Placebo for PF-06700841 (N=23)	PF-06651600 (N=48)	PF-06700841 (N=47)	Total (N=142)
Cross-Over Extension (COE) Period					
Entered COE:	7 (29.2)	2 (8.7)	11 (22.9)[c]	3 (6.4)	23 (16.2)
Discontinued[a]	2 (8.3)	1 (4.3)	3 (6.3)	0	6 (4.2)
Completed	5 (20.8)	1 (4.3)	8 (16.7)[c]	3 (6.4)	17 (12.0)
Analysis for Safety in COE					
Safety Analysis Set	7 (29.2)	2 (8.7)	11 (22.9)[c]	3 (6.4)	23 (16.2)
Analysis for Efficacy in COE					
Full Analysis Set	7 (29.2)	2 (8.7)	10 (20.8)[c]	3 (6.4)	22 (15.5)

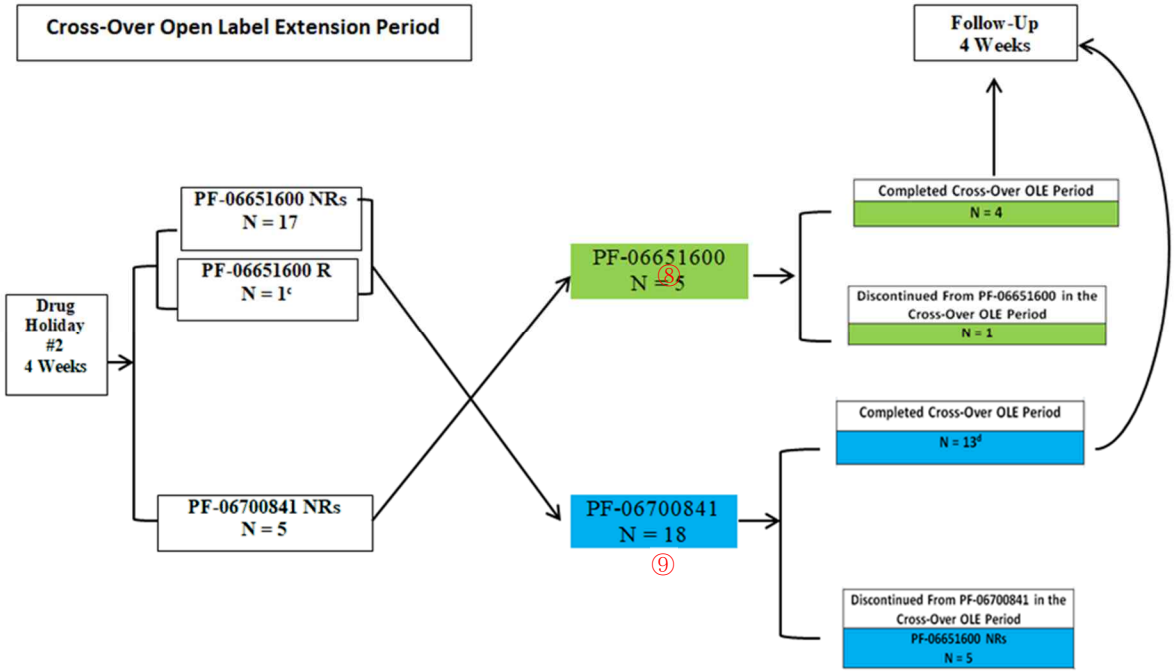
The header row indicates the study treatment participants received in the Initial 24-Week Treatment Period.
Safety Analysis Set - All participants who received at least 1 dose of study treatment.
Full Analysis Set (FAS) - All randomized participants. In the COE Period, 1 participant was excluded from FAS.
During the data analysis, the placebo groups (placebo for PF-06651600 and placebo for PF-06700841) were combined in the Initial 24-Week Treatment Period.

a. Discontinued from study treatment.
b. One (1) PF-06700841 responder directly entered the Retreatment Segment and skipped the Withdrawal Segment, because this participant completed the Initial 24-Week Treatment Period before Protocol Amendment 3 was implemented. This participant was treated with active study treatment for ethical considerations.
c. One (1) participant was a PF-06651600 responder at Week 52 but entered the COE Period. This participant was excluded from all efficacy analyses but included in all safety analyses.

Figure 22-2. Participant Disposition, Protocol B7931005




Single-Blind Extension Period
Discontinued From Study Treatment in the Non-Responder Segment
N = 7
PF-06651600 N = 4
PF-06700841 N = 3
Non-Responder Segment
N = 50
PF-06651600 N = 33
PF-06700841 N = 17
①
②
Completed Non-Responder Segment
N = 43
PF-06651600 N = 29
PF-06700841 N = 14
NRs at W52 N = 20
Rs at W52 N = 9
NRs at W52 N = 6
Rs at W52 N = 8
Drug Holiday #2 4 Weeks
Drug Holiday #1 4 Weeks
Responder - Withdrawal Segment
N = 45
Placebo
PF-06651600 Rs N = 22
PF-06700841 Rs N = 23[b]
Meet Retreatment Criteria &Entered Responder - Retreatment Segment
N = 29
PF-06651600 Rs on PF-06651600 N = 14
PF-06700841 Rs on PF-06700841 N = 15[b]
Completed Responder - Retreatment Segment
N = 20
PF-06651600 Rs on PF-06651600 N = 9
PF-06700841 Rs on PF-06700841 N = 11
Follow-Up Period
③
④
Discontinued From Placebo in the Responder - Withdrawal Segment
N = 4
Placebo
PF-06651600 Rs N = 4
PF-06700841 Rs N = 0
⑤
⑥
⑦
Discontinued From Active Study Treatment in the Responder - Retreatment Segment
N = 9
PF-06651600 Rs on PF-06651600 N = 5
PF-06700841 Rs on PF-06700841 N = 4
Completed Responder - Withdrawal Segment Without Being Retreated
N = 13
Placebo
PF-06651600 Rs N = 4
PF-06700841 Rs N = 9
EOS



NR: non-responder; R: responders; EOS: end of study
a. During the data analysis, the placebo groups were combined in the Initial 24-Week Treatment Period.
b. One (1) PF-06700841 responder directly entered the Retreatment Segment and skipped the Withdrawal Segment, because this participant had completed the Initial 24-Week Treatment Period before Protocol Amendment 3 was implemented. This participant was treated with active study treatment in the SBE Period for ethical considerations.
c. One (1) participant was a PF-06651600 responder at Week 52 but entered the COE Period. This participant was excluded from all efficacy analyses but included in all safety analyses.
d. Included the PF-06651600 responder (mentioned in Footnote c) at Week 52
①～⑦ 該当する治験参加者の説明を Table 22-5 に記載
⑧，⑨ 該当する治験参加者の説明を Table 22-6 に記載

SBE 期および COE 期の命名規則をそれぞれ Table 22-5 および Table 22-6 に示した。

Table 22-5. SBE 期の命名規則，Protocol B7931005

表記（英日）	投与順序（英日） （最初の 24 週間投与期→SBE 期）	説明（英日）
Placebo non-responders on PF-06651600 ノンレスポンダー（PBO→Rit）①	Placebo→PF-06651600 プラセボ→リトレシチニブ	Participants initially treated with placebo in the Initial 24-Week Treatment Period (1 participant receiving placebo in the Initial 24-Week Treatment Period was responsive at Week 24 but did not enter the SBE Period [Table 22-4]) who were assigned to PF-06651600 in the Non-Responder Segment of the SBE Period 最初の 24 週間投与期にプラセボを投与され，SBE 期にノンレスポンダーとしてリトレシチニブに割り付けられた治験参加者［最初の 24 週間投与期にプラセボを投与された 1 例では第 24 週時に効果が認められたが，SBE 期に移行しなかった（Table 22-4）。］
Placebo non-responders on PF-06700841 ノンレスポンダー（PBO→Brep）②	Placebo→PF-06700841 プラセボ→brepocitinib	Participants initially treated with placebo in the Initial 24-Week Treatment Period who were assigned to PF-06700841 in the Non-Responder Segment of the SBE Period 最初の 24 週間投与期にプラセボを投与され，SBE 期にノンレスポンダーとして brepocitinib に割り付けられた治験参加者
Active non-responders on PF-06651600 ノンレスポンダー（Rit→Rit）①	PF-06651600→PF-06651600 リトレシチニブ→リトレシチニブ	Participants initially treated with PF-06651600 in the Initial 24-Week Treatment Period and not responsive at Week 24 (ie, not achieving ≥30% improvement from baseline in SALT [SALT 30]) who were continually assigned to PF-06651600 in the Non-Responder Segment of the SBE Period 最初の 24 週間投与期にリトレシチニブを投与されたが，第 24 週時に SALT30 を達成せず，SBE 期も継続してリトレシチニブに割り付けられた治験参加者

Table 22-5. SBE 期の命名規則，Protocol B7931005

表記（英日）	投与順序（英日） （最初の 24 週間投与期→SBE 期）	説明（英日）
Active non-responders on PF-06700841 ノンレスポンダー（Brep→Brep）②	PF-06700841→PF-06700841 brepocitinib→brepocitinib	Participants initially treated with PF-06700841 in the Initial 24-Week Treatment Period and not responsive at Week 24 (ie, not achieving SALT 30) who were continually assigned to PF-06700841 in the Non-Responder Segment of the SBE Period 最初の 24 週間投与期に brepocitinib を投与されたが，第 24 週時に SALT30 を達成せず，SBE 期も継続して brepocitinib に割り付けられた治験参加者
Placebo (Withdrawal)[a] レスポンダー（実薬→PBO）[a,]③	PF-06651600 or PF-06700841→ Placebo リトレシチニブまたは brepocitinib→プラセボ	Participants initially treated with active treatment (PF-06651600 or PF-06700841) in the Initial 24-Week Treatment Period and responsive at Week 24 (ie, achieving SALT 30) who were assigned to placebo in the Withdrawal Segment of the SBE Period 最初の 24 週間投与期に実薬（リトレシチニブまたは brepocitinib）を投与され，第 24 週時に SALT 30 を達成した治験参加者で，SBE 期にプラセボ（投与中止期間）に割り付けられた治験参加者

Table 22-5. SBE 期の命名規則，Protocol B7931005

表記（英日）	投与順序（英日） （最初の 24 週間投与期→SBE 期）	説明（英日）
Non-Retreated PF-06651600 responders[(b)] Or Retreated PF-06651600 Responders in the Withdrawal Segment[(b)] レスポンダー（Rit→PBO）[(b),④] ［レスポンダー非再投与例（Rit→PBO→中止）またはレスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）］	PF-06651600→Placebo リトレシチニブ→プラセボ	Participants initially treated with PF-06651600 in the Initial 24-Week Treatment Period and responsive at Week 24 (ie, achieving SALT 30) who were assigned to placebo (withdrawal) without entering the Retreatment Segment of the SBE Period 最初の 24 週間投与期にリトレシチニブを投与され，第 24 週時に SALT 30 を達成した治験参加者で，SBE 期の投与中止期間にプラセボに割り付けられた治験参加者（再投与期間に移行前）
Non-Retreated PF-06700841 responders[(c)] Or Retreated PF-06700841 Responders in the Withdrawal Segment[(c)] レスポンダー（Brep→PBO）[(c),⑤] ［レスポンダー非再投与例（Brep→PBO→中止）またはレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）］	PF-06700841→Placebo brepocitinib→プラセボ	Participants initially treated with PF-06700841 in the Initial 24-Week Treatment Period and responsive at Week 24 (ie, achieving SALT 30) who were assigned to placebo (withdrawal) without entering the Retreatment Segment of the SBE Period 最初の 24 週間投与期に brepocitinib を投与され，第 24 週時 SALT 30 を達成した治験参加者で，SBE 期の投与中止期間にプラセボに割り付けられた治験参加者（再投与期間に移行前）
PF-06651600 Responders (Retreated)[(d)] ie, Retreated PF-06651600 Responders[(d)] Or Retreated Responders on PF-06651600[(d)] レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）[(d),⑥]	PF-06651600→Placebo→PF-06651600 リトレシチニブ→プラセボ→ リトレシチニブ	Participants initially treated with PF-06651600 in the Initial 24-Week Treatment Period and responsive at Week 24 (ie, achieving SALT 30) who were assigned to placebo (withdrawal), and then entered the Retreatment Segment of the SBE Period to receive PF-06651600 最初の 24 週間投与期にリトレシチニブを投与され，第 24 週時に SALT 30 を達成した治験参加者で, SBE 期にプラセボ投与（投与中止期間）後にリトレシチニブを再投与された治験参加者

Table 22-5. SBE 期の命名規則，Protocol B7931005

表記（英日）	投与順序（英日） （最初の 24 週間投与期→SBE 期）	説明（英日）
PF-06700841 Responders (Retreated)[e] ie, Retreated PF-06700841 Responders[e] Or Retreated Responders on PF-06700841[e] レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）[e],⑦	PF-06700841→Placebo→PF-06700841 brepocitinib→プラセボ→brepocitinib	Participants initially treated with PF-06700841 in the Initial 24-Week Treatment Period and responsive at Week 24 (ie, achieving SALT 30) who were assigned to placebo (withdrawal), and then entered the Retreatment Segment of the SBE Period to receive PF-06700841 最初の 24 週間投与期に brepocitinib を投与され，第 24 週時に SALT 30 を達成した治験参加者で，SBE 期にプラセボ投与（投与中止期間）後に brepocitinib を再投与された治験参加者

a. Contained all the participants from (b), (c), (d) and (e) except 1 PF-06700841 responder who directly entered the Retreatment Segment and skipped the Withdrawal Segment.

①～⑦ Figure 22-2 での該当する番号

Abbreviations: Brep = brepocitinib, COE = cross-over extension, PBO = placebo, Rit = ritlecitinib, SALT = severity of alopecia tool, SALT30 = ≥30% improvement from baseline in SALT score, SBE = single-blind extension.

Table 22-6. COE 期の命名規則，Protocol B7931005

表記（英日）	投与順序（英日） （最初の 24 週間投与期→SBE 期 →COE 期）	説明（英日）
PF-06651600 CO treatment group COE 期リトレシチニブ投与群（PBO/Brep→Brep→Rit）⑧	Placebo or PF-06700841→ PF-06700841→PF-06651600 プラセボまたは brepocitinib→ brepocitinib→リトレシチニブ	Participants not responsive to placebo or PF-06700841 at Week 24 in the Initial 24-Week Treatment Period and not responsive to PF-06700841 at Week 52 (ie, not achieving SALT 30) in the SBE Period who were assigned to PF-06651600 in the COE Period 最初の 24 週間投与期にプラセボまたは brepocitinib を投与されたが第 24 週時に SALT30 を達成せず，SBE 期で brepocitinib を投与されたが第 52 週時も SALT30 を達成しなかった治験参加者で，COE 期にリトレシチニブに割り付けられた治験参加者

Table 22-6. COE 期の命名規則，Protocol B7931005

表記（英日）	投与順序（英日） （最初の 24 週間投与期→SBE 期 →COE 期）	説明（英日）
PF-06700841 CO treatment group[a] COE 期 brepocitinib 投与群 （PBO/Rit→Rit→Brep）[a,⑨]	Placebo or PF-06651600→ PF-06651600→ PF-06700841 プラセボまたはリトレシチニブ→ リトレシチニブ→brepocitinib	Participants not responsive to placebo or PF-06651600 at Week 24 in the Initial 24-Week Treatment Period and not responsive to PF-06651600 at Week 52 (ie, not achieving SALT 30; except 1 PF-06651600 responder) in the SBE Period who were assigned to PF-06700841 in the COE Period 最初の 24 週間投与期にプラセボまたはリトレシチニブを投与されたが第 24 週時に SALT30 を達成せず，SBE 期にリトレシチニブを投与されたが第 52 週時も SALT30 を達成しなかった治験参加者で，COE 期に brepocitinib に割り付けられた治験参加者

a. Included 1 PF-06651600 responder at Week 52; the description does not apply to this responder.
⑧，⑨ Figure 22-2 での該当する番号
Abbreviations: Brep = brepocitinib, CO = cross-over, COE = cross-over extension, PBO = placebo, Rit = ritlecitinib, SALT = severity of alopecia tool, SALT30 = ≥30% improvement from baseline in SALT score, SBE = single-blind extension.

22.2.2. 有効性の結果

22.2.2.1. 最初の24週間二重盲検投与期

22.2.2.1.1. 有効性の主要評価項目：最初の24週間二重盲検投与期における第24週時の SALT スコアのベースラインからの変化量

主解析（OC 法によるデータ，MMRM）および感度分析（MI 法によるデータ，MMRM；OC 法によるデータ，ランダム係数モデル）のいずれの結果でも，第 24 週時の SALT スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は，リトレシチニブ群および brepocitinib 群の両方で統計的に有意であった。主解析では，プラセボ群との最小二乗平均値（least-square mean：LSM）の差は，リトレシチニブ群では 31.14%〔［95%信頼区間（confidence interval：CI）： 18.78%, 43.50%］；Hochberg 法で p <0.0001］，brepocitinib 群では 49.18%（95% CI：36.62%, 61.74%；Hochberg 法で p <0.0001）であった。プラセボ群では，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%［標準誤差（standard error：SE）：4.49%］であり，無視できるほど小さい値であった。

AT/AU 患者についても，主要評価項目（第 24 週時の SALT スコアのベースラインからの変化量）の解析を行った。FAS のリトレシチニブ群，brepocitinib 群およびプラセボ群では，AT/AU 患者はそれぞれ 20，22 および 20 例であった。第 24 週時の SALT スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は，リトレシチニブ群［プラセボ群との LSM の差：25.78%（90% CI：7.98%, 43.58%）；p = 0.0094］および brepocitinib 群［プラセボ群との LSM の差：46.61%（90% CI：29.02%, 64.20%）；p <0.0001］の両方で統計的に有意であった。プラセボ群では，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 1.81%（SE：7.66%）であり，無視できるほど小さい値であった。

22.2.2.1.2. 重要な副次評価項目：最初の24週間投与期の第24週時に SALT30を達成した治験参加者の割合

第 24 週時に SALT30 を達成した治験参加者の割合は，リトレシチニブ群で 50.0%（90% CI：37.6%, 62.4%），brepocitinib 群で 63.8%（90% CI：51.3%, 74.9%）であったのに対し，プラセボ群では 2.1%（90% CI：0.2%, 8.8%）であった（NRI 法，Chan and Zhang の正確法）。第 24 週時に SALT30 を達成した治験参加者の割合をプラセボ群と比較した場合，リトレシチニブ群［プラセボ群との差：47.9%（90% CI：34.2%, 60.7%）；p <0.0001］および brepocitinib 群［プラセボ群との差：61.7%（90% CI：48.2%, 73.6%）；p <0.0001］の両方で統計的に有意であった（NRI 法，Chan and Zhang の正確法）。OC 法によるデータに対し GLMM を当てはめて解析した場合でも，同様の結果が得られた。

AT/AU 患者でも，第 24 週時に SALT30 を達成した治験参加者の割合のプラセボ群との差は，リトレシチニブ群［プラセボ群との差：40.0%（90% CI：21.4%, 60.6%）；p = 0.0011］および brepocitinib 群［プラセボ群との差：54.5%（90% CI：35.2%, 72.9%）；p <0.0001］の両方で統計的に有意であった（NRI 法，Chan and Zhang の正確法）。プラセボ群では，第 24 週時に SALT30 を達成した治験参加者は認められなかった。

22.2.2.1.3. その他の副次評価項目：最初の24週間投与期での SALT スコアのベースラインからの変化量

両方の実薬投与群で SALT スコアのベースラインからの変化量は増加し続け，SALT スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は，リトレシチニブ群では第 6 週［プラセボ群との LSM の差：12.44%（90% CI：5.42%, 19.45%）；p = 0.0019］，brepocitinib 群では第 4 週［プラセボ群との LSM の差：7.70%（90% CI：3.43%, 11.97%）；p = 0.0017］という早期から統計的に有意であった（OC 法，MMRM）。

AT/AU 患者でも，同様の結果が得られた（OC 法，MMRM）。

22.2.2.1.4. その他の副次評価項目：最初の24週間投与期の各時点で SALT30を達成した治験参加者の割合

両方の実薬投与群で SALT30 を達成した治験参加者の割合は経時的に増加し続け，SALT30 を達成した治験参加者の割合のプラセボ群との差は，リトレシチニブ群では第 6 週［プラセボ群との差：18.7%（90% CI：7.0%, 31.0%）；p = 0.0022］，brepocitinib 群では第 4 週［プラセボ群との差：12.8%（90% CI：3.0%, 24.0%）；p = 0.0154］という早期から統計的に有意であった（NRI 法，Chan and Zhang の正確法）。プラセボ群で認められた効果は無視できるほど小さい値であった。

AT/AU 患者でも，同様の結果が得られた（NRI 法，Chan and Zhang の正確法）。

22.2.2.1.5. その他の副次評価項目：最初の24週間投与期の各時点での SALT50を達成した治験参加者の割合[a]

両方の実薬投与群で SALT50 を達成した治験参加者の割合は経時的に増加し続け，SALT50 を達成した治験参加者の割合のプラセボ群との差は，リトレシチニブ群では第 6 週［プラセボ群との差：10.4%（90% CI：1.1%, 21.1%）；p = 0.0323］，brepocitinib 群では第 4 週［プラセボ群との差：10.6%（90% CI：3.6%, 21.1%）；p = 0.0117］という早期から統計的に有意であった（NRI 法，Chan and Zhang の正確法）。プラセボ群で認められた効果は無視できるほど小さい値であった。第 24 週時の SALT50 を達成した治験参加者の割合は，リトレシチニブ群（48 例中 19 例，39.6%）および brepocitinib 群（47 例中 25 例，53.2%）でプラセボ群（47 例中 1 例，2.1%）よりも高く，プラセボ群との差はリトレシチニブ群で 37.5%［（90% CI：24.5%, 50.6%）；p <0.0001］，brepocitinib 群で 51.1%［（90% CI：37.9%, 63.8%）；p <0.0001］であった（NRI 法，Chan and Zhang の正確法）。

AT/AU 患者でも，同様の結果が得られた（NRI 法，Chan and Zhang の正確法）。

[a] 総括報告書本文 Table 31 より補足

22.2.2.1.6. その他の副次評価項目：最初の24週間投与期の各時点でSALT75を達成した治験参加者の割合[a]

第 6 週から第 24 週まで，両方の実薬投与群で SALT75 を達成した治験参加者の割合はプラセボ群よりも有意に増加し続け，プラセボ群で認められた効果は無視できるほど小さい値であった（NRI 法，Chan and Zhang の正確法）。第 24 週時の SALT75 を達成した治験参加者の割合は，リトレシチニブ群（48 例中 14 例，29.2%）および brepocitinib 群（47 例中 20 例，42.6%）でプラセボ群（47 例中 1 例，2.1%）よりも高く，プラセボ群との差はリトレシチニブ群で 27.0%［（90% CI：15.0%, 39.6%）；p = 0.0001］，brepocitinib 群で 40.4%［（90% CI：27.8%, 53.5%）；p <0.0001］であった（NRI 法，Chan and Zhang の正確法）。

AT/AU 患者でも，同様の結果が得られた（NRI 法，Chan and Zhang の正確法）。

22.2.2.1.7. その他の副次評価項目：最初の24週間投与期の各時点での SALT90を達成した治験参加者の割合

両方の実薬投与群で SALT90 を達成した治験参加者の割合は経時的に増加し続け，SALT90 を達成した治験参加者の割合のプラセボ群との差は，リトレシチニブ群では第 12 週［プラセボ群との差：10.4%（90% CI：3.4%, 20.7%）；p = 0.0123］，brepocitinib 群では第 6 週［プラセボ群との差：6.4%（90% CI：0.2%, 15.7%）；p = 0.046］という早期から統計的に有意であった（NRI 法，Chan and Zhang の正確法）。プラセボ群では第 6 週と第 12 週に SALT90 を達成した治験参加者は認められなかった。第 24 週時の SALT90 を達成した治験参加者の割合のプラセボ群との差は，リトレシチニブ群では 25.0%［（90% CI：15.1%, 37.3%）；p = 0.0001］，brepocitinib 群では 34.0%［（90% CI：22.7%, 47.0%）；p <0.0001］であった（NRI 法，Chan and Zhang の正確法）。

AT/AU 患者でも，同様の結果が得られた（NRI 法，Chan and Zhang の正確法）。

22.2.2.1.8. その他の副次評価項目：最初の24週間投与期の各時点での SALT100を達成した治験参加者の割合

いずれの実薬投与群でも第 8 週時より前に SALT100 を達成した治験参加者は認められなかった。リトレシチニブ群では第 24 週時，brepocitinib 群では第 12 週時に，SALT100 を達成した治験参加者の割合がプラセボ群よりも統計的に有意に増加し，プラセボ群では最初の 24 週間投与期中に SALT100 を達成した治験参加者は認められなかった（NRI 法，Chan and Zhang の正確法）。第 24 週時の SALT100 を達成した治験参加者の割合のプラセボ群との差は，リトレシチニブ群では 12.5%［（90% CI：5.1%, 23.2%）；p = 0.0067］，brepocitinib 群では 12.8%［（90% CI：5.2%, 23.6%）；p = 0.0058］であった（NRI 法，Chan and Zhang の正確法）。

22.2.2.1.9. その他の副次評価項目：最初の24週間投与期での IGA スコア

ベースラインでは，全治験参加者 142 例が「変化なしまたはさらなる脱毛」の IGA 毛髪再生カテゴリーに属していた。第 4 週時から，「変化なしまたはさらなる脱毛」に該当する治験参加者の割合の減少は，リトレシチニブ群（60.4%）および brepocitinib 群（44.7%）でプラセボ群

[a] 総括報告書本文 Table 32 より補足

（83.7%）よりも数値的に大きく，「1%～24%再生」を達成した治験参加者の割合は，リトレシチニブ群，brepocitinib 群およびプラセボ群でそれぞれ 31.3%，40.4%および 14.0%であった。第 4 週時から第 24 週時まで，25%～100%の毛髪再生が認められた治験参加者の割合は，両実薬投与群で増加し続けたのに対し，プラセボ群では低いままであった。また，リトレシチニブ群では第 6 週時から第 24 週時まで，brepocitinib 群では第 4 週時から第 24 週時まで，50%以上の毛髪再生が認められた治験参加者の割合はプラセボ群よりも数値的に高かった。

第 24 週時に「50%～99%再生」を達成した治験参加者の割合は，リトレシチニブ群，brepocitinib 群およびプラセボ群でそれぞれ 29.5%（44 例中 13 例），45.0%（40 例中 18 例）および 2.9%（35 例中 1 例）であり，「100%再生」を達成した治験参加者の割合は，リトレシチニブ群および brepocitinib 群でそれぞれ 13.6%（44 例中 6 例）および 17.5%（40 例中 7 例）であったのに対し，プラセボ群では「100%再生」を達成した治験参加者は認められなかった。

22.2.2.1.10. その他の副次評価項目：最初の24週間投与期での SALT スコアのベースラインからの変化率

両実薬投与群で SALT スコアのベースラインからの変化率は増加し続け，SALT スコアのベースラインからの変化率のプラセボ群との差はリトレシチニブ群では第 6 週，brepocitinib 群では第 4 週という早期から統計的に有意であり，プラセボ群で認められた効果はほぼ無視できるほど小さい値であった（OC 法，MMRM）。第 24 週時の SALT スコアのベースラインからの変化率の LSM は，リトレシチニブ群［40.10%（90% CI：31.75%, 48.46%）］および brepocitinib 群［60.14%（90% CI：51.51%, 68.77%）］でプラセボ群［0.43%（90% CI：-8.20%, 9.06%）］よりも高く，SALT スコアのベースラインからの変化率の LSM のプラセボ群との差は，リトレシチニブ群で 39.67%［（90% CI：27.66%, 51.68%）；p <0.0001］，brepocitinib 群で 59.71%［（90% CI：47.51%, 71.92%）；p <0.0001］であった（OC 法，MMRM）。

22.2.2.2. SBE 期

SBE 期（ノンレスポンダーでは実薬投与期間，レスポンダーでは投与中止期間）の第 2，4，6，8，12，16，20 および 24 週は，それぞれ本治験の第 30，32，34，36，40，44，48 および 52 週に該当した。したがって，以下の関連する項では，治験来院時期の表記として原則「第 30，32，34，36，40，44，48 および 52 週」を用いた。

再投与期間では，実薬再投与来院の表記として「再投与第 2，4，6，8，12，16，20 および 24 週」を用いた。例として「再投与第 2 週」は，再投与期間での治験参加者の実薬投与再開後第 2 週を指す。

22.2.2.2.1. 探索的評価項目：SBE 期に再投与基準を満たすまでの期間

<u>レスポンダー（Rit→PBO または Brep→PBO）［最初の 24 週間投与期にリトレシチニブまたは brepocitinib を投与され，第 24 週時に SALT 30 を達成した治験参加者で，SBE 期にプラセボ（投与中止期間）に割り付けられた治験参加者］</u>

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」から「第 24 週以降の時点での SALT スコアのベースラインからの変化率」を減じた値が 30%を上回る）を満たすまでの期間（4 週間休薬期間を含む）の最小値は，レスポンダー（Rit→PBO）では 4.29 週間およ

びレスポンダー（Brep→PBO）では 4.14 週間であった。再投与基準を満たすまでの期間（4 週間休薬期を含む）の中央値は，レスポンダー（Rit→PBO）で 16.1（95% CI：10.1, 20.3）週間，レスポンダー（Brep→PBO）で 24.1（95% CI：14.6, 推定不可）週間であった。Kaplan-Meier 法による解析では暦時間を用いて再投与基準を満たすまでの期間を評価しており，第 24 週来院（最初の 24 週間投与期の終了時）から 28 暦週（4 週間休薬期を含む）後の時点で，レスポンダー（Rit→PBO）の 4 例およびレスポンダー（Brep→PBO）の 10 例が再投与基準を満たさなかった。ただし，予定来院時期に基づき評価した場合では，投与中止期間の第 24 週時にレスポンダー（Rit→PBO）の 4 例（8.3%）およびレスポンダー（Brep→PBO）の 9 例（19.1%）が再投与基準を満たさず，投与中止期間を完了した（Table 22-4 および Figure 22-2）。

22.2.2.2.2. 探索的評価項目：SBE 期での SALT スコアのベースラインからの変化量

- ノンレスポンダー（Rit→Rit または Brep→Brep）（最初の 24 週間投与期に実薬を投与されたが，第 24 週時に SALT30 を達成せず，SBE 期も継続して同じ実薬に割り付けられた治験参加者）

ノンレスポンダー（Rit→Rit）では，SBE 期のベースライン（第 28 週）時での SALT スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，3.3%（8.91%）であった。SBE 期でリトレシチニブを 24 週間投与された後，第 52 週時の SALT スコアのベースラインからの変化量の LSM は 8.94%（90% CI：3.57%, 14.31%）であり，最初の 24 週間投与期のプラセボ群との LSM の差は 7.06%［（90% CI：0.75%, 13.38%）；p = 0.0332］であった。

ノンレスポンダー（Brep→Brep）では，SBE 期のベースライン（第 28 週）時での SALT スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，3.0%（5.83%）であった。SBE 期で brepocitinib を 24 週間投与された後，第 52 週時の SALT スコアのベースラインからの変化量の LSM は 4.89%（90% CI：-5.04%, 14.82%）であり，最初の 24 週間投与期のプラセボ群との LSM の差は 3.01%［（90% CI：-7.47%, 13.49%）；p = 0.3173］であった。

- ノンレスポンダー（PBO→Rit または PBO→Brep）（最初の 24 週間投与期にプラセボを投与され，SBE 期にノンレスポンダーとして実薬に割り付けられた治験参加者）

ノンレスポンダー（PBO→Rit）およびノンレスポンダー（PBO→Brep）のいずれも，SBE 期では SALT スコアの低下が認められた。SBE 期のベースライン（第 28 週）時での SALT スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，ノンレスポンダー（PBO→Rit）では 0.4%（9.31%），ノンレスポンダー（PBO→Brep）では 0.3%（6.83%）であった。第 52 週時の SALT スコアのベースラインからの変化量の LSM は，ノンレスポンダー（PBO→Rit）では 30.79%（90% CI：22.62%, 38.96%），ノンレスポンダー（PBO→Brep）では 60.43%（90% CI：51.82%, 69.05%）であった。最初の 24 週間投与期のプラセボ群と比較して，第 52 週時の SALT スコアのベースラインからの変化量は，ノンレスポンダー（PBO→Rit）［プラセボ群との LSM の差：28.88%（90% CI：20.20%, 37.56%）；p <0.0001］およびノンレスポンダー（PBO→Brep）［プラセボ群との LSM の差：58.53%（90% CI：49.42%, 67.63%）；p <0.0001］のいずれの場合も，統計的に有意に大きかった。

- レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit または Brep→PBO→Brep）［最初の 24 週間投与期に実薬を投与され，第 24 週時に SALT 30 を達成した治験参加者で，SBE 期にプラセボ投与（投与中止期間）後に同じ実薬を再投与された治験参加者］

SBE 期の投与中止期間に移行したレスポンダー（Rit→PBO）の 22 例およびレスポンダー（Brep→PBO）の 23 例のうち，レスポンダー（Rit→PBO）の 4 例およびレスポンダー（Brep→PBO）の 9 例は再投与基準を満たすことなく投与中止期間を完了し，レスポンダー（Rit→PBO）の 4 例は投与中止期間中にプラセボ投与を中止した。レスポンダー（Rit→PBO）の 14 例およびレスポンダー（Brep→PBO）の 14 例は再投与基準を満たし，SBE 期の再投与期間に移行した。なお，レスポンダー（Brep→PBO） の 1 例が，倫理的配慮により投与中止期間をスキップして再投与期間に移行したため，レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）の例数は 15 例となった（Table 22-4 および Figure 22-2）。

概して SBE 期の再投与期間では，最初の 24 週間投与期のプラセボ群と比較して，レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）およびレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）のいずれも SALT スコアが一貫して低下した。

レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）では，SBE 期の再投与期間のベースライン（再投与第 1 日）での SALT スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，23.8%（25.64%）であった。再投与第 24 週での SALT スコアのベースラインからの変化量の LSM は 57.64%（90% CI：48.32%, 66.96%）であり，最初の 24 週間投与期のプラセボ群（第 24 週時）との LSM の差［55.94%（90% CI：45.42%, 66.46%）］は統計的に有意であった（p <0.0001）。

レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）では，SBE 期の再投与期間のベースライン（再投与第 1 日）での SALT スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，26.0%（24.99%）であった。再投与第 24 週での SALT スコアのベースラインからの変化量の LSM は 60.07%（90% CI：51.04%, 69.11%）であり，最初の 24 週間投与期のプラセボ群（第 24 週時）との LSM の差［58.37%（90% CI：48.11%, 68.64%）］は統計的に有意であった（p <0.0001）。

22.2.2.2.3. 探索的評価項目：SBE 期に SALT30を達成した治験参加者の割合

- ノンレスポンダー（Rit→Rit または Brep→Brep）（最初の 24 週間投与期に実薬を投与されたが，第 24 週時に SALT30 を達成せず，SBE 期も継続して同じ実薬に割り付けられた治験参加者）

ノンレスポンダー（Rit→Rit）では，SBE 期に SALT30 を達成した治験参加者の割合の増加は，最初の 24 週間投与期のプラセボ群と比較して非常に低かった。SBE 期のベースライン（第 28 週）時では，ノンレスポンダー（Rit→Rit）で SALT30 を達成した治験参加者は認められなかった。第 52 週時の SALT30 を達成した治験参加者の割合は 12.5%［16 例中 2 例（90% CI：3.4%, 33.3%）］であり，最初の 24 週間投与期のプラセボ群との差は 10.4%［（90% CI：-1.5%, 31.8%）；p = 0.1247］であった。

ノンレスポンダー（Brep→Brep）では，SBE 期のベースライン（第 28 週）時または SBE 期に SALT30 を達成した治験参加者は認められなかった。

- ノンレスポンダー（PBO→Rit または PBO→Brep）（最初の 24 週間投与期にプラセボを投与され，SBE 期にノンレスポンダーとして実薬に割り付けられた治験参加者）

ノンレスポンダー（PBO→Rit）およびノンレスポンダー（PBO→Brep）のいずれも，SALT30 を達成した治験参加者の割合は最初の 24 週間投与期のプラセボ群よりも高かった。SBE 期のベースライン（第 28 週）時では，ノンレスポンダー（PBO→Rit）またはノンレスポンダー（PBO→Brep）のいずれも，SALT30 を達成した治験参加者は認められなかった。第 52 週時の SALT30 を達成した治験参加者の割合は，ノンレスポンダー（PBO→Rit）では 29.4%［17 例中 5 例（90% CI：14.0%, 50.0%）］，ノンレスポンダー（PBO→Brep）では 66.7%［12 例中 8 例（90% CI：39.8%, 84.6%）］であったのに対し，最初の 24 週間投与期の第 24 週時のプラセボ群では 2.1%［47 例中 1 例（90% CI：0.2%, 8.8%）］であった。第 52 週時の SALT30 を達成した治験参加者の割合は，最初の 24 週間投与期の第 24 週時のプラセボ群と比較して，ノンレスポンダー（PBO→Rit）［プラセボ群との差：27.3%（90% CI：8.5%, 49.6%）；p = 0.0020］およびノンレスポンダー（PBO→Brep）［プラセボ群との差：64.5%（90% CI：38.4%, 84.5%）；p <0.0001］の両方で統計的に有意に高かった。

- レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit または Brep→PBO→Brep）［最初の 24 週間投与期に実薬を投与され，第 24 週時に SALT 30 を達成した治験参加者で，SBE 期にプラセボ投与（投与中止期間）後に同じ実薬を再投与された治験参加者］

レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）では，SALT30 を達成した治験参加者の割合は，SBE 期の再投与期間のベースライン（再投与第 1 日）では 50.0%（14 例中 7 例），再投与第 24 週では 57.1%［14 例中 8 例（90% CI：35.5%, 77.6%）］であった。SBE 期の再投与第 24 週でのレスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）と最初の 24 週間投与期の第 24 週でのプラセボ群の間で，SALT30 を達成した治験参加者の割合の差は 55.0%［（90% CI：31.6%, 76.0%）；p <0.0001］であった。

レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）では，SALT30 を達成した治験参加者の割合は，SBE 期の再投与期間のベースライン（再投与第 1 日）では 40%（15 例中 6 例），再投与第 24 週では 53.3%［15 例中 8 例（90% CI：32.5%, 75.3%）］であった。SBE 期の再投与第 24 週でのレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）と最初の 24 週間投与期の第 24 週でのプラセボ群の間で，SALT30 を達成した治験参加者の割合の差は 51.2%［（90% CI：28.9%, 72.2%）；p <0.0001］であった。

22.2.2.2.4. 探索的評価項目：SBE 期に SALT50を達成した治験参加者の割合

- ノンレスポンダー（Rit→Rit または Brep→Brep）（最初の 24 週間投与期に実薬を投与されたが，第 24 週時に SALT30 を達成せず，SBE 期も継続して同じ実薬に割り付けられた治験参加者）

ノンレスポンダー（Rit→Rit）では，SBE 期に SALT50 を達成した治験参加者の割合の増加は非常に低く，ほぼ無視できる程度であった。SBE 期のベースライン（第 28 週）時では，ノンレスポンダー（Rit→Rit）で SALT50 を達成した治験参加者は認められなかった。第 52 週時の SALT50 を達成した治験参加者の割合は 6.3%［16 例中 1 例（90% CI：0.7%, 23.5%）］であり，

最初の 24 週間投与期のプラセボ群との差は 4.1%［（90% CI：-5.3%, 23.0%）；p = 0.3061］であった。

ノンレスポンダー（Brep→Brep）では，SBE 期のベースライン（第 28 週）時または SBE 期に SALT50 を達成した治験参加者は認められなかった。

- ノンレスポンダー（PBO→Rit または PBO→Brep）（最初の 24 週間投与期にプラセボを投与され，SBE 期にノンレスポンダーとして実薬に割り付けられた治験参加者）

第 34 週から第 52 週まで，ノンレスポンダー（PBO→Rit）およびノンレスポンダー（PBO→Brep）のいずれも，SALT50 を達成した治験参加者の割合は最初の 24 週間投与期のプラセボ群よりも高かった。

SBE 期のベースライン（第 28 週）時では，ノンレスポンダー（PBO→Rit）またはノンレスポンダー（PBO→Brep）のいずれも，SALT50 を達成した治験参加者は認められなかった。

第 52 週時の SALT50 を達成した治験参加者の割合は，ノンレスポンダー（PBO→Rit）では 29.4%［17 例中 5 例（90% CI：14.0%, 50.0%）］，ノンレスポンダー（PBO→Brep）では 66.7%［12 例中 8 例（90% CI：39.8%, 84.6%）］であった。第 52 週時の SALT50 を達成した治験参加者の割合は，最初の 24 週間投与期の第 24 週時のプラセボ群と比較して，ノンレスポンダー（PBO→Rit）［プラセボ群との差：27.3%（90% CI：8.5%, 49.6%）；p = 0.0020］およびノンレスポンダー（PBO→Brep）［プラセボ群との差：64.5%（90% CI：38.4%, 84.5%）；p <0.0001］の両方で統計的に有意に高かった。

- レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit または Brep→PBO→Brep）［最初の 24 週間投与期に実薬を投与され，第 24 週時に SALT 30 を達成した治験参加者で，SBE 期にプラセボ投与（投与中止期間）後に同じ実薬を再投与された治験参加者］

レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）では，SALT50 を達成した治験参加者の割合は，SBE 期の再投与期間のベースライン（再投与第 1 日）では 35.7%（14 例中 5 例）であり，再投与第 2 週では 14.3%（14 例中 2 例）に低下した。再投与第 24 週では，SALT50 を達成した治験参加者の割合は 50.0%［14 例中 7 例（90% CI：26.4%, 73.6%）］であり，最初の 24 週間投与期の第 24 週でのプラセボ群との差は 47.9%［（90% CI：25.3%, 70.0%）；p <0.0001）］であった。

レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）では，SALT50 を達成した治験参加者の割合は，SBE 期の再投与期間のベースライン（再投与第 1 日）では 33.3%（15 例中 5 例）であり，再投与第 2 週では 20.0%（15 例中 3 例）に低下した。再投与第 24 週では，SALT50 を達成した治験参加者の割合は 46.7%［15 例中 7 例（90% CI：24.7%, 67.5%）］であり，最初の 24 週間投与期の第 24 週でのプラセボ群との差は 44.5%［（90% CI：23.2%, 66.5%）；p <0.0001］であった。

22.2.2.2.5. 探索的評価項目：SBE 期に SALT75を達成した治験参加者の割合

- ノンレスポンダー（Rit→Rit または Brep→Brep）（最初の 24 週間投与期に実薬を投与されたが，第 24 週時に SALT30 を達成せず，SBE 期も継続して同じ実薬に割り付けられた治験参加者）

ノンレスポンダー（Rit→Rit ）では，SBE 期に SALT75 を達成した治験参加者の割合の増加は非常に低く，ほぼ無視できる程度であった。SBE 期のベースライン（第 28 週）時では，ノンレスポンダー（Rit→Rit）で SALT75 を達成した治験参加者は認められなかった。第 52 週時の SALT75 を達成した治験参加者の割合は 6.3%［16 例中 1 例（90% CI：0.7%, 23.5%）］であり，最初の 24 週間投与期のプラセボ群との差は 4.1%［（90% CI：-5.3%, 23.0%）；p = 0.3061］であった。

ノンレスポンダー（Brep→Brep）では，SBE 期のベースライン（第 28 週）時または SBE 期に SALT75 を達成した治験参加者は認められなかった。

- ノンレスポンダー（PBO→Rit または PBO→Brep）（最初の 24 週間投与期にプラセボを投与され，SBE 期にノンレスポンダーとして実薬に割り付けられた治験参加者）

ノンレスポンダー（PBO→Rit）およびノンレスポンダー（PBO→Brep）のいずれも，SALT75 を達成した治験参加者の割合は最初の 24 週間投与期のプラセボ群よりも高かった。

SBE 期のベースライン（第 28 週）時では，ノンレスポンダー（PBO→Rit）またはノンレスポンダー（PBO→Brep）のいずれも，SALT75 を達成した治験参加者は認められなかった。

第 52 週時の SALT75 を達成した治験参加者の割合は，ノンレスポンダー（PBO→Rit）では 29.4%［（17 例中 5 例（90% CI：14.0%, 50.0%）］，ノンレスポンダー（PBO→Brep）では 66.7%［（12 例中 8 例（90% CI：39.8%, 84.6%）］であった。第 52 週時の SALT75 を達成した治験参加者の割合は，最初の 24 週間投与期の第 24 週時のプラセボ群と比較して，ノンレスポンダー（PBO→Rit）［プラセボ群との差：27.3%（90% CI：8.5%, 49.6%）；p = 0.0020］およびノンレスポンダー（PBO→Brep）［プラセボ群との差：64.5%（90% CI：38.4%, 84.5%）；p <0.0001］の両方で統計的に有意に高かった。

- レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit または Brep→PBO→Brep）［最初の 24 週間投与期に実薬を投与され，第 24 週時に SALT 30 を達成した治験参加者で，SBE 期にプラセボ投与（投与中止期間）後に同じ実薬を再投与された治験参加者］

最初の 24 週間投与期のプラセボ群と比較して，レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）では SBE 期の再投与期間の再投与第 6 週から，レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）では再投与第 8 週から，SALT75 を達成した治験参加者の割合が統計的に有意に高かった。

SBE 期の再投与期間のベースライン（再投与第 1 日）時では，レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）またはレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）のいずれも，SALT75 を達成した治験参加者は認められなかった。

レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）では，再投与期間の再投与第 24 週での SALT75 を達成した治験参加者の割合は 35.7%［14 例中 5 例（90% CI：16.3%, 59.4%）］であり，SBE 期の再投与第 24 週でのレスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）と最初の 24 週間投与期の第 24 週でのプラセボ群の間で，SALT75 を達成した治験参加者の割合の差は 33.6%［（90% CI：14.1%, 57.2%）；p = 0.0008］であった。

レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）では，再投与期間の再投与第 24 週での SALT75 を達成した治験参加者の割合は 40.0%［15 例中 6 例（90% CI：20.5%, 64.0%）］であり，SBE 期の再投与第 24 週でのレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）と最初の 24 週間投与期の第 24 週でのプラセボ群の間で，SALT75 を達成した治験参加者の割合の差は 37.9%［（90% CI：17.9%, 60.3%）；p = 0.0002］であった。

22.2.2.2.6. 探索的評価項目：SBE 期に SALT90を達成した治験参加者の割合

- ノンレスポンダー（Rit→Rit または Brep→Brep）（最初の 24 週間投与期に実薬を投与されたが，第 24 週時に SALT30 を達成せず，SBE 期も継続して同じ実薬に割り付けられた治験参加者）

ノンレスポンダー（Rit→Rit）またはノンレスポンダー（Brep→Brep）のいずれも，SBE 期のベースラインまたは SBE 期に SALT90 を達成した治験参加者は認められなかった。

- ノンレスポンダー（PBO→Rit または PBO→Brep）（最初の 24 週間投与期にプラセボを投与され，SBE 期にノンレスポンダーとして実薬に割り付けられた治験参加者）

ノンレスポンダー（PBO→Rit）では，最初の 24 週間投与期のプラセボ群と比較して，SBE 期の第 52 週時より前に SALT90 を達成した治験参加者の割合に統計的に有意な増加は認められなかった。ノンレスポンダー（PBO→Brep）では，最初の 24 週間投与期のプラセボ群と比較して，SBE 期の第 40 週から第 52 週まで SALT90 を達成した治験参加者の割合は統計的に有意に高かった。

SBE 期のベースライン（第 28 週）時では，いずれのノンレスポンダー（PBO→Rit または PBO→Brep）でも，SALT90 を達成した治験参加者は認められなかった。

第 52 週時の SALT90 を達成した治験参加者の割合は，ノンレスポンダー（PBO→Rit）では 17.6%［17 例中 3 例（90% CI：6.7%, 36.4%）］，ノンレスポンダー（PBO→Brep）では 50.0%［12 例中 6 例（90% CI：27.1%, 72.9%）］であった。第 52 週時の SALT90 を達成した治験参加者の割合は，最初の 24 週間投与期のプラセボ群と比較して，ノンレスポンダー（PBO→Rit）［プラセボ群との差：17.6%（90% CI：5.0%, 39.6%）；p = 0.0048］およびノンレスポンダー（PBO→Brep）［プラセボ群との差：50.0%（90% CI：24.5%, 75.5%）；p <0.0001］の両方で統計的に有意に高かった。

- レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit または Brep→PBO→Brep）［最初の 24 週間投与期に実薬を投与され，第 24 週時に SALT 30 を達成した治験参加者で，SBE 期にプラセボ投与（投与中止期間）後に同じ実薬を再投与された治験参加者］

最初の 24 週間投与期のプラセボ群と比較して，レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）およびレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）のいずれも，SBE 期の再投与期間の再投与第 12 週から再投与第 24 週まで，SALT90 を達成した治験参加者の割合が統計的に有意に高かった。

SBE 期の再投与期間のベースライン（再投与第 1 日）時では，レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）またはレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）のいずれも，SALT90 を達成した治験参加者は認められなかった。

レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）では，再投与期間の再投与第 24 週での SALT90 を達成した治験参加者の割合は 28.6%［14 例中 4 例（90% CI：13.1%, 54.0%）］であり，SBE 期の再投与第 24 週でのレスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）と最初の 24 週間投与期の第 24 週でのプラセボ群の間で，SALT90 を達成した治験参加者の割合の差は 28.6%［（90% CI：10.4%, 54.0%）；p = 0.0005］であった。

レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）では，再投与期間の再投与第 24 週での SALT90 を達成した治験参加者の割合は 40.0%［15 例中 6 例（90% CI：20.5%, 64.0%）］であり，SBE 期の再投与第 24 週でのレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）と最初の 24 週間投与期の第 24 週でのプラセボ群の間で，SALT90 を達成した治験参加者の割合の差は 40.0%［（90% CI：19.1%, 64.0%）；p = 0.0001］であった。

22.2.2.2.7. 探索的評価項目：SBE 期に SALT100を達成した治験参加者の割合

- ノンレスポンダー（Rit→Rit または Brep→Brep）（最初の 24 週間投与期に実薬を投与されたが，第 24 週時に SALT30 を達成せず，SBE 期も継続して同じ実薬に割り付けられた治験参加者）

ノンレスポンダー（Rit→Rit）またはノンレスポンダー（Brep→Brep）のいずれも，SBE 期のベースライン（第 28 週）時または SBE 期に SALT100 を達成した治験参加者は認められなかった。

- ノンレスポンダー（PBO→Rit または PBO→Brep）（最初の 24 週間投与期にプラセボを投与され，SBE 期にノンレスポンダーとして実薬に割り付けられた治験参加者）

ノンレスポンダー（PBO→Rit）では，SBE 期のベースライン（第 28 週）時または SBE 期に SALT100 を達成した治験参加者は認められなかった。

ノンレスポンダー（PBO→Brep）では，SBE 期のベースラインでの SALT100 を達成した治験参加者は認められなかったが，第 52 週時の SALT100 を達成した治験参加者が 1 例［8.3%（90% CI：0.9%, 31.5%）］認められた。

- レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit または Brep→PBO→Brep）［最初の 24 週間投与期に実薬を投与され，第 24 週時に SALT 30 を達成した治験参加者で，SBE 期にプラセボ投与（投与中止期間）後に同じ実薬を再投与された治験参加者］

SBE 期の再投与期間のベースライン（再投与第 1 日）時では，レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）またはレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）のいずれも，SALT100 を達成した治験参加者は認められなかった。

レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）では，再投与期間の再投与第 24 週での SALT100 を達成した治験参加者の割合は 14.3%［14 例中 2 例（90% CI：3.9%, 36.5%）］であり，SBE 期の再投与第 24 週でのレスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）と最初の 24 週間投与期の第 24 週でのプラセボ群の間で，SALT100 を達成した治験参加者の割合の差は 14.3%［（90% CI：2.4%, 38.5%）；p = 0.0166］であった。

レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）では，再投与期間の再投与第 24 週での SALT100 を達成した治験参加者の割合は 20.0%［15 例中 3 例（90% CI：7.6%, 42.3%）］であり，SBE 期の再投与第 24 週でのレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）と最初の 24 週間投与期の第 24 週でのプラセボ群の間で，SALT100 を達成した治験参加者の割合の差は 20.0%［（90% CI：5.7%, 44.0%）；p = 0.0035］であった。

22.2.2.2.8. 探索的評価項目：SBE 期での IGA スコアのベースラインからの変化

- ノンレスポンダー（Rit→Rit または Brep→Brep）（最初の 24 週間投与期に実薬を投与されたが，第 24 週時に SALT30 を達成せず，SBE 期も継続して同じ実薬に割り付けられた治験参加者）

ノンレスポンダー（Rit→Rit）では，第 52 週時の 50%以上の毛髪再生を達成した治験参加者のカテゴリー別の割合は，「50%～74%再生」は該当なし，「75%～99%再生」は 7.7%（13 例中 1 例），「100%再生」は該当なしであった。ノンレスポンダー（Brep→Brep）では，SBE 期に 50%以上の毛髪再生を達成した治験参加者は認められなかった。最初の 24 週間投与期のプラセボ群では，50%以上の毛髪再生を達成した治験参加者のカテゴリー別の割合は，「50%～74%再生」は該当なし，「75%～99%再生」は 2.9%（35 例中 1 例），「100%再生」は該当なしであった。

- ノンレスポンダー（PBO→Rit または PBO→Brep）（最初の 24 週間投与期にプラセボを投与され，SBE 期にノンレスポンダーとして実薬に割り付けられた治験参加者）

ノンレスポンダー（PBO→Rit）では，第 52 週時の 50%以上の毛髪再生を達成した治験参加者のカテゴリー別の割合は，「50%～74%再生」は該当なし，「75%～99%再生」は 41.7%（12 例中 5 例），「100%再生」は該当なしであった。ノンレスポンダー（PBO→Brep）では，50%以上の毛髪再生を達成した治験参加者のカテゴリー別の割合は，「50%～74%再生」は該当なし，「75%～99%再生」は 63.6%（11 例中 7 例），「100%再生」は 9.1%（11 例中 1 例）であった。最初の 24 週間投与期のプラセボ群では，50%以上の毛髪再生を達成した治験参加者のカテゴリー別の割合は，「50%～74%再生」は該当なし，「75%～99%再生」は 2.9%（35 例中 1 例），「100%再生」は該当なしであった。

- 投与中止期間

レスポンダー（実薬→PBO）では，「変化なしまたはさらなる脱毛」のカテゴリーに該当する者はほぼ認められなかった。一方，最初の 24 週間投与期のプラセボ群では，大部分の治験参加者はすべての時点で「変化なしまたはさらなる脱毛」のカテゴリーに該当していた。

レスポンダー（実薬→PBO）では，50%以上の毛髪再生が認められた治験参加者の割合は投与中止期間を通じて一定であり，最初の 24 週間投与期のプラセボ群よりも一貫して高かった。

- レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit または Brep→PBO→Brep）［最初の 24 週間投与期に実薬を投与され，第 24 週時に SALT 30 を達成した治験参加者で，SBE 期にプラセボ投与（投与中止期間）後に同じ実薬を再投与された治験参加者］

再投与期間の第 6 週（再投与第 6 週）時からは，「変化なしまたはさらなる脱毛」のカテゴリーに該当する治験参加者がほとんど認められなかった。一方，最初の 24 週間投与期のプラセボ群では，大部分の治験参加者はすべての時点で「変化なしまたはさらなる脱毛」のカテゴリーに該当していた。

再投与期間ではレスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）およびレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）のいずれも，50%以上の毛髪再生が認められた治験参加者の割合は増加した後に一定に保たれた。

再投与期間の第 24 週（再投与第 24 週）時では，レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）およびレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）のいずれも大部分の治験参加者で 50%以上の毛髪再生が認められた。それらの治験参加者のカテゴリー別の割合は，レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）では「50%～74%再生」は 22.2%（9 例中 2 例），「75%～99%再生」は 33.3%（9 例中 3 例），「100%再生」は 22.2%（9 例中 2 例）であり，レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）では「50%～74%再生」は 10.0%（10 例中 1 例），「75%～99%再生」は 30.0%（10 例中 3 例），「100%再生」は 30.0%（10 例中 3 例）であった。一方，最初の 24 週間投与期の第 24 週時のプラセボ群では「50%～74%再生」は該当なし，「75%～99%再生」は 2.9%（35 例中 1 例），「100%再生」は該当なしであった。

22.2.2.3. COE 期

COE 期のベースラインは，第 52 週の最終評価時と定義した。

COE 期では，治験参加者の治験薬を切り替えた。すなわち，第 52 週時に brepocitinib の効果が認められなかった治験参加者には，COE 期ではリトレシチニブを投与し，第 52 週時にリトレシチニブの効果が認められなかった治験参加者には，COE 期では brepocitinib を投与した。COE 期の治験来院を COE 第 2，4，6，8，12，16，20 および 24 週と呼ぶこととし，これらはそれぞれ COE 期での 2，4，6，8，12，16，20 および 24 週間の実薬投与終了時を指す。

22.2.2.3.1. 探索的評価項目：COE 期での SALT スコアのベースラインからの変化量

COE 期リトレシチニブ投与群（PBO/Brep→Brep→Rit）（第 52 週時に brepocitinib の効果が認められず，COE 期ではリトレシチニブを投与した治験参加者）5 例では，最初の 24 週間投与期の

プラセボ群と比較して，COE 期を通じて SALT スコアのベースラインからの変化量に統計的に有意な差は認められなかった。

COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）（第 52 週時にリトレシチニブの効果が認められず，COE 期では brepocitinib を投与した治験参加者）では，最初の 24 週間投与期のプラセボ群と比較して，COE 第 16 週時から SALT スコアのベースラインからの変化量に統計的な有意差が認められた。COE 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 19.16%（90% CI：14.38%, 23.94%）であり，最初の 24 週間投与期のプラセボ群と比較して，SALT スコアのベースラインからの変化量の LSM の差は 17.02%［（90% CI：12.30%, 21.74%）；p <0.0001］であった。

22.2.2.3.2. 探索的評価項目：COE 期に SALT30を達成した治験参加者の割合

COE 期リトレシチニブ投与群（PBO/Brep→Brep→Rit）の 5 例はいずれも COE 期に SALT30 を達成しなかった。

COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）では，最初の 24 週間投与期のプラセボ群と比較して，SALT30 を達成した治験参加者の割合は，COE 第 24 週時より前まで統計的な有意差は認められなかった。COE 第 24 週時の SALT30 を達成した治験参加者の割合は 25.0%［16 例中 4 例（90% CI：11.4%, 45.2%）］であり，最初の 24 週間投与期のプラセボ群との差は 22.9%［（90% CI：5.2%, 45.0%）；p = 0.0067］であった。

22.2.2.3.3. 探索的評価項目：COE 期に SALT50，SALT75および SALT90を達成した治験参加者の割合

COE 期リトレシチニブ投与群（PBO/Brep→Brep→Rit）の 5 例はいずれも COE 期に SALT50, SALT75 または SALT90 を達成しなかった。

COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）では，最初の 24 週間投与期のプラセボ群と比較して，SALT50，SALT75 または SALT90 を達成した治験参加者の割合は統計的な有意差は認められなかった。COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）と最初の 24 週間投与期のプラセボ群の間で，COE 第 24 週時の SALT50，SALT75 および SALT90 を達成した治験参加者の割合の差は，それぞれ 10.4%［（90% CI：-1.5%, 31.8%）；p = 0.1247］，10.4%［（90% CI：-1.5%, 31.8%）；p = 0.1247］および 6.3%［（90% CI：-2.3%, 26.4%）；p = 0.1090］であった。

22.2.2.3.4. 探索的評価項目：COE 期に SALT100を達成した治験参加者の割合

COE 期では，SALT100 を達成した治験参加者は認められなかった。

22.2.2.3.5. 探索的評価項目：COE 期での IGA スコアのベースラインからの変化

4 週間休薬後の COE 第 1 日の初回投与前での「変化なしまたはさらなる脱毛」に該当した治験参加者の割合は，COE 期リトレシチニブ投与群（PBO/Brep→Brep→Rit）では 100.0%（5 例中 5 例），PF-06700841 CO 群では 82.4%（17 例中 14 例）であり，「1%～24%再生」に該当した治験参加者の割合は，COE 期リトレシチニブ投与群（PBO/Brep→Brep→Rit）では該当なし，COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）では 17.6%（17 例中 3 例）であった。

COE 期リトレシチニブ投与群（PBO/Brep→Brep→Rit）では，COE 第 20 週での「1%～24%再生」に該当した 1 例以外に，COE 期を通じて毛髪が再生した治験参加者は認められなかった。

COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）では，「変化なしまたはさらなる脱毛」に該当した治験参加者の割合は COE 期にわたって低下した。COE 第 24 週での「50%～74%再生」および「75%～99%再生」に該当した治験参加者の割合は，いずれも 16.7%（12 例中 2 例）であった。

22.2.3. 安全性の結果

22.2.3.1. 最初の24週間投与期

22.2.3.1.1. 有害事象[a]

最初の 24 週間投与期で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の要約を，それぞれ Table 22-7 および Table 22-8 に示した。最初の 24 週間投与期では死亡は認められなかった。合計 103 例に 311 件の有害事象が認められ，そのうち 47 例に認められた 84 件の有害事象は治験薬と関連ありと判断された。リトレシチニブ群，brepocitinib 群およびプラセボ群での治験薬と関連がある有害事象の発現例数（および発現割合）は，それぞれ 13 例（27.1%），20 例（42.6%）および 14 例（29.8%）であった。2 例（いずれも brepocitinib 群）に重篤な有害事象（横紋筋融解症，いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された）が認められ，3 例（プラセボ群 1 例および brepocitinib 群 2 例）に重度の有害事象（brepocitinib 群の 1 例の事象は治験薬と関連あり）が認められた。有害事象の大部分は軽度であった。

[a] 総括報告書本文 12.1.2.1 項および 12.1.2.2 項より補足

Table 22-7. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities) (Initial 24-Week Treatment Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants	Placebo	PF-06651600	PF-06700841	Total
Participants evaluable for AEs	47	48	47	142
Number of AEs	105	82	124	311
Participants with AEs	35 (74.5)	32 (66.7)	36 (76.6)	103 (72.5)
Participants with SAEs	0	0	2 (4.3)	2 (1.4)
Participants with severe AEs	1 (2.1)	0	2 (4.3)	3 (2.1)
Participants discontinued from study due to AEs[a]	2 (4.3)	0	2 (4.3)	4 (2.8)
Participants discontinued study drug due to AE and continued study[b]	1 (2.1)	2 (4.2)	2 (4.3)	5 (3.5)
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	0	2 (4.2)	3 (6.4)	5 (3.5)

Source：総括報告書本文 Table 54

Included all data collected in the Initial 24-Week Treatment Period. Safety analysis set - All participants who received at least 1 dose of study medication.

Except for the number of AEs participants were counted only once per treatment in each row.

SAEs were according to the investigator's assessment. MedDRA version 22.0 coding dictionary applied.

There were 25 AEs that started after the last dose of the Initial 24-Week Treatment Period and prior to SBE Period.

a. Participants who had an AE record that indicated that the AE caused the participant to be discontinued from the study.

b. Participants who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the participant to be discontinued from study.

Table 22-8. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (Treatment-Related) (Initial 24-Week Treatment Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants	Placebo	PF-06651600	PF-06700841	Total
Participants evaluable for AEs	47	48	47	142
Number of AEs	24	17	43	84
Participants with AE	14 (29.8)	13 (27.1)	20 (42.6)	47 (33.1)
Participants with SAEs	0	0	0	0
Participants with severe AEs	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
Participants discontinued from study due to AEs[a]	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
Participants discontinued study drug due to AE and continued study[b]	0	1 (2.1)	2 (4.3)	3 (2.1)
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)

Source：総括報告書本文 Table 55

Included all data collected in the Initial 24-Week Treatment Period. Safety analysis set - All participants who received at least 1 dose of study medication.

Except for the number of AEs participants were counted only once per treatment in each row.

SAEs were according to the investigator's assessment. MedDRA version 22.0 coding dictionary applied.

a. Participants who had an AE record that indicated that the AE caused the participant to be discontinued from the study.

b. Participants who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the participant to be discontinued from study.

最初の 24 週間投与期のいずれかの投与群で 5%以上の治験参加者に認められた，治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象を，器官別大分類および基本語別にそれぞれ Table 22-9 および Table 22-10 に示した。

器官別大分類による集計で発現割合が高かったものは，治験薬との因果関係を問わない有害事象では，感染症および寄生虫症（44.4%），皮膚および皮下組織障害（24.6%），胃腸障害（21.1%）ならびに神経系障害（16.2%）であり，治験薬と関連がある有害事象では，感染症および寄生虫症（12.0%），皮膚および皮下組織障害（10.6%）ならびに胃腸障害（10.6%）であった。

基本語別にみると，治験薬との因果関係を問わない主な有害事象は，発現割合の高いものから順に，上気道感染（14.1%），上咽頭炎（11.3%），頭痛（10.6%）およびざ瘡（8.5%）であり，治験薬と関連がある主な有害事象は，上気道感染（4.9%），ざ瘡（4.2%），悪心（4.2%）および頭痛（3.5%）であった。

Table 22-9. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term in ≥5% Participants (All Causalities) (Initial 24-Week Treatment Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants by System Organ Class and Preferred Term	Placebo (N = 47)	PF-06651600 (N = 48)	PF-06700841 (N = 47)	Total (N = 142)
With any AE	35 (74.5)	32 (66.7)	36 (76.6)	103 (72.5)
胃腸障害	**12 (25.5)**	**7 (14.6)**	**11 (23.4)**	**30 (21.1)**
腹部不快感	4 (8.5)	0	1 (2.1)	5 (3.5)
腹痛	0	0	3 (6.4)	3 (2.1)
下痢	3 (6.4)	4 (8.3)	1 (2.1)	8 (5.6)
悪心	5 (10.6)	3 (6.3)	3 (6.4)	11 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (6.4)**	**0**	**2 (4.3)**	**5 (3.5)**
疲労	3 (6.4)	0	0	3 (2.1)
感染症および寄生虫症	**22 (46.8)**	**17 (35.4)**	**24 (51.1)**	**63 (44.4)**
毛包炎	1 (2.1)	3 (6.3)	1 (2.1)	5 (3.5)
上咽頭炎	6 (12.8)	6 (12.5)	4 (8.5)	16 (11.3)
副鼻腔炎	2 (4.3)	0	3 (6.4)	5 (3.5)
上気道感染	5 (10.6)	4 (8.3)	11 (23.4)	20 (14.1)
ウイルス性上気道感染	0	2 (4.2)	3 (6.4)	5 (3.5)
臨床検査	**2 (4.3)**	**5 (10.4)**	**6 (12.8)**	**13 (9.2)**
好中球数減少	1 (2.1)	0	3 (6.4)	4 (2.8)
神経系障害	**8 (17.0)**	**9 (18.8)**	**6 (12.8)**	**23 (16.2)**
頭痛	5 (10.6)	6 (12.5)	4 (8.5)	15 (10.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**5 (10.6)**	**2 (4.2)**	**4 (8.5)**	**11 (7.7)**
口腔咽頭痛	0	0	3 (6.4)	3 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	**8 (17.0)**	**14 (29.2)**	**13 (27.7)**	**35 (24.6)**
ざ瘡	2 (4.3)	5 (10.4)	5 (10.6)	12 (8.5)
アトピー性皮膚炎	0	3 (6.3)	1 (2.1)	4 (2.8)

Source：総括報告書本文 Table 56

Included all data collected in the Initial 24-Week Treatment Period. Safety analysis set - All participants who received at least 1 dose of study medication.
Participants were counted only once per treatment per event. MedDRA version 22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.

Table 22-10. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term in ≥5% Participants (Treatment Related) (Initial 24-Week Treatment Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants by System Organ Class and Preferred Term	Placebo (N = 47)	PF-06651600 (N = 48)	PF-06700841 (N = 47)	Total (N = 142)
With any AE	14 (29.8)	13 (27.1)	20 (42.6)	47 (33.1)
胃腸障害	**6 (12.8)**	**4 (8.3)**	**5 (10.6)**	**15 (10.6)**
悪心	3 (6.4)	2 (4.2)	1 (2.1)	6 (4.2)
感染症および寄生虫症	**2 (4.3)**	**5 (10.4)**	**10 (21.3)**	**17 (12.0)**
上気道感染	0	3 (6.3)	4 (8.5)	7 (4.9)
神経系障害	**5 (10.6)**	**2 (4.2)**	**0**	**7 (4.9)**
頭痛	3 (6.4)	2 (4.2)	0	5 (3.5)
皮膚および皮下組織障害	**3 (6.4)**	**5 (10.4)**	**7 (14.9)**	**15 (10.6)**
ざ瘡	0	2 (4.2)	4 (8.5)	6 (4.2)

Source：総括報告書本文 Table 58
Included all data collected in the Initial 24-Week Treatment Period. Safety analysis set - All participants who received at least 1 dose of study medication.
Participants were counted only once per treatment per event. MedDRA version 22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.

22.2.3.1.2. 死亡

最初の 24 週間投与期では死亡は認められなかった。

22.2.3.1.3. 重篤な有害事象

brepocitinib 30 mg の投与を受けた 2 例に横紋筋融解症の重篤な有害事象が認められ，治験の中止に至った。これらの重篤な有害事象は，いずれも治験薬と関連なしと判断された。

22.2.3.1.4. 有害事象による投与中止

4 例（2.8%）が有害事象により治験を中止し，その内訳はプラセボ群 2 例（4.3%）（中等度の腎結石症，治験薬と関連なし；軽度の感音性難聴，治験薬と関連あり）および brepocitinib 群 2 例（4.3%）（それぞれ中等度および重度の横紋筋融解症，いずれも治験薬と関連なし）であった。5 例（3.5%）が有害事象により投与を中止して治験を継続し，その内訳はプラセボ群 1 例（重度の円形脱毛症，治験薬と関連なし），リトレシチニブ群 2 例（中等度の血管浮腫，治験薬と関連あり；中等度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加，治験薬と関連なし）および brepocitinib 群 2 例（中等度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加，治験薬と関連あり；重度の好中球減少症，治験薬と関連あり）であった。

22.2.3.1.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

22.2.3.1.5.1. 臨床検査

臨床検査値が評価可能な 141 例中 103 例（73.0%）に臨床検査値異常（ベースライン値は問わない）が認められ，その内訳はプラセボ群 32 例（69.6%），リトレシチニブ群 35 例（72.9%）および brepocitinib 群 36 例（76.6%）であった。主な臨床検査値異常は，尿中白血球エステラーゼ（定性結果 1 以上）（44 例，31.2%）および尿中ヘモグロビン（定性結果 1 以上）（42 例，29.8%）であった。

再検査基準に該当する頻度が最も高かった項目は，20 例（14.2%）に認められた「好中球（絶対数）が $2 \times 10^3/mm^3$ 未満」であり，その内訳はプラセボ群 9 例（19.6%），リトレシチニブ群 3 例（6.3%）および brepocitinib 群 8 例（17.0%）であった。

最初の 24 週間投与期では，リトレシチニブ群の 1 例で第 29 日にグレード 3 のリンパ球数減少，brepocitinib 群の 2 例でそれぞれ第 182 日および第 29 日にグレード 3 の好中球数減少が認められた。

脂質：いずれの投与群でも，脂質プロファイルに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）：最初の 24 週間投与期では，プラセボ群の 2 例および brepocitinib 群の 13 例で，血清クレアチニン（serum creatinine：SCr）値から算出した eGFR のベースラインからの 30%以上の低下が認められたが，これらのいずれも血清シスタチン C 値から算出した eGFR の 30%以上の低下を伴わなかった。リトレシチニブ群では，SCr 値または血清シスタチン C 値のいずれから算出した場合でも，eGFR のベースラインからの 30%以上の低下は認められなかった。

brepocitinib 群では SCr 値から算出した eGFR の軽微な低下が認められ，第 24 週時の eGFR のベースラインからの変化率は-15.98%（90% CI：-18.97%, -12.98%）であったが，プラセボ群およびリトレシチニブ群では eGFR はベースラインと同様の値に保たれた。

血清シスタチン C 値から算出した eGFR は，プラセボ群，リトレシチニブ群および brepocitinib 群のいずれも最初の 24 週間投与期ではベースラインと同様の値に保たれた。

SCr およびシスタチン C：プラセボ群およびリトレシチニブ群の両方で，SCr 値は最初の 24 週間投与期を通じてベースラインと同様の値に保たれた。brepocitinib 群では，最初の 24 週間投与期を通じて SCr 値の軽微な増加が認められ，第 2 週時および第 24 週時の SCr 値のベースラインからの変化率の平均値は，それぞれ 21.00%（90% CI：17.79%, 24.20%）および 19.65%（90% CI：15.82%, 23.47%）であった。観察された SCr 値の上昇は，腎臓でのクレアチニン輸送の阻害と関連していると考えられ（つまり腎毒性よりもむしろトランスポーターを介する），これは brepocitinib がクレアチニンを基質とする腎トランスポーターの organic cation transporter-2（OCT2）を阻害する可能性に基づいている。

いずれの投与群でも，シスタチン C 値は最初の 24 週間投与期を通じてベースラインと同様の値に保たれた。

クレアチンキナーゼ（creatine kinase：CK）：プラセボ群では，CK 値はベースラインと同様の値に保たれた。両方の実薬投与群では，最初の 24 週間投与期中に CK 値の上昇が認められた。第 2 週時および第 24 週時の CK 値のベースラインからの変化率の平均値は，リトレシチニブ群ではそれぞれ 17.79%（90% CI：2.32%, 33.25%）および 21.38%（90% CI：10.68%, 32.09%）であり，brepocitinib 群ではそれぞれ 81.73%（90% CI：64.32%, 99.13%）および 157.37%（90% CI：-5.89%, 320.64%）であった。

リトレシチニブ群の 1 例および brepocitinib 群の 9 例で，基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 3 倍超の CK 値の上昇が認められた。

血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象が，リトレシチニブ群の 1 例（2.1%）（中等度，治験薬と関連なし）および brepocitinib 群の 2 例（4.3%）（軽度，治験薬と関連なし；中等度，治験薬と関連あり）に認められた。

肝機能検査：いずれの投与群でも，大部分の時点でビリルビン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）値はベースラインと同様の値に保たれた。

肝機能検査値上昇の有害事象が，リトレシチニブ群の 1 例（2.1%）（軽度，治験薬と関連あり）に認められた。トランスアミナーゼ上昇の有害事象が，brepocitinib 群の 1 例（2.1%）（軽度，治験薬と関連なし）に認められた。

血液学的検査：概して血液学的検査パラメータはベースラインと同様の値に保たれた。

好中球減少症の有害事象が，brepocitinib 群の 1 例（重度，治験薬と関連あり）に認められた。好中球数減少の有害事象が，プラセボ群の 1 例（軽度，治験薬と関連なし）および brepocitinib 群の 3 例（すべて軽度，3 例中 2 例の事象は治験薬と関連ありと判断された）に認められた。

22.2.3.1.5.2. バイタルサイン，心電図，身体学的検査およびその他の検査

3 例（2.1%）（各投与群 1 例）に臨床上懸念となる拡張期血圧（ベースラインから 20 mmHg を上回る上昇）が認められた。他に臨床的に意味のあるバイタルサインの所見は認められなかった。

心電図には臨床的に意味のある所見は認められなかった。

実薬投与群では，臨床的に意味のある聴覚検査値の変化は認められなかった。プラセボ群の 1 例では，第 83 日に右耳の聴覚検査値の悪化が認められた。この治験参加者では同日に 1 件の軽度の感音性難聴が認められ，投与および治験の中止に至った。感音性難聴の有害事象は回復せず，治験薬と関連ありと判断された。

22.2.3.2. SBE 期

SBE 期（ノンレスポンダーでは実薬投与期間，レスポンダーでは投与中止期間）の第 2，4，6，8，12，16，20 および 24 週は，本治験の第 30，32，34，36，40，44，48 および 52 週に該当する。したがって，SBE 期では治験来院時期の表記として「第 30，32，34，36，40，44，48 および 52 週」を用いた。

再投与期間では，実薬投与来院時期の表記として「再投与第 2，4，6，8，12，16，20 および 24 週」を用いている。例として再投与第 2 週は，再投与期間での治験参加者の実薬投与再開後第 2 週を指す。

22.2.3.2.1. 有害事象[a]

SBE 期および最初の 24 週間投与期のプラセボ群で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の要約をそれぞれ Table 22-11 および Table 22-12 に示した。また，SBE 期のいずれかの投与順序または最初の 24 週間投与期のプラセボ群で 5%以上の治験参加者に認められた，治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象を器官別大分類および基本語別にそれぞれ Table 22-13 および Table 22-14 に示した。

[a] 総括報告書本文 12.2.2.1 項，12.2.2.2 項および 12.2.2.3.2 項より補足

Table 22-11. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) (SBE Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants	SBE Period: Non-responder Segment				SBE Period: Withdrawal Segment (Responders)				SBE Period: Retreatment Segment (Responders)		Initial 24-Week Treatment Period
	PF-06651600		PF-06700841		Placebo				PF-06651600	PF-06700841	Placebo
	Active NRs	Placebo NRs	Active NRs	Placebo NRs	PF-06651600 Rs		PF-06700841 Rs		Retreated Rs	Retreated Rs	
					Non-retreated	Retreated	Non-retreated	Retreated			
Treatment Sequence	**1600 → 1600**	**PBO → 1600**	**841→ 841**	**PBO → 841**	**1600→ PBO**	**1600→ PBO→ 1600**	**841→ PBO**	**841→ PBO→ 841**	**1600 → PBO→ 1600**	**841 → PBO → 841**	
Participants evaluable for AEs	16	17	5	12	8	14	9	14	14	15	47
Number of AEs	17	22	12	32	5	7	11	17	22	17	105
Participants with AEs	8 (50.0)	12 (70.6)	4 (80.0)	10 (83.3)	4 (50.0)	3 (21.4)	6 (66.7)	9 (64.3)	11 (78.6)	9 (60.0)	35 (74.5)
Participants with serious AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
Participants with severe AEs	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (2.1)
Participants discontinued from study due to AEs[a]	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	2 (4.3)
Participants discontinued study drug due to AE and continued study[b]	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	0	0	0	2 (16.7)	1 (12.5)	0	1 (11.1)	0	0	1 (6.7)	0

Table 22-11. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) (SBE Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants	SBE Period: Non-responder Segment				SBE Period: Withdrawal Segment (Responders)				SBE Period: Retreatment Segment (Responders)		Initial 24-Week Treatment Period
	PF-06651600		PF-06700841		Placebo				PF-06651600	PF-06700841	Placebo
	Active NRs	Placebo NRs	Active NRs	Placebo NRs	PF-06651600 Rs		PF-06700841 Rs		Retreated Rs	Retreated Rs	
					Non-retreated	Retreated	Non-retreated	Retreated			
Treatment Sequence	1600 → 1600	PBO → 1600	841→ 841	PBO → 841	1600→ PBO	1600→ PBO→ 1600	841→ PBO	841→ PBO→ 841	1600 → PBO→ 1600	841 → PBO → 841	

Source：総括報告書本文 Table 68
1600 refers to PF-06651600; 841 refers to PF-06700841.
Refer to Table 22-5 for the definition of the name conventions.
NR: non-responder; PBO: placebo; R: responder.
Included all data collected in SBE period; data for the placebo group of the Initial 24-Week Treatment Period are also presented for comparison. Safety Analysis Set - All participants who received at least 1 dose of study medication.
Except for the number of AEs, participants were counted only once per treatment in each row.
SAEs were according to the investigator's assessment. MedDRA version 22.0 coding dictionary applied.
a. Participants who had an AE record that indicated that the AE caused the participant to be discontinued from the study.
b. Participants who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the participant to be discontinued from study.

Table 22-12. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) (SBE Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants	SBE Period: Non-responder Segment				SBE Period: Withdrawal Segment (Responders)				SBE Period: Retreatment Segment (Responders)		Initial 24-Week Treatment Period
	PF-06651600		PF-06700841		Placebo				PF-06651600	PF-06700841	Placebo
	Active NRs	Placebo NRs	Active NRs	Placebo NRs	PF-06651600 Rs		PF-06700841 Rs		Retreated Rs	Retreated Rs	
					Non-retreated	Retreated	Non-retreated	Retreated			
Treatment Sequence	1600 → 1600	PBO → 1600	841 → 841	PBO → 841	1600→ PBO	1600→ PBO→ 1600	841→ PBO	841→ PBO→ 841	1600 → PBO → 1600	841 → PBO → 841	
Participants evaluable for AEs	16	17	5	12	8	14	9	14	14	15	47
Number of AEs	7	1	0	2	0	1	0	10	2	3	24
Participants with AEs	5 (31.3)	1 (5.9)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	3 (21.4)	2 (14.3)	2 (13.3)	14 (29.8)
Participants with serious AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Participants with severe AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Participants discontinued from study due to AEs[a]	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
Participants discontinued study drug due to AE and continued study[b]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 22-12. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) (SBE Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants	SBE Period: Non-responder Segment				SBE Period: Withdrawal Segment (Responders)				SBE Period: Retreatment Segment (Responders)		Initial 24-Week Treatment Period
	PF-06651600		PF-06700841		Placebo				PF-06651600	PF-06700841	Placebo
	Active NRs	Placebo NRs	Active NRs	Placebo NRs	PF-06651600 Rs		PF-06700841 Rs		Retreated Rs	Retreated Rs	
					Non-retreated	Retreated	Non-retreated	Retreated			
Treatment Sequence	1600 → 1600	PBO → 1600	841 → 841	PBO → 841	1600→ PBO	1600→ PBO→ 1600	841→ PBO	841→ PBO→ 841	1600 → PBO → 1600	841 → PBO → 841	

Source：総括報告書本文 Table 69
1600 refers to PF-06651600; 841 refers to PF-06700841.
Refer to Table 22-5 for the definition of the name conventions.
NR: non-responder; PBO: placebo; R: responder.
Included all data collected in SBE period; data for the placebo group of the Initial 24-Week Treatment Period are also presented for comparison. Safety Analysis Set - All participants who received at least 1 dose of study medication.
Except for the number of AEs, participants were counted only once per treatment in each row.
SAEs were according to the investigator's assessment. MedDRA version 22.0 coding dictionary applied.
a. Participants who had an AE record that indicated that the AE caused the participant to be discontinued from the study.
b. Participants who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the participant to be discontinued from study.

Table 22-13. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) in ≥5% Participants (SBE Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants by System Organ Class and Preferred Term	SBE Period: Non-responder Segment				SBE Period: Withdrawal Segment (Responders)				SBE Period: Retreatment Segment (Responders)		Initial 24-Week Treatment Period
	PF-06651600		PF-06700841		Placebo				PF-06651600	PF-06700841	Placebo
					PF-06651600 Rs		PF-06700841 Rs				
	Active NRs	Placebo NRs	Active NRs	Placebo NRs	Non-retreated	Retreated	Non-retreated	Retreated	Retreated Rs	Retreated Rs	
Treatment Sequence	**1600 → 1600**	**PBO→ 1600**	**841 → 841**	**PBO→ 841**	**1600→ PBO**	**1600→ PBO→ 1600**	**841→ PBO**	**841→ PBO→ 841**	**1600→ PBO→ 1600**	**841 → PBO → 841**	
N	**16**	**17**	**5**	**12**	**8**	**14**	**9**	**14**	**14**	**15**	**47**
With Any AE	8 (50.0)	12 (70.6)	4 (80.0)	10 (83.3)	4 (50.0)	3 (21.4)	6 (66.7)	9 (64.3)	11 (78.6)	9 (60.0)	35 (74.5)
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (7.1)**	**0**	**0**
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0
心臓障害	**0**	**1 (5.9)**	**0**	**0**	**1 (12.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
動悸	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (7.1)**	**0**	**3 (6.4)**
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (2.1)
眼障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (7.1)**	**0**	**0**	**5 (10.6)**
眼瞼そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
胃腸障害	**1 (6.3)**	**2 (11.8)**	**1 (20.0)**	**3 (25.0)**	**0**	**0**	**1 (11.1)**	**0**	**1 (7.1)**	**2 (13.3)**	**12 (25.5)**
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (8.5)
腹痛	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
下痢	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	3 (6.4)
消化不良	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	2 (4.3)
口唇浮腫	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	5 (10.6)
歯痛	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)	0

Table 22-13. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) in ≥5% Participants (SBE Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants by System Organ Class and Preferred Term	SBE Period: Non-responder Segment				SBE Period: Withdrawal Segment (Responders)				SBE Period: Retreatment Segment (Responders)		Initial 24-Week Treatment Period
	PF-06651600		PF-06700841		Placebo				PF-06651600	PF-06700841	Placebo
					PF-06651600 Rs		PF-06700841 Rs				
	Active NRs	Placebo NRs	Active NRs	Placebo NRs	Non-retreated	Retreated	Non-retreated	Retreated	Retreated Rs	Retreated Rs	
Treatment Sequence	**1600 → 1600**	**PBO→ 1600**	**841 → 841**	**PBO→ 841**	**1600→ PBO**	**1600→ PBO→ 1600**	**841→ PBO**	**841→ PBO→ 841**	**1600→ PBO→ 1600**	**841 → PBO → 841**	
N	**16**	**17**	**5**	**12**	**8**	**14**	**9**	**14**	**14**	**15**	**47**
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (5.9)**	**0**	**1 (8.3)**	**0**	**0**	**2 (22.2)**	**0**	**0**	**1 (6.7)**	**3 (6.4)**
疲労	0	1 (5.9)	0	1 (8.3)	0	0	2 (22.2)	0	0	0	3 (6.4)
炎症	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (7.1)**	**0**	**1 (2.1)**
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	**6 (37.5)**	**5 (29.4)**	**2 (40.0)**	**7 (58.3)**	**2 (25.0)**	**2 (14.3)**	**4 (44.4)**	**8 (57.1)**	**8 (57.1)**	**3 (20.0)**	**22 (46.8)**
急性副鼻腔炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性関節炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
バルトリン腺膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
気管支炎	2 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
毛包炎	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (2.1)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
インフルエンザ	0	0	1 (20.0)	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)	0	2 (4.3)
喉頭炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
上咽頭炎	0	2 (11.8)	0	2 (16.7)	0	1 (7.1)	1 (11.1)	0	3 (21.4)	1 (6.7)	6 (12.8)
口腔ヘルペス	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	0	0
精巣炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0

Table 22-13. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) in ≥5% Participants (SBE Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants by System Organ Class and Preferred Term	SBE Period: Non-responder Segment				SBE Period: Withdrawal Segment (Responders)				SBE Period: Retreatment Segment (Responders)		Initial 24-Week Treatment Period
	PF-06651600		PF-06700841		Placebo				PF-06651600	PF-06700841	Placebo
					PF-06651600 Rs		PF-06700841 Rs				
	Active NRs	Placebo NRs	Active NRs	Placebo NRs	Non-retreated	Retreated	Non-retreated	Retreated	Retreated Rs	Retreated Rs	
Treatment Sequence	**1600 → 1600**	**PBO→ 1600**	**841 → 841**	**PBO→ 841**	**1600→ PBO**	**1600→ PBO→ 1600**	**841→ PBO**	**841→ PBO→ 841**	**1600→ PBO→ 1600**	**841 → PBO → 841**	
N	**16**	**17**	**5**	**12**	**8**	**14**	**9**	**14**	**14**	**15**	**47**
外耳炎	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (6.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (7.1)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	1 (20.0)	1 (8.3)	0	1 (7.1)	1 (11.1)	1 (7.1)	0	0	2 (4.3)
細菌性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
軟部組織感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
癜風	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (2.1)
扁桃炎	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
上気道感染	2 (12.5)	0	1 (20.0)	1 (8.3)	1 (12.5)	0	1 (11.1)	2 (14.3)	2 (14.3)	1 (6.7)	5 (10.6)
尿路感染	1 (6.3)	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)	2 (4.3)
ウイルス感染	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (6.7)	0
傷害，中毒および処置合併症	**1 (6.3)**	**1 (5.9)**	**0**	**0**	**1 (12.5)**	**0**	**0**	**0**	**1 (7.1)**	**2 (13.3)**	**4 (8.5)**
胸部損傷	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
肉離れ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0
熱傷	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	**1 (6.3)**	**1 (5.9)**	**1 (20.0)**	**4 (33.3)**	**0**	**1 (7.1)**	**0**	**1 (7.1)**	**2 (14.3)**	**2 (13.3)**	**2 (4.3)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0

Table 22-13. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) in ≥5% Participants (SBE Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants by System Organ Class and Preferred Term	SBE Period: Non-responder Segment				SBE Period: Withdrawal Segment (Responders)				SBE Period: Retreatment Segment (Responders)		Initial 24-Week Treatment Period
	PF-06651600		PF-06700841		Placebo				PF-06651600	PF-06700841	Placebo
					PF-06651600 Rs		PF-06700841 Rs				
	Active NRs	Placebo NRs	Active NRs	Placebo NRs	Non-retreated	Retreated	Non-retreated	Retreated	Retreated Rs	Retreated Rs	
Treatment Sequence	**1600 → 1600**	**PBO→ 1600**	**841 → 841**	**PBO→ 841**	**1600→ PBO**	**1600→ PBO→ 1600**	**841→ PBO**	**841→ PBO→ 841**	**1600→ PBO→ 1600**	**841 → PBO → 841**	
N	**16**	**17**	**5**	**12**	**8**	**14**	**9**	**14**	**14**	**15**	**47**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (5.9)	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (20.0)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	2 (14.3)	0	0
好中球数減少	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
代謝および栄養障害	**0**	**1 (5.9)**	**0**	**2 (16.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
高カリウム血症	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	0	1 (5.9)	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**3 (17.6)**	**0**	**0**	**1 (12.5)**	**1 (7.1)**	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**1 (6.7)**	**6 (12.8)**
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (2.1)
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0	2 (4.3)
四肢痛	0	2 (11.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
神経系障害	**3 (18.8)**	**2 (11.8)**	**0**	**2 (16.7)**	**0**	**1 (7.1)**	**0**	**1 (7.1)**	**3 (21.4)**	**2 (13.3)**	**8 (17.0)**
意識レベルの低下	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	0	1 (2.1)
味覚不全	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	2 (12.5)	2 (11.8)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	0	0	2 (13.3)	5 (10.6)

Table 22-13. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) in ≥5% Participants (SBE Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants by System Organ Class and Preferred Term	SBE Period: Non-responder Segment				SBE Period: Withdrawal Segment (Responders)				SBE Period: Retreatment Segment (Responders)		Initial 24-Week Treatment Period
	PF-06651600		PF-06700841		Placebo				PF-06651600	PF-06700841	Placebo
					PF-06651600 Rs		PF-06700841 Rs				
	Active NRs	Placebo NRs	Active NRs	Placebo NRs	Non-retreated	Retreated	Non-retreated	Retreated	Retreated Rs	Retreated Rs	
Treatment Sequence	**1600 → 1600**	**PBO→ 1600**	**841 → 841**	**PBO→ 841**	**1600→ PBO**	**1600→ PBO→ 1600**	**841→ PBO**	**841→ PBO→ 841**	**1600→ PBO→ 1600**	**841 → PBO → 841**	
N	**16**	**17**	**5**	**12**	**8**	**14**	**9**	**14**	**14**	**15**	**47**
片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0
神経圧迫	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
味覚障害	1 (6.3)	0	0	0							0
精神障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (6.7)**	**3 (6.4)**
攻撃性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
腎および尿路障害	**0**	**0**	**2 (40.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.1)**
血尿	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
IgA 腎症	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
蛋白尿	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**1 (6.3)**	**1 (5.9)**	**0**	**2 (16.7)**	**0**	**0**	**0**	**1 (7.1)**	**0**	**0**	**5 (10.6)**
咳嗽	1 (6.3)	1 (5.9)	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	2 (4.3)
呼吸障害	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**2 (12.5)**	**3 (17.6)**	**1 (20.0)**	**5 (41.7)**	**0**	**0**	**1 (11.1)**	**2 (14.3)**	**1 (7.1)**	**0**	**8 (17.0)**
ざ瘡	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	2 (4.3)
皮膚炎	0	0	0	2 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
毛孔性角化症	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 22-13. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) in ≥5% Participants (SBE Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants by System Organ Class and Preferred Term	SBE Period: Non-responder Segment				SBE Period: Withdrawal Segment (Responders)				SBE Period: Retreatment Segment (Responders)		Initial 24-Week Treatment Period
	PF-06651600		PF-06700841		Placebo				PF-06651600	PF-06700841	Placebo
					PF-06651600 Rs		PF-06700841 Rs				
	Active NRs	Placebo NRs	Active NRs	Placebo NRs	Non-retreated	Retreated	Non-retreated	Retreated	Retreated Rs	Retreated Rs	
Treatment Sequence	**1600 → 1600**	**PBO→ 1600**	**841 → 841**	**PBO→ 841**	**1600→ PBO**	**1600→ PBO→ 1600**	**841→ PBO**	**841→ PBO→ 841**	**1600→ PBO→ 1600**	**841 → PBO → 841**	
N	**16**	**17**	**5**	**12**	**8**	**14**	**9**	**14**	**14**	**15**	**47**
丘疹膿疱性湿疹	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	1 (20.0)	1 (8.3)	0	0	0	1 (7.1)	0	0	1 (2.1)
偽毛包炎	0	1 (5.9)	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (2.1)
蕁麻疹	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹状蕁麻疹	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：総括報告書本文 Table 70
1600 refers to PF-06651600; 841 refers to PF-06700841.
Refer to Table 22-5 for the definition of the name conventions.
NR: non-responder; PBO: placebo; R: responder.
Participants were counted only once per treatment per event.
Included all data collected in SBE period; data for the placebo group of the Initial 24-Week Treatment Period are also presented for comparison. Safety Analysis Set - All participants who received at least 1 dose of study medication.
MedDRA version 22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.

Table 22-14. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) in ≥5% Participants (SBE Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants by System Organ Class and Preferred Term	SBE Period: Non-responder Segment				SBE Period: Withdrawal Segment (Responders)				SBE Period: Retreatment Segment (Responders)		Initial 24-Week Treatment Period
	PF-06651600		PF-06700841		Placebo				PF-06651600	PF-06700841	Placebo
					PF-06651600 Rs		PF-06700841 Rs				
	Active NRs	Placebo NRs	Active NRs	Placebo NRs	Non-retreated	Retreated	Non-retreated	Retreated	Retreated Rs	Retreated Rs	
Treatment Sequence	**1600 → 1600**	**PBO→ 1600**	**841→ 841**	**PBO→ 841**	**1600→ PBO**	**1600→ PBO→ 1600**	**841→ PBO**	**841→ PBO→ 841**	**1600→ PBO→ 1600**	**841 → PBO → 841**	
N	**16**	**17**	**5**	**12**	**8**	**14**	**9**	**14**	**14**	**15**	**47**
With Any AE	5 (31.3)	1 (5.9)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	3 (21.4)	2 (14.3)	2 (13.3)	14 (29.8)
眼障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (7.1)**	**0**	**0**	**2 (4.3)**
眼瞼そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
胃腸障害	**1 (6.3)**	**0**	**0**	**1 (8.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (6.7)**	**6 (12.8)**
便秘	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
下痢	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.3)
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (6.4)
感染症および寄生虫症	**3 (18.8)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (7.1)**	**0**	**3 (21.4)**	**2 (14.3)**	**1 (6.7)**	**2 (4.3)**
ウイルス性関節炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
バルトリン腺膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
気管支炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	0	0
咽頭炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0
臨床検査	**1 (6.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
肝機能検査異常	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	**1 (6.3)**	**1 (5.9)**	**0**	**1 (8.3)**	**0**	**0**	**0**	**1 (7.1)**	**0**	**1 (6.7)**	**5 (10.6)**
意識レベルの低下	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
味覚不全	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0

Table 22-14. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) in ≥5% Participants (SBE Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants by System Organ Class and Preferred Term	SBE Period: Non-responder Segment				SBE Period: Withdrawal Segment (Responders)				SBE Period: Retreatment Segment (Responders)		Initial 24-Week Treatment Period
	PF-06651600		PF-06700841		Placebo				PF-06651600	PF-06700841	Placebo
					PF-06651600 Rs		PF-06700841 Rs				
	Active NRs	Placebo NRs	Active NRs	Placebo NRs	Non-retreated	Retreated	Non-retreated	Retreated	Retreated Rs	Retreated Rs	
Treatment Sequence	**1600 → 1600**	**PBO→ 1600**	**841→ 841**	**PBO→ 841**	**1600→ PBO**	**1600→ PBO→ 1600**	**841→ PBO**	**841→ PBO→ 841**	**1600→ PBO→ 1600**	**841 → PBO → 841**	
N	**16**	**17**	**5**	**12**	**8**	**14**	**9**	**14**	**14**	**15**	**47**
頭痛	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	3 (6.4)
味覚障害	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (7.1)**	**0**	**0**	**1 (2.1)**
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**1 (6.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (14.3)**	**0**	**0**	**3 (6.4)**
毛孔性角化症	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
丘疹膿疱性酒さ	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	1 (2.1)

Source：総括報告書本文 Table 71
1600 refers to PF-06651600; 841 refers to PF-06700841.
Refer to Table 22-5 for the definition of the name conventions.
NR: non-responder; PBO: placebo; R: responder.
Participants were counted only once per treatment per event.
Included all data collected in SBE period; data for the placebo group of the Initial 24-Week Treatment Period are also presented for comparison. Safety Analysis Set - All participants who received at least 1 dose of study medication.
MedDRA version 22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.

22.2.3.2.1.1. ノンレスポンダー

ノンレスポンダー（Rit→Rit または PBO→Rit）（最初の 24 週間投与期に効果が認められず，SBE 期にリトレシチニブを投与された治験参加者）

ノンレスポンダー（Rit→Rit または PBO→Rit）33 例では，ノンレスポンダー（Rit→Rit）の 8 例（50.0%）およびノンレスポンダー（PBO→Rit）の 12 例（70.6%）に，それぞれ 17 件および 22 件の因果関係を問わない有害事象が認められた。これらのうち，ノンレスポンダー（Rit→Rit）の 5 例（31.3%）およびノンレスポンダー（PBO→Rit）の 1 例（5.9%）に認められたそれぞれ 7 件および 1 件の有害事象は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された（最初の 24 週間投与期にリトレシチニブを投与された治験参加者では，治験薬と関連がある有害事象の発現割合は 27.1%であった）。大部分の因果関係を問わない有害事象は軽度であり，治験薬と関連がある有害事象はいずれも軽度であった。

ノンレスポンダー（Rit→Rit または PBO→Rit）で重篤な有害事象は認められなかった。ノンレスポンダー（Rit→Rit）の 1 例（6.3%）は，治験薬と関連がある有害事象（軽度の肝機能検査異常）のために治験を中止した。

ノンレスポンダー（Rit→Rit または PBO→Rit）の 33 例で認められた因果関係を問わない主な有害事象は，器官別大分類の感染症および寄生虫症に分類される事象であった［ノンレスポンダー（Rit→Rit）で 6 例（37.5%），ノンレスポンダー（PBO→Rit）で 5 例（29.4%）］。2 例以上に認められた因果関係を問わない有害事象は，頭痛，気管支炎，上咽頭炎，上気道感染，四肢痛および咳嗽であり，これらの大部分は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された（Table 22-15）。治験薬と関連がある主な有害事象は，器官別大分類の感染症および寄生虫症に分類される事象であり，いずれもノンレスポンダー（Rit→Rit）で認められた（3 例，18.8%）（Table 22-14）。

Table 22-15. Most Commonly Reported Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term in Non-Responders on PF-06651600 (in ≥2 Participants), Protocol B7931005

Number of Participants (%) by Preferred Term	PF-06651600			
	Active NRs (N=16)		Placebo NRs (N=17)	
	All Causalities	Treatment Related	All Causalities	Treatment Related
頭痛	2 (12.5)	0	2 (11.8)	1 (5.9)
気管支炎	2 (12.5)	1 (6.3)	0	0
上咽頭炎	0	0	2 (11.8)	0
上気道感染	2 (12.5)	1 (6.3)	0	0
四肢痛	0	0	2 (11.8)	0
咳嗽	1 (6.3)	0	1 (5.9)	0

Source：総括報告書本文 Table 72
NR: non-responder.
Participants were counted only once per treatment per event.
Included all data collected in SBE period.
MedDRA version 22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.

- ノンレスポンダー（Brep→Brep または PBO→Brep）（最初の 24 週間投与期に効果が認められず，SBE 期に brepocitinib を投与された治験参加者）

ノンレスポンダー（Brep→Brep または PBO→Brep）の 17 例では，ノンレスポンダー（Brep→Brep）の 4 例（80.0%）およびノンレスポンダー（PBO→Brep）の 10 例（83.3%）に，それぞれ 12 件および 32 件の因果関係を問わない有害事象が認められた。これらのうち，ノンレスポンダー（PBO→Brep）の 1 例（8.3%）に認められた 2 件の有害事象（便秘および味覚不全，いずれも軽度）は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたが，ノンレスポンダー（Brep→Brep）では治験薬と関連がある有害事象は認められなかった（最初の 24 週間投与期に PF-06700841 を投与された治験参加者では，治験薬と関連がある有害事象の発現割合は 42.6%であった）。大部分の因果関係を問わない有害事象は軽度であった。

ノンレスポンダー（Brep→Brep または PBO→Brep）では，重篤な有害事象は認められなかった。ノンレスポンダー（Brep→Brep）の 1 例（20.0%）に重度の有害事象（腎結石症）が認められ，本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

ノンレスポンダー（Brep→Brep）の 1 例（20.0%）は有害事象（中等度の蛋白尿）のために投与を中止したが治験を継続し，本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

ノンレスポンダー（PBO→Brep）の 1 例は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（軽度，非重篤）のために休薬し，別のノンレスポンダー（PBO→Brep）の 1 例は血中クレアチニン増加および糸球体濾過率減少（いずれも軽度，非重篤）のために休薬した。

ノンレスポンダー（Brep→Brep または PBO→Brep）の 17 例で認められた因果関係を問わない主な有害事象は，器官別大分類の感染症および寄生虫症に分類される事象であった［ノンレスポンダー（Brep→Brep）で 2 例（40.0%），ノンレスポンダー（PBO→Brep）で 7 例（58.3%）］。2 例以上に認められた因果関係を問わない有害事象は，インフルエンザ，上咽頭炎，副鼻腔炎，上気道感染，血中クレアチニン増加，皮膚炎およびそう痒症であり，いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された（Table 22-16）。ノンレスポンダー（PBO→Brep）の 1 例（8.3%）に 2 件の治験薬と関連がある有害事象が認められ，その内訳は便秘（器官別大分類：胃腸障害）および味覚不全（器官別大分類：神経系障害）であった（Table 22-14）。

Table 22-16. Most Commonly Reported Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term in Non-Responders on PF-06700841 (in ≥2 Participants), Protocol B7931005

Number of Participants (%) by Preferred Term	PF-06700841			
	Active NRs (N=5)		Placebo NRs (N=12)	
	All Causalities	Treatment Related	All Causalities	Treatment Related
インフルエンザ	1 (20.0)	0	1 (8.3)	0
上咽頭炎	0	0	2 (16.7)	0
副鼻腔炎	1 (20.0)	0	1 (8.3)	0
上気道感染	1 (20.0)	0	1 (8.3)	0
血中クレアチニン増加	1 (20.0)	0	1 (8.3)	0
皮膚炎	0	0	2 (16.7)	0
そう痒症	1 (20.0)	0	1 (8.3)	0

Source：総括報告書本文 Table 73
NR: non-responder.
Participants were counted only once per treatment per event.
Included all data collected in SBE period.
MedDRA version 22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.

22.2.3.2.1.2. レスポンダー

22.2.3.2.1.2.1. 投与中止期間

レスポンダー（Rit→PBO）（最初の 24 週間投与期にリトレシチニブ投与の効果が認められ，SBE 期の投与中止期間でプラセボ投与を受けている治験参加者）

SBE 期の投与中止期間中に，レスポンダー（Rit→PBO）の 22 例では，その後再投与基準を満たさなかった治験参加者［以降レスポンダー非再投与例（Rit→PBO→中止）と表記］の 4 例（50.0%）およびレスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）の 3 例（21.4%）に，それぞれ 5 件および 7 件の因果関係を問わない有害事象が認められた。これらのうち，レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）の 1 例（7.1%）に認められた 1 件の有害事象は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたが，レスポンダー非再投与例（Rit→PBO→中止）では治験薬と関連がある有害事象は認められなかった。大部分の因果関係を問わない有害事象は軽度であった。レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）の 1 例（7.1%）に認められた治験薬と関連がある有害事象は軽度であった。

投与中止期間中に，レスポンダー（Rit→PBO）では重篤な有害事象および有害事象による投与または治験の中止は認められなかった。

レスポンダー非再投与例（Rit→PBO→中止）の 1 例に重度の有害事象（転倒に続発した頭皮の創傷）が認められ，本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

レスポンダー非再投与例（Rit→PBO→中止）の 1 例は，動悸（中等度，非重篤）のために休薬した。

投与中止期間中にレスポンダー（Rit→PBO）22 例で認められた因果関係を問わない主な有害事象は，器官別大分類の感染症および寄生虫症に分類される事象であった［レスポンダー非再投与例（Rit→PBO→中止）で 2 例（25.0%），レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）で 2 例（14.3%）］。投与中止期間中のレスポンダー（Rit→PBO）（再投与の有無を問わない）では，2 例以上に発現した因果関係を問わない有害事象は認められなかった。治験薬と関連がある口腔ヘルペス（器官別大分類：感染症および寄生虫症）がレスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）の 1 例（7.1%）に認められた。

レスポンダー（Brep→PBO）（最初の 24 週間投与期に brepocitinib 投与の効果が認められ，SBE 期の投与中止期間でプラセボ投与を受けている治験参加者）

SBE 期の投与中止期間中に，レスポンダー（Brep→PBO）の 23 例では，その後再投与基準を満たさなかった治験参加者［以降レスポンダー非再投与例（Brep→PBO→中止）と表記］の 6 例（66.7%）およびレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）の 9 例（64.3%）に，それぞれ 11 件および 17 件の因果関係を問わない有害事象が認められた。これらのうち，レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）の 3 例（21.4%）に認められた 10 件の有害事象は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたが，レスポンダー非再投与例（Brep→PBO→中止）は治験薬と関連がある有害事象は認められなかった。大部分の因果関係を問わない有害事象は軽度であった。レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）の 3 例（21.4%）に認められた治験薬と関連がある有害事象の 10 件中 9 件は軽度であった。

投与中止期間中に，レスポンダー（Brep→PBO）では重篤な有害事象，重度の有害事象および有害事象による投与または治験の中止は認められなかった。

レスポンダー非再投与例（Brep→PBO→中止）の 1 例は，横紋筋融解症（軽度，非重篤）のために休薬した。

投与中止期間中に，レスポンダー（Brep→PBO）23 例で認められた因果関係を問わない主な有害事象は，器官別大分類の感染症および寄生虫症に分類される事象であった［レスポンダー非再投与例（Brep→PBO→中止）で 4 例（44.4%），レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）で 8 例（57.1%）］。2 例以上に認められた因果関係を問わない有害事象は，上気道感染，疲労および副鼻腔炎であり，いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された（Table 22-17）。投与中止期間中のレスポンダー（Brep→PBO）で認められた治験薬と関連がある主な有害事象は，器官別大分類の感染症および寄生虫症に分類される事象であり，それらはいずれもレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）に認められた（3 例，21.4%）（Table 22-14）。

Table 22-17. Most Commonly Reported Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term in PF-06700841 Responders in the Withdrawal Segment (in ≥2 Participants), Protocol B7931005

Number of Participants (%) by Preferred Term	Placebo			
	Non-Retreated PF-06700841 Rs (N=9)		Retreated PF-06700841 Rs (N=14)	
	All Causalities	Treatment Related	All Causalities	Treatment Related
上気道感染	1 (11.1)	0	2 (14.3)	0
疲労	2 (22.2)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (11.1)	0	1 (7.1)	0

Source：総括報告書本文 Table 74
R: responder.
Participants were counted only once per treatment per event.
Included all data collected in SBE period.
MedDRA version 22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.

22.2.3.2.1.2.2. 再投与期間

レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）

SBE 期の再投与期間中に，レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）では 11 例（78.6%）に 22 件の因果関係を問わない有害事象が認められた。これらのうち，2 例（14.3%）に認められた 2 件の有害事象（上咽頭炎および尿路感染）は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。因果関係を問わない有害事象の大部分は軽度であり，治験薬と関連がある有害事象はいずれも軽度であった。

再投与期間中に，レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）では重篤な有害事象，重度の有害事象および有害事象による投与または治験の中止は認められなかった。

再投与期間中に，レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）14 例で認められた因果関係を問わない主な有害事象は，器官別大分類の感染症および寄生虫症に分類される事象であった［8 例（57.1%）］。2 例以上に認められた因果関係を問わない有害事象は，上咽頭炎，上気道感染，肝機能検査値上昇および浮動性めまいであった（Table 22-18）。治験薬と関連がある有害事象が 2 件認められ［上咽頭炎および尿路感染，いずれも 1 例（7.1%）に認められた］これらはいずれも器官別大分類の感染症および寄生虫症に分類される事象であった（Table 22-14）。

Table 22-18. Most Commonly Reported Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term in PF-06651600 Responders in the Retreatment Segment (in ≥2 Participants), Protocol B7931005

Number of Participants (%) by Preferred Term	PF-06651600 Responders (N=14)	
	All Causalities	Treatment Related
上咽頭炎	3 (21.4)	1 (7.1)
上気道感染	2 (14.3)	0
肝機能検査値上昇	2 (14.3)	0
浮動性めまい	2 (14.3)	0

Source：総括報告書本文 Table 75
Participants were counted only once per treatment per event.
Included all data collected in SBE period.
MedDRA version 22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.

レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）

再投与期間中に，レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）では，9 例（60.0%）に 17 件の因果関係を問わない有害事象が認められた。これらのうち，2 例（13.3%）に認められた 3 件の有害事象は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。因果関係を問わない有害事象の大部分は軽度であり，治験薬と関連がある有害事象はいずれも軽度であった。

レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）の 1 例（6.7%）に重度かつ重篤な有害事象（下肢骨折）が認められ，この重篤な有害事象のために投与および治験を中止した。この重篤な有害事象は，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）の 1 例は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（中等度，非重篤）のために休薬した。

再投与期間中に，レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）15 例で認められた因果関係を問わない主な有害事象は，器官別大分類の感染症および寄生虫症に分類される事象であった［3 例（20.0%）］。2 例以上に認められた因果関係を問わない有害事象は，頭痛［2 例（13.3%）］であった（Table 22-13）。

22.2.3.2.2. 死亡[a]

SBE 期では死亡は認められなかった。

22.2.3.2.3. 重篤な有害事象

レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）の 1 例（6.7%）に重度かつ重篤な有害事象（下肢骨折）が認められ，この重篤な有害事象のために投与および治験を中止した。この重篤な有害事象は，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

[a] 総括報告書本文 12.2.3.1.1 項より補足

22.2.3.2.4. 有害事象による投与中止

ノンレスポンダー（Rit→Rit）の 1 例（6.3%）は，治験薬と関連がある有害事象（軽度の肝機能検査異常）のために投与および治験を中止した。

ノンレスポンダー（Brep→Brep）の 1 例（20.0%）は，治験薬と関連がない有害事象（中等度の蛋白尿）のために投与を中止したが，本治験参加者は治験を完了した。

レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）の 1 例（6.7%）は，治験薬と関連がない重度かつ重篤な有害事象（下肢骨折）のために投与および治験を中止した。

22.2.3.2.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

22.2.3.2.5.1. 臨床検査

ノンレスポンダー（Rit→Rit および PBO→Rit）の 33 例中 24 例，ノンレスポンダー（Brep→Brep および PBO→Brep）の 17 例中 15 例，投与中止期間中のレスポンダー（Rit→PBO）の 22 例中 15 例，投与中止期間中のレスポンダー（Brep→PBO）の 23 例中 17 例，再投与期間中のレスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）の 14 例中 11 例，再投与期間中のレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）の 15 例中 14 例に，臨床検査値異常（ベースライン値は問わない）が認められた。

再検査基準に該当する頻度が最も高かった項目は，「好中球数（絶対数）が $2 \times 10^3/mm^3$ 未満」であり，その内訳はリトレシチニブを投与中の 5 例，brepocitinib を投与中の 11 例およびプラセボを投与中の 3 例であった。

SBE 期では，ノンレスポンダー（PBO→Rit）の 1 例で第 197 日にグレード 3 の好中球数減少，別のノンレスポンダー（PBO→Rit）の 1 例で第 211 日にグレード 3 のリンパ球数減少が認められた。

脂質：いずれの投与群でも，脂質プロファイルに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

eGFR：19 例で SCr 値から算出した eGFR のベースラインからの 30%以上の低下が認められたが，これらのいずれも血清シスタチン C 値から算出した eGFR の 30%以上の低下を伴わなかった。レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）の 1 例では，血清シスタチン C 値から算出した eGFR の 30%以上の低下が認められたが，SCr 値から算出した eGFR のベースラインからの 30%以上の低下を伴わなかった。

brepocitinib を投与中の治験参加者［ノンレスポンダー（Brep→Brep），ノンレスポンダー（PBO→Brep）およびレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）］では，SCr 値から算出した eGFR の軽微な低下が認められ，ほとんどの時点で低下率の平均値は 10%～20%であった。リトレシチニブまたはプラセボを投与中の治験参加者では，SCr 値から算出した eGFR はベースラインと同様の値に保たれた。

血清シスタチン C 値から算出した eGFR は，いずれの投与群でもベースラインと同様の値に保たれた。

SCr およびシスタチン C：SBE 期では，大部分の時点でノンレスポンダー（Brep→Brep）およびノンレスポンダー（PBO→Brep）の SCr 値が上昇した以外，SCr 値はベースラインと同様の値に保たれた。ノンレスポンダー（Brep→Brep）の第 30 週時および第 52 週時のベースラインからの変化率の平均値は，それぞれ 16.93%（90% CI：1.26%, 32.60%）および 13.69%（90% CI：-10.46%, 37.84%）であった。ノンレスポンダー（PBO→Brep）の第 30 週時および第 52 週時のベースラインからの変化率の平均値は，それぞれ 24.76%（90% CI：18.41%, 31.11%）および 15.30%（90% CI：7.36%, 23.23%）であった。

SBE 期では，いずれの投与群でも血清シスタチン C 値はベースラインと同様であった。

CK：ノンレスポンダー（PBO→Rit または Rit→Rit）の CK 値は大部分の時点でベースラインと同様の値に保たれた。ノンレスポンダー（Brep→Brep）およびノンレスポンダー（PBO→Brep）の CK 値は，ベースラインから上昇した。ノンレスポンダー（Brep→Brep）の第 30 週時および第 52 週時のベースラインからの変化率の平均値は，それぞれ 82.11%（90% CI：-23.51%, 187.74%）および 109.57%（90% CI：16.71%, 202.42%）であった。ノンレスポンダー（PBO→Brep）の第 30 週時および第 52 週時のベースラインからの変化率の平均値は，それぞれ 45.58%（90% CI：17.11%, 74.05%）および 99.26%（90% CI：46.63%, 151.89%）であった。

投与中止期間では，CK 値の変動が大きく，明らかな傾向を特定することはできなかった。

再投与期間では，レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）の CK 値はいずれの時点でもベースラインよりも高く，再投与第 2 週時および再投与第 24 週時のベースラインからの変化率の平均値は，それぞれ 51.24%（90% CI：30.86%, 71.62%）および 41.62%（90% CI：11.02%, 72.22%）であった。

リトレシチニブを投与中の 6 例，brepocitinib を投与中の 2 例およびプラセボを投与中の 3 例で，ULN の 3 倍超の CK 値の上昇が認められた。

血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象が，ノンレスポンダー（PBO→Rit）の 1 例（5.9%）（軽度），ノンレスポンダー（PBO→Brep）の 1 例（8.3%）（軽度，休薬に至った）およびレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）の 1 例（6.7%）（中等度，休薬に至った）に認められたが，いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

肝機能検査：SBE 期では，ノンレスポンダーおよびレスポンダーの両方で，ビリルビン，AST および ALT 値はベースラインの値とおおむね同様であった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の有害事象が，投与中止期間中にプラセボの投与を受けているレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）の 1 例に認められた（軽度，治験薬と関連なし）。肝機能検査異常の有害事象が，ノンレスポンダー（Rit→Rit）の 1 例に認められた（軽度，治験薬と関連あり）。肝機能検査値上昇の有害事象が，ノンレスポンダー（PBO→Brep）の 1 例（軽度，治験薬と関連なし）およびレスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）の 2 例（いずれも軽度，治験薬と関連なし）に認められた。

血液学的検査：概して血液学的検査パラメータはベースラインと同様の値に保たれた。

22.2.3.2.5.2. バイタルサイン，心電図，身体学的検査およびその他の検査

SBE 期では，4 例に拡張期血圧のベースラインからの 20 mmHg を上回る上昇が認められたが，これら 4 例のいずれもバイタルサインと関連する有害事象は認められなかった。

心電図および身体学的検査では，臨床的に意味のある所見は認められなかった。

ノンレスポンダー（Brep→Brep）の 1 例，レスポンダー（Rit→PBO）の 1 例およびレスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）の 1 例に，聴覚検査値異常の悪化が認められたが，臨床的に意味のある所見ではなかった。

22.2.3.3. COE 期

COE 期では，治験参加者の治験薬を切り替えた。すなわち，第 52 週時に brepocitinib の効果が認められなかった治験参加者には，COE 期ではリトレシチニブを投与し，第 52 週時にリトレシチニブの効果が認められなかった治験参加者には，COE 期では brepocitinib を投与した。そのため，COE 期の治験来院を COE 第 2，4，6，8，12，16，20 および 24 週と定め，これらはそれぞれ COE 期での 2，4，6，8，12，16，20 および 24 週間の実薬投与終了時を指す。

22.2.3.3.1. 有害事象

COE 期で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の要約を，それぞれ Table 22-19 および Table 22-20 に示した。

COE 期で死亡は認められなかった。合計 13 例に 26 件の有害事象が認められ，そのうち 5 例に認められた 6 件の有害事象は治験薬と関連ありと判断された。COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）の 1 例に重篤な有害事象（サルモネラ菌性胃腸炎）が認められ，治験薬と関連なしと判断された。治験薬のために治験または投与を中止した治験参加者は認められなかった。2 例［COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）の 1 例に中等度の気管支炎，治験薬と関連あり；COE 期リトレシチニブ投与群（PBO/Brep→Brep→Rit）の 1 例に中等度のインフルエンザ様疾患および中等度の斜頚，いずれも治験薬と関連なし］が有害事象のため投与を一時中止した。

Table 22-19. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities) (Cross-Over Open Label Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants	PF-06651600 CO	PF-06700841 CO	Total
Participants evaluable for AEs	5	18	23
Number of AEs	9	17	26
Participants with AE	4 (80.0)	9 (50.0)	13 (56.5)
Participants with SAEs	0	1 (5.6)	1 (4.3)
Participants with severe AEs	0	1 (5.6)	1 (4.3)
Participants discontinued from study due to AEs[a]	0	0	0
Participants discontinued study drug due to AE and continued study[b]	0	0	0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	1 (20.0)	1 (5.6)	2 (8.7)

Table 22-19. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities) (Cross-Over Open Label Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants	PF-06651600 CO	PF-06700841 CO	Total

Source：総括報告書本文 Table 81
Included all data collected in the COE Period. Safety analysis set - All participants who received at least 1 dose of study medication.
Except for the number of AEs participants were counted only once per treatment in each row.
SAEs were according to the investigator's assessment. MedDRA version 22.0 coding dictionary applied.
a. Participants who had an AE record that indicated that the AE caused the participant to be discontinued from the study.
b. Participants who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the participant to be discontinued from study.

Table 22-20. Overview of Treatment Emergent Adverse Events (Treatment-Related) (Cross-Over Open Label Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants	PF-06651600 CO	PF-06700841 CO	Total
Participants evaluable for AEs	5	18	23
Number of AEs	2	4	6
Participants with AE	2 (40.0)	3 (16.7)	5 (21.7)
Participants with SAEs	0	0	0
Participants with severe AEs	0	0	0
Participants discontinued from study due to AEs[a]	0	0	0
Participants discontinued study drug due to AE and continued study[b]	0	0	0
Participants with dose reduced or temporary discontinuation due to AEs	0	1 (5.6)	1 (4.3)

Source：総括報告書本文 Table 82
Included all data collected in the COE Period. Safety analysis set - All participants who received at least 1 dose of study medication.
Except for the number of AEs participants were counted only once per treatment in each row.
SAEs were according to the investigator's assessment. MedDRA version 22.0 coding dictionary applied.
a. Participants who had an AE record that indicated that the AE caused the participant to be discontinued from the study.
b. Participants who had an AE record that indicated that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the participant to be discontinued from study.

COE 期で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象を，器官別大分類および基本語別にそれぞれ Table 22-21 および Table 22-22 に示した。

治験薬との因果関係を問わない有害事象の器官別大分類別の集計では，感染症および寄生虫症（39.1%），皮膚および皮下組織障害（17.4%）ならびに胃腸障害（13.0%）の発現割合が高かった。

上気道感染が 4 例（17.4%）に認められた［COE 期リトレシチニブ投与群（PBO/Brep→Brep→Rit）の 1 例および COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）の 3 例）］。他の事象はすべて各 1 例に認められた。

治験薬と関連がある有害事象が認められた器官別大分類は，胃腸障害（1 例），感染症および寄生虫症（4 例）ならびに皮膚および皮下組織障害（1 例）であった。

Table 22-21. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Cross-Over Open Label Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants by System Organ Class and Preferred Term	PF-06651600 CO (N = 5)	PF-06700841 CO (N = 18)	Total (N = 23)
With any AE	4 (80.0)	9 (50.0)	13 (56.5)
胃腸障害	**1 (20.0)**	**2 (11.1)**	**3 (13.0)**
腹部不快感	1 (20.0)	0	1 (4.3)
アフタ性潰瘍	0	1 (5.6)	1 (4.3)
便秘	0	1 (5.6)	1 (4.3)
悪心	1 (20.0)	0	1 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (20.0)**	**0**	**1 (4.3)**
インフルエンザ様疾患	1 (20.0)	0	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	**2 (40.0)**	**7 (38.9)**	**9 (39.1)**
急性副鼻腔炎	0	1 (5.6)	1 (4.3)
気管支炎	0	1 (5.6)	1 (4.3)
サルモネラ菌性胃腸炎	0	1 (5.6)	1 (4.3)
麦粒腫	1 (20.0)	0	1 (4.3)
上咽頭炎	1 (20.0)	0	1 (4.3)
鼻炎	0	1 (5.6)	1 (4.3)
上気道感染	1 (20.0)	3 (16.7)	4 (17.4)
ウイルス性上気道感染	0	1 (5.6)	1 (4.3)
傷害，中毒および処置合併症	**0**	**2 (11.1)**	**2 (8.7)**
挫傷	0	1 (5.6)	1 (4.3)
皮膚裂傷	0	1 (5.6)	1 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (20.0)**	**0**	**1 (4.3)**
斜頚	1 (20.0)	0	1 (4.3)
神経系障害	**0**	**1 (5.6)**	**1 (4.3)**
頭痛	0	1 (5.6)	1 (4.3)
精神障害	**0**	**1 (5.6)**	**1 (4.3)**
不安	0	1 (5.6)	1 (4.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**1 (20.0)**	**0**	**1 (4.3)**
口腔咽頭痛	1 (20.0)	0	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	**1 (20.0)**	**3 (16.7)**	**4 (17.4)**
ざ瘡	0	1 (5.6)	1 (4.3)
紅斑	0	1 (5.6)	1 (4.3)
汗腺炎	0	1 (5.6)	1 (4.3)
そう痒症	1 (20.0)	0	1 (4.3)

Source：総括報告書本文 Table 83
Included all data collected in the COE Period. Safety analysis set - All participants who received at least 1 dose of study medication.
Participants were counted only once per treatment per event. MedDRA version 22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.

Table 22-22. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment-Related) (Cross-Over Open Label Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number (%) of Participants by System Organ Class and Preferred Term	PF-06651600 CO (N = 5)	PF-06700841 CO (N = 18)	Total (N = 23)
With any AE	2 (40.0)	3 (16.7)	5 (21.7)
胃腸障害	**1 (20.0)**	**0**	**1 (4.3)**
悪心	1 (20.0)	0	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	**1 (20.0)**	**3 (16.7)**	**4 (17.4)**
気管支炎	0	1 (5.6)	1 (4.3)
鼻炎	0	1 (5.6)	1 (4.3)
上気道感染	1 (20.0)	1 (5.6)	2 (8.7)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (5.6)**	**1 (4.3)**
ざ瘡	0	1 (5.6)	1 (4.3)

Source：総括報告書本文 Table 84
Included all data collected in the COE Period. Safety analysis set - All participants who received at least 1 dose of study medication.
Participants were counted only once per treatment per event. MedDRA version 22.0 coding dictionary applied.
MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.

22.2.3.3.2. 死亡

COE 期で死亡は認められなかった

22.2.3.3.3. 重篤な有害事象

COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）の 1 例に重篤な有害事象（サルモネラ菌性胃腸炎）が認められ，治験薬と関連なしと判断された。

22.2.3.3.4. 有害事象による投与中止

COE 期では，有害事象のために治験または投与を中止した治験参加者は認められなかった。

22.2.3.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

22.2.3.3.5.1. 臨床検査

臨床検査値が評価可能な 23 例中 16 例（69.6%）に臨床検査値異常（ベースライン値は問わない）が認められ，その内訳は COE 期リトレシチニブ投与群（PBO/Brep→Brep→Rit）5 例（100.0%）および COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）11 例（61.1%）であった。主な臨床検査値異常は，尿中白血球エステラーゼ（定性検査 1 以上）（6 例，26.1%）および尿中ヘモグロビン（定性検査 1 以上）（5 例，21.7%）であった。

再検査基準に該当する頻度が最も高かった項目は，6 例（26.1%）に認められた「好中球数（絶対数）が $2 \times 10^3/mm^3$ 未満」であり，その内訳は COE 期リトレシチニブ投与群（PBO/Brep→Brep→Rit）1 例（20.0%）および brepocitinib 群 5 例（27.8%）であった。

COE 期では，COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）の 1 例で第 590 日（COE 期の第 121 日）にグレード 3 の好中球数減少が認められた。

脂質：いずれの投与群でも，脂質プロファイルに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

eGFR：COE 期リトレシチニブ投与群（PBO/Brep→Brep→Rit）の 1 例で，血清シスタチン C 値から算出した eGFR のベースラインからの 30%以上の低下が認められたが，SCr 値から算出した eGFR の 30%以上の低下を伴わなかった。COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）の 4 例では，SCr 値から算出した eGFR のベースラインからの 30%以上の低下が認められたが，これらのいずれも血清シスタチン C 値から算出した eGFR の 30%以上の低下を伴わなかった。したがって，SCr 値から算出した eGFR および血清シスタチン C 値から算出した eGFR の両方が同時に 30%以上低下した治験参加者は認められなかった。

大部分の時点で，COE 期リトレシチニブ投与群（PBO/Brep→Brep→Rit）では SCr 値から算出した eGFR の軽微な上昇が認められ，一方 COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）では軽微な低下が認められた。

血清シスタチン C 値から算出した eGFR は，いずれの投与群でも COE 期ではベースラインと同様の値に保たれた。

SCr およびシスタチン C：COE 期では，COE 期リトレシチニブ投与群（PBO/Brep→Brep→Rit）の SCr 値はベースラインよりもわずかに低い値に保たれ，COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）の SCr 値はベースラインよりもわずかに高い値に保たれた。COE 第 24 週時の SCr 値のベースラインからの変化率の平均値は，COE 期リトレシチニブ投与群（PBO/Brep→Brep→Rit）では-22.22%（90% CI：-22.22%, -22.22%），COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）では 21.71%（90% CI：13.62%, 29.80%）であった。

いずれの投与群でも，シスタチン C 値は COE 期を通じてベースラインと同様の値に保たれた。

CK：COE 期リトレシチニブ投与群（PBO/Brep→Brep→Rit）の CK 値はベースラインよりも低い値に保たれ，COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）の CK 値はベースラインよりも高い値に保たれた。COE 第 24 週時の CK 値のベースラインからの変化率の平均値は，COE 期リトレシチニブ投与群（PBO/Brep→Brep→Rit）では-56.95%（90% CI：-99.18%, -14.72%），COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）では 39.67%（90% CI：13.23%, 66.11%）であった。

COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）の 1 例では，ULN の 3 倍超の CK 値の上昇が認められた。

肝機能検査：いずれの投与群でも，ビリルビン，AST および ALT 値のベースラインからの顕著な変化は認められなかった。

血液学的検査：概して血液学的検査パラメータはベースラインと同様の値に保たれた。

22.2.3.3.5.2. バイタルサイン，心電図，身体学的検査およびその他の検査

COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）の 1 例に臨床上懸念となる拡張期血圧（ベースラインから 20 mmHg を上回る上昇）が認められた。

心電図および身体学的検査では，臨床的に意味のある所見は認められなかった。

COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）の 2 例では，聴覚検査値の悪化が認められた。これらはいずれも，臨床的に意味のある所見とは判断されず，有害事象とはみなされなかった。

22.3. 結論

22.3.1. 最初の24週間投与期

有効性

- 第 24 週時では，SALT スコアのベースラインからの変化量および変化率に基づく有効性は，リトレシチニブおよび brepocitinib ともにプラセボよりも高かった。第 24 週時の SALT スコアのベースラインからの変化量の LSM のプラセボ群との差は，リトレシチニブ群では 31.14%（95% CI：18.78%, 43.50%；Hochberg 法で p <0.0001），brepocitinib 群では 49.18%（95% CI：36.62%, 61.74%；Hochberg 法で p <0.0001）であった。

- 第 24 週時では，SALT30 を達成した治験参加者の割合に基づく有効性は，リトレシチニブおよび brepocitinib ともにプラセボよりも高かった。第 24 週時の SALT30 を達成した治験参加者の割合のプラセボ群との差は，リトレシチニブ群では 47.9%（90% CI：34.2%, 60.7%；p <0.0001），brepocitinib 群では 61.7%（90% CI：48.2%, 73.6%；p <0.0001）であった。

- 第 24 週時では，SALT90 を達成した治験参加者の割合に基づく有効性は，リトレシチニブおよび brepocitinib ともにプラセボよりも高かった。第 24 週時の SALT90 を達成した治験参加者の割合のプラセボ群との差は，リトレシチニブ群では 25.0%（90% CI：15.1%, 37.3%；p = 0.0001），brepocitinib 群では 34.0%（90% CI：22.7%, 47.0%；p <0.0001）であった。

- 最初の 24 週間投与期では，リトレシチニブ群および brepocitinib 群ともに，SALT スコアのベースラインからの変化量および変化率ならびに SALT30 を達成した治験参加者の割合が継続して改善を示し，プラセボ群との差はリトレシチニブ群では第 6 週，brepocitinib 群では第 4 週という早期から統計的に有意であった。

- 最初の 24 週間投与期では，リトレシチニブ群および brepocitinib 群ともに，SALT50，SALT75，SALT90 および SALT100 を達成した治験参加者の割合が継続して改善を示した。リトレシチニブ群では，SALT50 および SALT75 については第 6 週時から，SALT90 については第 12 週時から，SALT100 については第 24 週時に，プラセボ群との間に統計的な有意差が認められた。brepocitinib 群では，SALT50 については第 4 週時から，SALT75 および SALT90 については第 6 週時から，SALT100 については第 12 週時から，プラセボ群との間に統計的な有意差が認められた。

- SALT スコアのベースラインからの変化量，SALT30，SALT50，SALT75 および SALT90 に基づき，リトレシチニブ群および brepocitinib 群のいずれの AT/AU 患者でも，全体集団と同様の有効性が認められた。

- IGA の結果に基づき，リトレシチニブ群では第 6 週時から第 24 週時まで，brepocitinib 群では第 4 週時から第 24 週時まで，50%以上の毛髪再生が認められた治験参加者の割合はプラセボ群よりも数値的に高かった。

安全性

- 最初の 24 週間二重盲検投与期では，死亡は認められなかった。

- 4 例が有害事象により治験を中止し，5 例が有害事象により投与を中止して治験を継続した。

- brepocitinib 群の 2 例に横紋筋融解症の重篤な有害事象が認められ，治験の中止に至った。

- 臨床検査の再検査基準に該当する頻度が最も高かった項目は，20 例（14.2%）に認められた「好中球数（絶対数）が $2 \times 10^3/mm^3$ 未満」であり，その内訳はプラセボ群 9 例（19.6%），リトレシチニブ群 3 例（6.3%）および brepocitinib 群 8 例（17.0%）であった。

- リトレシチニブ群の 1 例にグレード 3 のリンパ球数減少が認められた。brepocitinib 群の 2 例にグレード 3 の好中球数減少が認められた。

- 脂質プロファイルに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

- 最初の 24 週間投与期では，プラセボ群の 2 例および brepocitinib 群の 13 例で，SCr 値から算出した eGFR のベースラインからの 30%以上の低下が認められたが，これらのいずれも血清シスタチン C 値から算出した eGFR の 30%以上の低下を伴わなかった。リトレシチニブ群の治験参加者では，SCr 値または血清シスタチン C 値のいずれから算出した場合でも，eGFR のベースラインからの 30%以上の低下は認められなかった。

- リトレシチニブ群の 1 例および brepocitinib 群の 9 例で，ULN の 3 倍超の CK 値の上昇が認められた。

- 3 例（各投与群 1 例）に拡張期血圧の上昇が認められた以外は，心電図およびバイタルサインに臨床的に意味のある所見は認められなかった。

- 実薬投与群では，臨床的に意味のある聴覚検査値の変化は認められなかった。プラセボ群の 1 例では，軽度の感音性難聴の有害事象が認められた。

- 中等症から重症の成人 AA 患者では，リトレシチニブおよび brepocitinib の安全性および忍容性プロファイルは許容可能であった。

22.3.2. SBE 期

安全性

- SBE 期では死亡は認められなかった。

- 2 例が有害事象［ノンレスポンダー（Rit→Rit）の 1 例に認められた肝機能検査異常およびレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）の 1 例に認められた下肢骨折］のために治験を中止した。ノンレスポンダー（Brep→Brep）の 1 例は，蛋白尿の有害事象のために brepocitinib の投与を中止したが，治験を完了した。5 例［ノンレスポンダー（PBO→Brep）の 2 例，レスポンダー（Rit→PBO）の 1 例，レスポンダー（Brep→PBO）の 1 例およびレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）の 1 例］は，有害事象（2 例に認められた血中クレアチンホスホキナーゼ増加，1 例に認められた血中クレアチニン増加および糸球体濾過率減少，1 例に認められた動悸，1 例に認められた横紋筋融解症）のために休薬した。

- レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）の 1 例に下肢骨折の重篤な有害事象が認められ，本事象は治験薬と関連なしと判断された。

- 臨床検査の再検査基に該当する頻度が最も高かった項目は，「好中球（絶対数）が $2 \times 10^3/mm^3$ 未満」であり，その内訳はリトレシチニブを投与中の 5 例，brepocitinib を投与中の 11 例およびプラセボを投与中の 3 例であった。

- ノンレスポンダー（PBO→Rit）の 1 例でグレード 3 の好中球数減少が認められ，別のノンレスポンダー（PBO→Rit）の 1 例でグレード 3 のリンパ球数減少が認められた。

- 脂質プロファイルに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

- リトレシチニブを投与中の 6 例，brepocitinib を投与中の 2 例およびプラセボを投与中の 3 例で，ULN の 3 倍超の CK 値の上昇が認められた。血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象が，ノンレスポンダー（PBO→Rit）の 1 例，ノンレスポンダー（PBO→Brep）の 1 例およびレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）の 1 例に認められたが，いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

- 4 例に拡張期血圧の上昇が認められた以外に，心電図およびバイタルサインに臨床的に意味のある所見は認められなかった。

- 臨床的に意味のある聴覚検査値のベースラインからの変化は認められなかった。

- 中等症から重症の成人 AA 患者では，リトレシチニブおよび brepocitinib の安全性および忍容性プロファイルは許容可能であった。

- リトレシチニブまたは brepocitinib のいずれも，再曝露によるリスクの増加は認められなかった。

有効性

レスポンダー再投与例

- SBE 期の投与中止期間に移行したレスポンダー（Rit→PBO）の 22 例およびレスポンダー（Brep→PBO）の 23 例のうち，レスポンダー（Rit→PBO）の 4 例およびレスポンダー（Brep→PBO）の 9 例は再投与基準を満たすことなく投与中止期間を完了し，レスポンダー（Rit→PBO）の 4 例は投与中止期間中にプラセボ投与を中止した。レスポンダー（Rit→PBO）の 14 例およびレスポンダー（Brep→PBO）の 14 例は再投与基準を満たし，SBE 期の再投与期間に移行した［なお，レスポンダー（Brep→PBO） の 1 例が，倫理的配慮により投与中止期間をスキップして再投与期間に移行したため，レスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）の例数は 15 例となった］。

- 4 週間休薬期を含む，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」から「第 24 週以降の時点での SALT スコアのベースラインからの変化率」を減じた値が 30%を上回る）を満たすまでの期間の最小値は，レスポンダー（Rit→PBO）では 4.29 週間，レスポンダー（Brep→PBO）では 4.14 週間であった。再投与基準を満たすまでの期間の中央値は，レスポンダー（Rit→PBO）では 16.1（95% CI：10.1, 20.3）週間，レスポンダー（Brep→PBO）では 24.1（95% CI：14.6, 推定不可）週間であった。

- 再投与期間でさらに 24 週間の実薬投与後では，SALT スコアのベースラインからの変化量は，レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）およびレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）の両群で同様の効果が認められ，それらの効果は最初の 24 週間投与期のプラセボ群で認められた効果よりも統計的に有意に高かった。

- レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）の 14 例中 5 例およびレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）の 15 例中 5 例では，再投与期間終了時に SALT30 のデータが欠測であった。NRI 法に基づき，レスポンダー（Rit→PBO）およびレスポンダー（Brep→PBO）（これらはいずれも最初の 24 週間投与期で SALT30 を達成した）のそれぞれ 57.1%（14 例中 8 例）および 53.3%（15 例中 8 例）は，再投与基準を満たした後に再投与期間でさらに 24 週間の実薬投与を受け，再び SALT30 を達成した。

- SALT90 を達成した治験参加者の割合は，最初の 24 週間投与期のプラセボ群と比較して，レスポンダー再投与例（Rit→PBO→Rit）（再投与第 24 週時のプラセボ群との差：28.6%；90% CI：10.4%, 54.0%）およびレスポンダー再投与例（Brep→PBO→Brep）（再投与第 24 週時のプラセボ群との差：40.0%；90% CI：19.1%, 64.0%）で統計的に有意に高かった。SALT50 および SALT75 でも同様の結果が得られた。

ノンレスポンダー（PBO→Rit または PBO→Brep）

- SBE 期で初めて 24 週間の実薬投与（リトレシチニブまたは brepocitinib）を受けたノンレスポンダー（PBO→Rit または PBO→Brep）では，SALT スコアのベースラインからの変化量および SALT30 を達成した治験参加者の割合に基づく治療効果は最初の 24 週間投与期の実

薬投与群で認められたものと同様であると考えられた。SALT50，SALT75 および SALT90 でも同様の結果が得られた。

ノンレスポンダー（Rit→Rit または Brep→Brep）

- ノンレスポンダー（Rit→Rit または Brep→Brep）で，最初の 24 週間投与期と同じ実薬をさらに 24 週間投与したときの有効性は，SALT スコアのベースラインからの変化量ならびに SALT30，SALT50，SALT75 および SALT90 を達成した治験参加者の割合から限定的と考えられた。

22.3.3. COE 期

安全性

- COE 期では死亡例は認められなかった。

- 有害事象のために治験または投与を中止した治験参加者は認められなかった。2 例（各群 1 例）が有害事象［COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）の 1 例では中等度の気管支炎；COE 期リトレシチニブ投与群（PBO/Brep→Brep→Rit）の 1 例では中等度のインフルエンザ様疾患および中等度の斜頚）のために投与を一時中止した。

- COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）の 1 例にサルモネラ菌性胃腸炎の重篤な有害事象が認められ，本事象は治験薬と関連なしと判断された。

- 臨床検査の再検査基準に該当する頻度が最も高かった項目は，全体で 6 例（26.1%）に認められた「好中球（絶対数）が $2 \times 10^3/mm^3$ 未満」であり，その内訳は COE 期リトレシチニブ投与群（PBO/Brep→Brep→Rit）1 例（20.0%）および PF-06700841 群 5 例（27.8%）であった。

- COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）の 1 例にグレード 3 の好中球数減少が認められた。

- 脂質プロファイルに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

- COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）の 1 例では，ULN の 3 倍超の CK 値の上昇が認められた。

- 1 例に拡張期血圧の上昇が認められた以外に，心電図およびバイタルサインに臨床的に意味のある所見は認められなかった。

- 臨床的に意味のある聴覚検査値のベースラインからの変化は認められなかった。

- 中等症から重症の成人 AA 患者では，リトレシチニブおよび brepocitinib の安全性および忍容性プロファイルは許容可能であった。

- リトレシチニブまたは brepocitinib 投与のいずれにクロスオーバーした場合でも，リスクの増加は認められなかった。

有効性

- 第 52 週時に brepocitinib の効果が認められず，COE 期ではリトレシチニブを投与した治験参加者は 5 例と少なかったため，COE 期リトレシチニブ投与群（PBO/Brep→Brep→Rit）では具体的な有効性の結論を出すことができない。

- COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）では，最初の 24 週間投与期のプラセボ群と比較して，COE 第 16 週時の SALT スコアのベースラインからの変化量に統計的な有意差が認められ，COE 第 24 週に SALT30 を達成した治験参加者の割合が統計的に有意に高かったが，SALT50，SALT75 または SALT90 を達成した治験参加者の割合に統計的な有意差は認められず，COE 期を通じて SALT100 を達成した治験参加者は認められなかった。

- IGA については，COE 第 24 週時に COE 期 brepocitinib 投与群（PBO/Rit→Rit→Brep）の 12 例中 4 例で 50%以上の毛髪再生が認められた。

22.4. 付録

22.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

22.4.1.1. 最初の 24 週間投与期

Table 22-23. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Treatment Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Placebo (N=47) n (%)	PF-06651600 (N=48) n (%)	PF-06700841 (N=47) n (%)	Total (N=142) n (%)
With Any Adverse Event	35 (74.5)	32 (66.7)	36 (76.6)	103 (72.5)
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.1)	2 (4.3)	3 (2.1)
貧血	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
赤血球大小不同症	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
白血球増加症	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
リンパ球増加症	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
好中球減少症	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
多染性	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
心臓障害	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
動悸	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
耳および迷路障害	3 (6.4)	2 (4.2)	2 (4.3)	7 (4.9)
感音性難聴	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
耳閉	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
耳痛	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
耳管機能障害	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
耳鳴	1 (2.1)	1 (2.1)	0	2 (1.4)
回転性めまい	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
眼障害	5 (10.6)	0	2 (4.3)	7 (4.9)
ドライアイ	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
眼刺激	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
眼痛	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
眼瞼痛	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
眼瞼そう痒症	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
眼窩周囲痛	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
眼瞼腫脹	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	12 (25.5)	7 (14.6)	11 (23.4)	30 (21.1)
腹部不快感	4 (8.5)	0	1 (2.1)	5 (3.5)
腹部膨満	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
腹痛	0	0	3 (6.4)	3 (2.1)
下腹部痛	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
上腹部痛	0	0	2 (4.3)	2 (1.4)
アフタ性潰瘍	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
便秘	1 (2.1)	0	1 (2.1)	2 (1.4)
周期性嘔吐症候群	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
下痢	3 (6.4)	4 (8.3)	1 (2.1)	8 (5.6)
十二指腸炎	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
消化不良	2 (4.3)	0	2 (4.3)	4 (2.8)

Table 22-23. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Treatment Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Placebo (N=47) n (%)	PF-06651600 (N=48) n (%)	PF-06700841 (N=47) n (%)	Total (N=142) n (%)
心窩部不快感	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
胃食道逆流性疾患	2 (4.3)	0	2 (4.3)	4 (2.8)
過敏性腸症候群	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
悪心	5 (10.6)	3 (6.3)	3 (6.4)	11 (7.7)
嚥下痛	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.4)	0	2 (4.3)	5 (3.5)
疲労	3 (6.4)	0	0	3 (2.1)
非心臓性胸痛	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
疼痛	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
肝胆道系障害	0	0	2 (4.3)	2 (1.4)
肝機能異常	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
肝腫大	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
免疫系障害	1 (2.1)	2 (4.2)	0	3 (2.1)
動物アレルギー	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
季節性アレルギー	1 (2.1)	1 (2.1)	0	2 (1.4)
感染症および寄生虫症	22 (46.8)	17 (35.4)	24 (51.1)	63 (44.4)
バルトリン腺膿瘍	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
体部白癬	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
気管支炎	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
耳感染	0	0	2 (4.3)	2 (1.4)
眼感染	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
毛包炎	1 (2.1)	3 (6.3)	1 (2.1)	5 (3.5)
ウイルス性胃炎	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
胃腸炎	0	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (1.4)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
ヘリコバクター性胃炎	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
単純ヘルペス	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
帯状疱疹	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
インフルエンザ	2 (4.3)	0	2 (4.3)	4 (2.8)
上咽頭炎	6 (12.8)	6 (12.5)	4 (8.5)	16 (11.3)
口腔ヘルペス	0	0	2 (4.3)	2 (1.4)
外耳炎	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
中耳炎	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
ウイルス性中耳炎	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
爪囲炎	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
肺炎	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
鼻炎	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
副鼻腔炎	2 (4.3)	0	3 (6.4)	5 (3.5)
癜風	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
扁桃炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	2 (1.4)

Table 22-23. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Treatment Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Placebo (N=47) n (%)	PF-06651600 (N=48) n (%)	PF-06700841 (N=47) n (%)	Total (N=142) n (%)
歯感染	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
上気道感染	5 (10.6)	4 (8.3)	11 (23.4)	20 (14.1)
尿路感染	2 (4.3)	1 (2.1)	1 (2.1)	4 (2.8)
ウイルス性咽頭炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	2 (1.4)
ウイルス性上気道感染	0	2 (4.2)	3 (6.4)	5 (3.5)
外陰膣真菌感染	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
傷害，中毒および処置合併症	4 (8.5)	4 (8.3)	2 (4.3)	10 (7.0)
節足動物咬傷	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
咬刺傷	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
挫傷	0	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (1.4)
足骨折	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
肉離れ	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
皮膚裂傷	1 (2.1)	1 (2.1)	0	2 (1.4)
サンバーン	1 (2.1)	1 (2.1)	0	2 (1.4)
臨床検査	2 (4.3)	5 (10.4)	6 (12.8)	13 (9.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.1)	2 (4.3)	3 (2.1)
血圧上昇	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
肝機能検査値上昇	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
好中球数減少	1 (2.1)	0	3 (6.4)	4 (2.8)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
体重増加	1 (2.1)	2 (4.2)	1 (2.1)	4 (2.8)
代謝および栄養障害	0	0	2 (4.3)	2 (1.4)
食欲減退	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
低血糖	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	6 (12.8)	4 (8.3)	7 (14.9)	17 (12.0)
関節痛	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (4.3)	4 (2.8)
背部痛	0	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (1.4)
骨痛	1 (2.1)	0	1 (2.1)	2 (1.4)
関節硬直	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
筋痙縮	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
筋肉痛	2 (4.3)	1 (2.1)	1 (2.1)	4 (2.8)
四肢痛	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
横紋筋融解症	0	0	2 (4.3)	2 (1.4)
脊椎すべり症	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
全身性エリテマトーデス	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
脊椎骨棘	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
神経系障害	8 (17.0)	9 (18.8)	6 (12.8)	23 (16.2)
浮動性めまい	1 (2.1)	1 (2.1)	0	2 (1.4)
頭痛	5 (10.6)	6 (12.5)	4 (8.5)	15 (10.6)
知覚過敏	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
感覚鈍麻	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)

Table 22-23. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Treatment Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Placebo (N=47) n (%)	PF-06651600 (N=48) n (%)	PF-06700841 (N=47) n (%)	Total (N=142) n (%)
片頭痛	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
感覚障害	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
失神	1 (2.1)	1 (2.1)	0	2 (1.4)
精神障害	3 (6.4)	2 (4.2)	3 (6.4)	8 (5.6)
異常な夢	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
不安	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	3 (2.1)
うつ病	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
不眠症	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
他の精神疾患に関連する不眠症*	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
易刺激性	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
リビドー減退	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
腎結石症	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	1 (2.1)	1 (2.1)	0	2 (1.4)
乳房圧痛	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
月経困難症	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (10.6)	2 (4.2)	4 (8.5)	11 (7.7)
喘息	1 (2.1)	1 (2.1)	0	2 (1.4)
鼻閉	2 (4.3)	0	1 (2.1)	3 (2.1)
口腔咽頭痛	0	0	3 (6.4)	3 (2.1)
呼吸障害	0	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (1.4)
鼻漏	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
扁桃滲出液	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	8 (17.0)	14 (29.2)	13 (27.7)	35 (24.6)
ざ瘡	2 (4.3)	5 (10.4)	5 (10.6)	12 (8.5)
円形脱毛症	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
血管浮腫	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
肝斑	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
皮膚炎	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (2.1)	2 (4.3)	3 (2.1)
アトピー性皮膚炎	0	3 (6.3)	1 (2.1)	4 (2.8)
接触皮膚炎	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	3 (2.1)
皮膚乾燥	1 (2.1)	0	1 (2.1)	2 (1.4)
湿疹	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	3 (2.1)
皮脂欠乏性湿疹	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
多汗症	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
機械性蕁麻疹	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
丘疹膿疱性酒さ	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
口囲皮膚炎	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
そう痒症	1 (2.1)	0	1 (2.1)	2 (1.4)
全身性そう痒症*	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)

Table 22-23. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Treatment Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Placebo (N=47) n (%)	PF-06651600 (N=48) n (%)	PF-06700841 (N=47) n (%)	Total (N=142) n (%)
乾癬	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
発疹	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
脂漏性皮膚炎	1 (2.1)	0	2 (4.3)	3 (2.1)
皮膚剥脱	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
皮膚色素過剰	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
蕁麻疹	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
尋常性白斑	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
黄色板腫	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
血管障害	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	3 (2.1)
血腫	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
高血圧	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
レイノー現象	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
Total preferred term events	105	82	124	311

Source：総括報告書 Table 14.3.1.2.3

(a) If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is counted. Subjects are counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild. Maximum Severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied.

Includes all data collected in treatment period.

Safety Analysis Set - All subjects who receive at least one dose of study medication. MedDRA v22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.

* Lowest Level Term

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.7.1.1 Date of SDTM Dataset Creation: 17JUL2019 Date of Table Generation: 17JUL2019 (08:11)

22.4.1.2. SBE 期

Table 22-24. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Single-Blind Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

	Single-Blind Extension Period										Initial 24-week Treatment Period
	Non-responder Segment				Withdrawal Segment				Retreatment Segment		
Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Active NRs on 1600 (N=16) n (%)	Placebo NRs on 1600 (N=17) n (%)	Active NRs on 841 (N=5) n (%)	Placebo NRs on 841 (N=12) n (%)	1600 Rs (Non-retreated) (N=8) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Non-retreated) (N=9) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=15) n (%)	Placebo (N=47) n (%)
With Any Adverse Event	8 (50.0)	12 (70.6)	4 (80.0)	10 (83.3)	4 (50.0)	3 (21.4)	6 (66.7)	9 (64.3)	11 (78.6)	9 (60.0)	35 (74.5)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0
心臓障害	0	1 (5.9)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	3 (6.4)
感音性難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (2.1)
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	5 (10.6)
ドライアイ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
眼刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
眼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
眼瞼そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
眼窩周囲痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
眼瞼腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
胃腸障害	1 (6.3)	2 (11.8)	1 (20.0)	3 (25.0)	0	0	1 (11.1)	0	1 (7.1)	2 (13.3)	12 (25.5)

Table 22-24. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Single-Blind Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

	Single-Blind Extension Period										Initial 24-week Treatment Period
	Non-responder Segment				Withdrawal Segment				Retreatment Segment		
Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Active NRs on 1600 (N=16) n (%)	Placebo NRs on 1600 (N=17) n (%)	Active NRs on 841 (N=5) n (%)	Placebo NRs on 841 (N=12) n (%)	1600 Rs (Non-retreated) (N=8) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Non-retreated) (N=9) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=15) n (%)	Placebo (N=47) n (%)
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (8.5)
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
腹痛	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
上腹部痛	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
下痢	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	3 (6.4)
十二指腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
消化不良	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	2 (4.3)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.3)
口唇浮腫	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	5 (10.6)
歯痛	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (5.9)	0	1 (8.3)	0	0	2 (22.2)	0	0	1 (6.7)	3 (6.4)
疲労	0	1 (5.9)	0	1 (8.3)	0	0	2 (22.2)	0	0	0	3 (6.4)
炎症	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (2.1)
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (2.1)

Table 22-24. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Single-Blind Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

	Single-Blind Extension Period										Initial 24-week Treatment Period
	Non-responder Segment				Withdrawal Segment				Retreatment Segment		
Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Active NRs on 1600 (N=16) n (%)	Placebo NRs on 1600 (N=17) n (%)	Active NRs on 841 (N=5) n (%)	Placebo NRs on 841 (N=12) n (%)	1600 Rs (Non-retreated) (N=8) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Non-retreated) (N=9) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=15) n (%)	Placebo (N=47) n (%)
感染症および寄生虫症	6 (37.5)	5 (29.4)	2 (40.0)	7 (58.3)	2 (25.0)	2 (14.3)	4 (44.4)	8 (57.1)	8 (57.1)	3 (20.0)	22 (46.8)
急性副鼻腔炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性関節炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
バルトリン腺膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
気管支炎	2 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
毛包炎	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (2.1)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
単純ヘルペス	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
インフルエンザ	0	0	1 (20.0)	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)	0	2 (4.3)
喉頭炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
上咽頭炎	0	2 (11.8)	0	2 (16.7)	0	1 (7.1)	1 (11.1)	0	3 (21.4)	1 (6.7)	6 (12.8)
口腔ヘルペス	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	0	0
精巣炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
外耳炎	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)

Table 22-24. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Single-Blind Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

	Single-Blind Extension Period										Initial 24-week Treatment Period
	Non-responder Segment				Withdrawal Segment				Retreatment Segment		
Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Active NRs on 1600 (N=16) n (%)	Placebo NRs on 1600 (N=17) n (%)	Active NRs on 841 (N=5) n (%)	Placebo NRs on 841 (N=12) n (%)	1600 Rs (Non-retreated) (N=8) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Non-retreated) (N=9) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=15) n (%)	Placebo (N=47) n (%)
咽頭炎	1 (6.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (7.1)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
副鼻腔炎	0	0	1 (20.0)	1 (8.3)	0	1 (7.1)	1 (11.1)	1 (7.1)	0	0	2 (4.3)
細菌性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
軟部組織感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
癤風	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (2.1)
扁桃炎	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
歯感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
上気道感染	2 (12.5)	0	1 (20.0)	1 (8.3)	1 (12.5)	0	1 (11.1)	2 (14.3)	2 (14.3)	1 (6.7)	5 (10.6)
尿路感染	1 (6.3)	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)	2 (4.3)
ウイルス感染	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
ウイルス性上気道感染	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (6.7)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (6.3)	1 (5.9)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (7.1)	2 (13.3)	4 (8.5)
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
咬刺傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
胸部損傷	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 22-24. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Single-Blind Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

	Single-Blind Extension Period										Initial 24-week Treatment Period
	Non-responder Segment				Withdrawal Segment				Retreatment Segment		
Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Active NRs on 1600 (N=16) n (%)	Placebo NRs on 1600 (N=17) n (%)	Active NRs on 841 (N=5) n (%)	Placebo NRs on 841 (N=12) n (%)	1600 Rs (Non-retreated) (N=8) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Non-retreated) (N=9) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=15) n (%)	Placebo (N=47) n (%)
頭部損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
肉離れ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
サンバーン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
熱傷	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (6.3)	1 (5.9)	1 (20.0)	4 (33.3)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	2 (14.3)	2 (13.3)	2 (4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (5.9)	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (20.0)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	2 (14.3)	0	0
好中球数減少	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)

Table 22-24. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Single-Blind Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

	Single-Blind Extension Period										Initial 24-week Treatment Period
	Non-responder Segment				Withdrawal Segment				Retreatment Segment		
Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Active NRs on 1600 (N=16) n (%)	Placebo NRs on 1600 (N=17) n (%)	Active NRs on 841 (N=5) n (%)	Placebo NRs on 841 (N=12) n (%)	1600 Rs (Non-retreated) (N=8) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Non-retreated) (N=9) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=15) n (%)	Placebo (N=47) n (%)
代謝および栄養障害	0	1 (5.9)	0	2 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	0	1 (5.9)	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (17.6)	0	0	1 (12.5)	1 (7.1)	1 (11.1)	0	0	1 (6.7)	6 (12.8)
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (2.1)
骨痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
関節硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0	2 (4.3)
四肢痛	0	2 (11.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
神経系障害	3 (18.8)	2 (11.8)	0	2 (16.7)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	3 (21.4)	2 (13.3)	8 (17.0)
意識レベルの低下	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	0	1 (2.1)
味覚不全	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	2 (12.5)	2 (11.8)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	0	0	2 (13.3)	5 (10.6)
片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0
神経圧迫	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
感覚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)

Table 22-24. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Single-Blind Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

	Single-Blind Extension Period										Initial 24-week Treatment Period
	Non-responder Segment				Withdrawal Segment				Retreatment Segment		
Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Active NRs on 1600 (N=16) n (%)	Placebo NRs on 1600 (N=17) n (%)	Active NRs on 841 (N=5) n (%)	Placebo NRs on 841 (N=12) n (%)	1600 Rs (Non-retreated) (N=8) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Non-retreated) (N=9) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=15) n (%)	Placebo (N=47) n (%)
失神	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
味覚障害	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	3 (6.4)
異常な夢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
攻撃性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
不安	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
腎および尿路障害	0	0	2 (40.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
血尿	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
IgA腎症	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
蛋白尿	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
乳房圧痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (6.3)	1 (5.9)	0	2 (16.7)	0	0	0	1 (7.1)	0	0	5 (10.6)
喘息	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
咳嗽	1 (6.3)	1 (5.9)	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	2 (4.3)

Table 22-24. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Single-Blind Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

	Single-Blind Extension Period										Initial 24-week Treatment Period
	Non-responder Segment				Withdrawal Segment				Retreatment Segment		
Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Active NRs on 1600 (N=16) n (%)	Placebo NRs on 1600 (N=17) n (%)	Active NRs on 841 (N=5) n (%)	Placebo NRs on 841 (N=12) n (%)	1600 Rs (Non-retreated) (N=8) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Non-retreated) (N=9) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=15) n (%)	Placebo (N=47) n (%)
呼吸障害	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
扁桃滲出液	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
喘鳴	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (12.5)	3 (17.6)	1 (20.0)	5 (41.7)	0	0	1 (11.1)	2 (14.3)	1 (7.1)	0	8 (17.0)
ざ瘡	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	2 (4.3)
円形脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
肝斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
皮膚炎	0	0	0	2 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
毛孔性角化症	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹膿疱性酒さ	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	1 (20.0)	1 (8.3)	0	0	0	1 (7.1)	0	0	1 (2.1)
全身性そう痒症*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
偽毛包炎	0	1 (5.9)	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0

Table 22-24. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Single-Blind Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

	Single-Blind Extension Period										Initial 24-week Treatment Period
	Non-responder Segment				Withdrawal Segment				Retreatment Segment		
Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Active NRs on 1600 (N=16) n (%)	Placebo NRs on 1600 (N=17) n (%)	Active NRs on 841 (N=5) n (%)	Placebo NRs on 841 (N=12) n (%)	1600 Rs (Non-retreated) (N=8) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Non-retreated) (N=9) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=15) n (%)	Placebo (N=47) n (%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (2.1)
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
蕁麻疹	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹状蕁麻疹	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄色板腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
Total preferred term events	17	22	12	32	5	7	11	17	22	17	105

Source：総括報告書 Table 14.3.1.2.3.1
1600 refers to PF-06651600; 841 refers to PF-06700841.
NR: non-responder; R: responder.
(a) If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is counted. Subjects are counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild. Maximum Severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied.
Includes all data collected in single-blind extension period.
Safety Analysis Set - All subjects who receive at least one dose of study medication. MedDRA v22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.
* Lowest Level Term
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17JUL2019 (01:48) Source Data: Table 16.2.7.1.1.1 Date of Generation: 17JUL2019 (05:55)

22.4.1.3. CO 期

Table 22-25. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Cross-Over Open-Label Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	PF-06651600 (CO) (N=5) n (%)	PF-06700841 (CO) (N=18) n (%)	Total (N=23) n (%)
With Any Adverse Event	4 (80.0)	9 (50.0)	13 (56.5)
胃腸障害	1 (20.0)	2 (11.1)	3 (13.0)
腹部不快感	1 (20.0)	0	1 (4.3)
アフタ性潰瘍	0	1 (5.6)	1 (4.3)
便秘	0	1 (5.6)	1 (4.3)
悪心	1 (20.0)	0	1 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (20.0)	0	1 (4.3)
インフルエンザ様疾患	1 (20.0)	0	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	2 (40.0)	7 (38.9)	9 (39.1)
急性副鼻腔炎	0	1 (5.6)	1 (4.3)
気管支炎	0	1 (5.6)	1 (4.3)
サルモネラ菌性胃腸炎	0	1 (5.6)	1 (4.3)
麦粒腫	1 (20.0)	0	1 (4.3)
上咽頭炎	1 (20.0)	0	1 (4.3)
鼻炎	0	1 (5.6)	1 (4.3)
上気道感染	1 (20.0)	3 (16.7)	4 (17.4)
ウイルス性上気道感染	0	1 (5.6)	1 (4.3)
傷害，中毒および処置合併症	0	2 (11.1)	2 (8.7)
挫傷	0	1 (5.6)	1 (4.3)
皮膚裂傷	0	1 (5.6)	1 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (20.0)	0	1 (4.3)
斜頚	1 (20.0)	0	1 (4.3)
神経系障害	0	1 (5.6)	1 (4.3)
頭痛	0	1 (5.6)	1 (4.3)
精神障害	0	1 (5.6)	1 (4.3)
不安	0	1 (5.6)	1 (4.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (20.0)	0	1 (4.3)
口腔咽頭痛	1 (20.0)	0	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (20.0)	3 (16.7)	4 (17.4)
ざ瘡	0	1 (5.6)	1 (4.3)
紅斑	0	1 (5.6)	1 (4.3)
汗腺炎	0	1 (5.6)	1 (4.3)
そう痒症	1 (20.0)	0	1 (4.3)
Total preferred term events	9	17	26

Table 22-25. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) (Cross-Over Open-Label Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	PF-06651600 (CO) (N=5) n (%)	PF-06700841 (CO) (N=18) n (%)	Total (N=23) n (%)

Source：総括報告書 Table 14.3.1.2.3.2

(a) If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is counted. Subjects are counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild. Maximum Severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied.

Includes all data collected in Cross-Over Open-Label Extension Period. MedDRA v22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.

Safety Analysis Set - All subjects who receive at least one dose of study medication.

PF-06651600 (CO) and PF-06700841(CO) indicates the treatments received in the Cross-Over (CO) Period, and each was opposite of the active treatment subjects received in the Single-Blind Extension (SBE) Period Non-responder Segment.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17JUL2019 (01:48) Source Data: Table 16.2.7.1.1.2 Date of Generation: 17JUL2019 (03:08)

22.4.2. 治験薬と関連のある有害事象

22.4.2.1. 最初の 24 週間投与期

Table 22-26. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) (Treatment Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Placebo (N=47) n (%)	PF-06651600 (N=48) n (%)	PF-06700841 (N=47) n (%)	Total (N=142) n (%)
With Any Adverse Event	14 (29.8)	13 (27.1)	20 (42.6)	47 (33.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
好中球減少症	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
耳および迷路障害	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
感音性難聴	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
眼障害	2 (4.3)	0	1 (2.1)	3 (2.1)
ドライアイ	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
眼痛	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
眼瞼そう痒症	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
胃腸障害	6 (12.8)	4 (8.3)	5 (10.6)	15 (10.6)
腹部不快感	1 (2.1)	0	1 (2.1)	2 (1.4)
腹痛	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
上腹部痛	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
便秘	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
下痢	2 (4.3)	2 (4.2)	0	4 (2.8)
消化不良	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
過敏性腸症候群	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
悪心	3 (6.4)	2 (4.2)	1 (2.1)	6 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
疲労	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	2 (4.3)	5 (10.4)	10 (21.3)	17 (12.0)
バルトリン腺膿瘍	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
体部白癬	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
耳感染	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
眼感染	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
毛包炎	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
単純ヘルペス	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
帯状疱疹	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
インフルエンザ	0	0	2 (4.3)	2 (1.4)
上咽頭炎	0	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (1.4)
口腔ヘルペス	0	0	2 (4.3)	2 (1.4)
鼻炎	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
副鼻腔炎	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
上気道感染	0	3 (6.3)	4 (8.5)	7 (4.9)
尿路感染	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
ウイルス性上気道感染	0	0	2 (4.3)	2 (1.4)
臨床検査	0	1 (2.1)	4 (8.5)	5 (3.5)

Table 22-26. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) (Treatment Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Placebo (N=47) n (%)	PF-06651600 (N=48) n (%)	PF-06700841 (N=47) n (%)	Total (N=142) n (%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
肝機能検査値上昇	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
好中球数減少	0	0	2 (4.3)	2 (1.4)
体重増加	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
食欲減退	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
関節硬直	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
神経系障害	5 (10.6)	2 (4.2)	0	7 (4.9)
浮動性めまい	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
頭痛	3 (6.4)	2 (4.2)	0	5 (3.5)
感覚障害	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
精神障害	1 (2.1)	0	1 (2.1)	2 (1.4)
異常な夢	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
易刺激性	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
鼻漏	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (6.4)	5 (10.4)	7 (14.9)	15 (10.6)
ざ瘡	0	2 (4.2)	4 (8.5)	6 (4.2)
血管浮腫	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (1.4)
皮膚乾燥	1 (2.1)	0	1 (2.1)	2 (1.4)
多汗症	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
丘疹膿疱性酒さ	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
そう痒症	1 (2.1)	0	1 (2.1)	2 (1.4)
全身性そう痒症*	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
皮膚剥脱	1 (2.1)	0	0	1 (0.7)
Total preferred term events	24	17	43	84

Source：総括報告書 Table 14.3.1.3.3

(a) If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is counted. Subjects are counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild. Maximum Severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied.

Includes all data collected in treatment period. MedDRA v22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.

* Lowest Level Term

Safety Analysis Set – All subjects who receive at least one dose of study medication.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: Table 16.2.7.1.1 Date of SDTM Dataset Creation: 17JUL2019 Date of Table Generation: 17JUL2019 (08:12)

22.4.2.2. SBE 期

Table 22-27. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) (Single-Blind Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

	Single-Blind Extension Period										Initial 24-week Treatment Period
	Non-responder Segment				Withdrawal Segment				Retreatment Segment		
Number of Subjects Evaluable for Aes Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Active NRs on 1600 (N=16) n (%)	Placebo NRs on 1600 (N=17) n (%)	Active NRs on 841 (N=5) n (%)	Placebo NRs on 841 (N=12) n (%)	1600 Rs (Non-retreated) (N=8) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Non-retreated) (N=9) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=15) n (%)	Placebo (N=47) n (%)
With Any Adverse Event	5 (31.3)	1 (5.9)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	3 (21.4)	2 (14.3)	2 (13.3)	14 (29.8)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
感音性難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	2 (4.3)
ドライアイ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
眼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
眼瞼そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
胃腸障害	1 (6.3)	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (6.7)	6 (12.8)
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
便秘	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
下痢	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.3)
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (6.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	3 (18.8)	0	0	0	0	1 (7.1)	0	3 (21.4)	2 (14.3)	1 (6.7)	2 (4.3)
ウイルス性関節炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0

Table 22-27. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) (Single-Blind Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

	Single-Blind Extension Period										Initial 24-week Treatment Period
	Non-responder Segment				Withdrawal Segment			Retreatment Segment			
Number of Subjects Evaluable for Aes Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Active NRs on 1600 (N=16) n (%)	Placebo NRs on 1600 (N=17) n (%)	Active NRs on 841 (N=5) n (%)	Placebo NRs on 841 (N=12) n (%)	1600 Rs (Non-retreated) (N=8) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Non-retreated) (N=9) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=15) n (%)	Placebo (N=47) n (%)
バルトリン腺膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
気管支炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0	0	0
咽頭炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
上気道感染	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0
臨床検査	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
関節硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
神経系障害	1 (6.3)	1 (5.9)	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (6.7)	5 (10.6)
意識レベルの低下	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
味覚不全	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	3 (6.4)
感覚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)

Table 22-27. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) (Single-Blind Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

	Single-Blind Extension Period										Initial 24-week Treatment Period
	Non-responder Segment				Withdrawal Segment			Retreatment Segment			
Number of Subjects Evaluable for Aes Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Active NRs on 1600 (N=16) n (%)	Placebo NRs on 1600 (N=17) n (%)	Active NRs on 841 (N=5) n (%)	Placebo NRs on 841 (N=12) n (%)	1600 Rs (Non-retreated) (N=8) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Non-retreated) (N=9) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)	841 Rs (Retreated) (N=15) n (%)	Placebo (N=47) n (%)
味覚障害	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
異常な夢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	1 (2.1)
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	0	0	3 (6.4)
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
毛孔性角化症	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0
丘疹膿疱性酒さ	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	1 (2.1)
全身性そう痒症*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
Total preferred term events	7	1	0	2	0	1	0	10	2	3	24

Table 22-27. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) (Single-Blind Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

	Single-Blind Extension Period										Initial 24-week Treatment Period
	Non-responder Segment				Withdrawal Segment				Retreatment Segment		
Number of Subjects Evaluable for Aes Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**Active NRs on 1600 (N=16) n (%)**	**Placebo NRs on 1600 (N=17) n (%)**	**Active NRs on 841 (N=5) n (%)**	**Placebo NRs on 841 (N=12) n (%)**	**1600 Rs (Non-retreated) (N=8) n (%)**	**1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)**	**841 Rs (Non-retreated) (N=9) n (%)**	**841 Rs (Retreated) (N=14) n (%)**	**1600 Rs (Retreated) (N=14) n (%)**	**841 Rs (Retreated) (N=15) n (%)**	**Placebo (N=47) n (%)**

Source：総括報告書 Table 14.3.1.3.3.1

1600 refers to PF-06651600; 841 refers to PF-06700841.

NR: non-responder; R: responder

(a) If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is counted. Subjects are counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild. Maximum Severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied.

Includes all data collected in single-blind extension period. MedDRA v22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.

* Lowest Level Term

Safety Analysis Set - All subjects who receive at least one dose of study medication.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17JUL2019 (01:48) Source Data: Table 16.2.7.1.1.1 Date of Generation: 17JUL2019 (05:57)

22.4.2.3. CO 期

Table 22-28. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) (Cross-Over Open-Label Extension Period) (Safety Analysis Set), Protocol B7931005

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	PF-06651600 (CO) (N=5) n (%)	PF-06700841 (CO) (N=18) n (%)	Total (N=23) n (%)
With Any Adverse Event	2 (40.0)	3 (16.7)	5 (21.7)
胃腸障害	1 (20.0)	0	1 (4.3)
悪心	1 (20.0)	0	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	1 (20.0)	3 (16.7)	4 (17.4)
気管支炎	0	1 (5.6)	1 (4.3)
鼻炎	0	1 (5.6)	1 (4.3)
上気道感染	1 (20.0)	1 (5.6)	2 (8.7)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (5.6)	1 (4.3)
ざ瘡	0	1 (5.6)	1 (4.3)
Total preferred term events	2	4	6

Source：総括報告書 Table 14.3.1.3.3.2
(a)If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is counted. Subjects are counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild. Maximum severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied.
Includes all data collected in Cross-Over Open-Label Extension Period. MedDRA v22.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v23.1) is applied for Japanese translation.
Safety Analysis Set - All subjects who receive at least one dose of study medication.
PF-06651600 (CO) and PF-06700841(CO) indicates the treatments received in the Cross-Over (CO) Period, and each was opposite of the active treatment subjects received in the Single-Blind Extension (SBE) Period Non-responder Segment.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17JUL2019 (01:48) Source Data: Table 16.2.7.1.1.2 Date of Generation: 17JUL2019 (03:10)

23. B7981015 試験（5.3.5.1.2，評価資料）

治験の標題：頭部の脱毛面積が 50%以上の成人および青少年円形脱毛症患者を対象に PF-06651600 の有効性および安全性を検討する後期第 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

23.1. 試験概要[a]

治験実施施設：118 施設（アルゼンチン 2 施設，オーストラリア 7 施設，カナダ 11 施設，チリ 4 施設，中国 11 施設，コロンビア 2 施設，チェコ共和国 5 施設，ドイツ 6 施設，ハンガリー1 施設，日本 6 施設，大韓民国 2 施設，メキシコ 1 施設，ポーランド 6 施設，ロシア連邦 8 施設，スペイン 6 施設，台湾 6 施設，英国 5 施設，米国 29 施設）

公表文献：なし

治験期間：2018 年 12 月 3 日～2021 年 6 月 24 日

開発段階：後期第 2 相／第 3 相

23.1.1. 目的

本治験の主要および副次目的ならびに評価項目の一覧を Table 23-1 に示した。

[a] 総括報告書 16.1.4.1 項より補足

Table 23-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981015

主要目的	主要評価項目
脱毛面積が 50%以上の成人および青少年 AA 患者を対象に，第 24 週時のリトレシチニブ（PF-06651600）の発毛に対する有効性［SALT スコア（絶対値）が 20 以下（SALT≤20）］をプラセボと比較して評価する。 注）EMA および VHP 諸国の管轄当局 a に対しては，主要目的は脱毛面積が 50%以上の成人および青少年 AA 患者を対象に，第 24 週時のリトレシチニブの発毛に対する有効性［SALT スコア（絶対値）が 10 以下（SALT≤10）］をプラセボと比較して評価することであった。	• 第24週時にSALT≤20を達成した治験参加者の割合 注）EMA および VHP 諸国の管轄当局に対しては，SALT≤10 を達成した治験参加者の割合を主要評価項目として別途解析した。
重要な副次目的	**重要な副次評価項目**
脱毛面積が 50%以上の成人および青少年 AA 患者を対象に，リトレシチニブの発毛に対する有効性（SALT≤10）をプラセボと比較して評価する。 注）本目的は EMA および VHP 諸国の管轄当局に対しては主要目的として用いた。また，本目的は FDA および PMDA に対しては適用しなかった。	• 第24週時のSALT≤10を達成した治験参加者の割合 注）EMA および VHP 諸国の管轄当局に対しては主要評価項目として用いた。また，本評価項目は FDA および PMDA に対しては適用しなかった。
第 24 週時の患者中心アウトカム（PGI-C 改善達成割合）に及ぼすリトレシチニブの影響を評価する。 注）本目的は，EMA および VHP 諸国の管轄当局に対してのみ適用した。	• 第24週時の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 注）本評価項目は，EMAおよびVHP諸国の管轄当局に対してのみ適用した。
副次目的	**副次評価項目**
発毛に対するリトレシチニブの曝露-反応を評価する。	• 第24週時のSALT≤20を達成した治験参加者の割合に基づいて曝露-反応を評価する。 注）EMA および VHP 諸国の管轄当局に対しては，第 24 週時の SALT≤10 を達成した治験参加者の割合に基づいて曝露-反応を評価した。

投与期間中の発毛に対するリトレシチニブの有効性を経時的に評価する。	• 第 4，8，12，18，28，34，40 および 48 週時の SALT≤20 を達成した治験参加者の割合 [b, c] • 第 4，8，12，18，24，28，34，40 および 48 週時の SALT≤10 を達成した治験参加者の割合 [d] • 第 4，8，12，18，24，28，34，40 および 48 週時の SALT スコアのベースラインからの 75%以上の改善（SALT75）を達成した治験参加者の割合 • 第 4，8，12，18，24，28，34，40 および 48 週時の SALT スコアのベースラインからの変化量 • 第 4，8，12，18，24，28，34，40 および 48 週時の EBA スコアが 2 段階以上の改善または EBA スコアが 3 であった治験参加者の割合 • 第 4，8，12，18，24，28，34，40 および 48 週時の ELA スコアが 2 段階以上の改善または ELA スコアが 3 であった治験参加者の割合
• 治験参加者の視点から治療上のベネフィットを検討し，その価値を示すため，患者中心アウトカムおよび支払者関連指標（payer relevant measures）に及ぼすリトレシチニブの影響を評価する。[e]	• 第 4，8，12，18，24，28，34，40 および 48 週時の 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 [e] • 第 4，8，12，18，24，34，40 および 48 週時の AAPPO スケールのベースラインからの変化量
安全性評価の目的	**安全性評価項目**
• 投与期間におけるリトレシチニブの安全性および忍容性を経時的に評価する。	• 有害事象の発現割合 • 重篤な有害事象および治験または投与中止に至った有害事象の発現割合 • 臨床的に重要なバイタルサインの異常の発現割合 • 臨床的に重要な臨床検査値異常の発現割合
薬物動態評価の目的	**薬物動態の評価項目**
• リトレシチニブの PK を評価する。	• 第 4 週および第 8 週または第 12 週時の血漿中リトレシチニブ濃度
探索的目的	**探索的評価項目**
• 実施国の規制または EC の決定により禁止されている場合を除き，探索的研究のための保管用生体試料を採取する。	• 実施国の規制または EC の決定により禁止されている場合を除いた，保管用生体試料の採取。採取および潜在的用途についての追加情報を治験実施計画書に示した。
• 投与期間中の発毛に対するリトレシチニブの有効性を経時的に評価する。	• 第 4，8，12，18，24，28，34，40 および 48 週時の SALT スコアのベースラインからの 50%以上の改善

	（SALT50）を達成した治験参加者の割合 • ベースライン時，第 4，8，12，18，24，28，34，40 週および 48 週時の SALT スコア（絶対値）
• 治験参加者の視点から治療上のベネフィットを検討し，その価値を示すため，患者中心アウトカムおよび支払者関連指標（payer relevant measures）に及ぼすリトレシチニブの影響を評価する。	• 第 4，8，12，18，24，34，40 および 48 週時の PGI-C スコアが「わずかに改善」，「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 • 第 4，8，12，18，24，34，40 および 48 週時の P-Sat の項目が「わずかに満足」，「中程度に満足」または「非常に満足」を達成した治験参加者の割合 • 第 4，12，24 および 48 週時の EQ-5D-5L（成人の場合）または EQ-5D-Y（青少年の場合）のベースラインからの変化量 • 第 12，24，34 および 48 週時の AARU のベースラインからの変化量 • 第 12，24，34 および 48 週時の WPAI:AA のベースラインからの変化量 • 第 4，8，12，24 および 48 週時の HADS の抑うつに関する下位尺度スコアのベースラインからの変化量 [f] • 第 4，8，12，24 および 48 週時の HADS の不安に関する下位尺度スコアのベースラインからの変化量 [f] • ベースライン時の HADS 下位尺度スコアが抑うつを示唆した参加者のうち，第 4，8，12，24 および 48 週時の下位尺度スコアが抑うつの消失を示唆する「正常」への改善を達成した治験参加者の割合 [f] • 第 4，8，12，24 および 48 週時の SF36v2 Acute 版のベースラインからの変化量 [f]
• 脱毛の重症度に関する CGI-AA に及ぼすリトレシチニブの影響を評価する。	• 第 4，8，12，18，24，28，34，40 および 48 週時の CGI-AA のベースラインからの変化量
• AA の影響を受けた爪に及ぼすリトレシチニブの有効性を経時的に評価する。	• 第 12，24，34，40 および 48 週時の AA の影響を受けた爪の数のベースラインからの変化量
• 薬力学および疾患関連バイオマーカーを経時的に評価する。	• 第 4，8，12 および 24 週時の IP 10 のベースラインからの変化量 • 第 4，12，24 および 48 週時のリンパ球サブセット

	（T 細胞，B 細胞および NK 細胞）の割合および絶対数のベースラインからの変化量 • 第 24 および 48 週時の免疫グロブリン（IgA，IgG，IgM）のベースラインからの変化量

Abbreviations: AA = alopecia areata, AAPPO = Alopecia Areata Patient Priority Outcomes, AARU = Alopecia Areata Resource Utilization, CGI-AA = Clinician Global Impression – Alopecia Areata, EBA = eyebrow assessment, EC = Ethics Committee, ELA = eyelash assessment, EMA = European Medicines Agency, EQ-5D-5L = EuroQoL 5 Dimensions, EQ-5D-Y = EuroQoL 5 Dimensions Youth, FDA = Food and Drug Administration, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, Ig = immunoglobulin, IGA = Investigator Global Assessment, NK = natural killer, PGI-C = Patient's Global Impression of Change, PK = pharmacokinetics, PMDA = Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, P-Sat = Patient Satisfaction with Hair Growth, SALT = severity of alopecia tool, SALT50 = ≥50% improvement from baseline in SALT score, SALT75 = ≥75% improvement from baseline in SALT score, SF36v2 = 36-Item Short Form Health Survey version 2 Acute, VHP = Voluntary Harmonisation Procedure, WPAI:AA = Work Productivity and Activity Impairment: Alopecia Areata.

a. 本治験に参加した VHP 諸国は，チェコ共和国，ドイツ，ハンガリー，ポーランドおよびスペインであった。
b. EMA および VHP 諸国の管轄当局に対する主要評価項目を SALT ≤10 を達成した治験参加者の割合とした場合，第 24 週時の SALT≤20 を達成した治験参加者の割合を副次評価項目として解析することとした。
c. 第 24 週時の SALT≤20 を達成した治験参加者の割合を主要評価項目とした場合，適切な検定手順を用いて第 1 種の過誤を制御した上で，第 4，8，12 および 18 週時の SALT≤20 を達成した治験参加者の割合を解析することとした。第 24 週時の SALT≤10 を達成した治験参加者の割合を主要評価項目として用いた場合，適切な検定手順を用いて第 1 種の過誤を制御した上で，第 24 週時の SALT≤20 を達成した治験参加者の割合も解析することとした。
d. 第 24 週時の SALT≤20 を達成した治験参加者の割合を主要評価項目として用いた場合，適切な検定手順を用いて第 1 種の過誤を制御した上で，第 24 週時の SALT≤10 を達成した治験参加者の割合を解析することとした。第 24 週時の SALT≤10 を達成した治験参加者の割合を主要評価項目として用いた場合，適切な検定手順を用いて第 1 種の過誤を制御した上で，第 4，8，12 および 18 週時の SALT≤10 を達成した治験参加者の割合も解析することとした。
e. EMA および VHP 諸国の管轄当局に対する重要な副次目的は，患者中心アウトカム（第 24 週時の PGI-C 改善達成割合）へのリトレシチニブの影響を評価することであるため，第 1 種の過誤を制御する適切な検定手順を用いて，第 24 週の PGI-C 改善達成割合を重要な副次評価項目として解析した。
f. EMA および VHP 諸国の管轄当局に対して，HADS を用いた評価項目を副次評価項目として評価した。

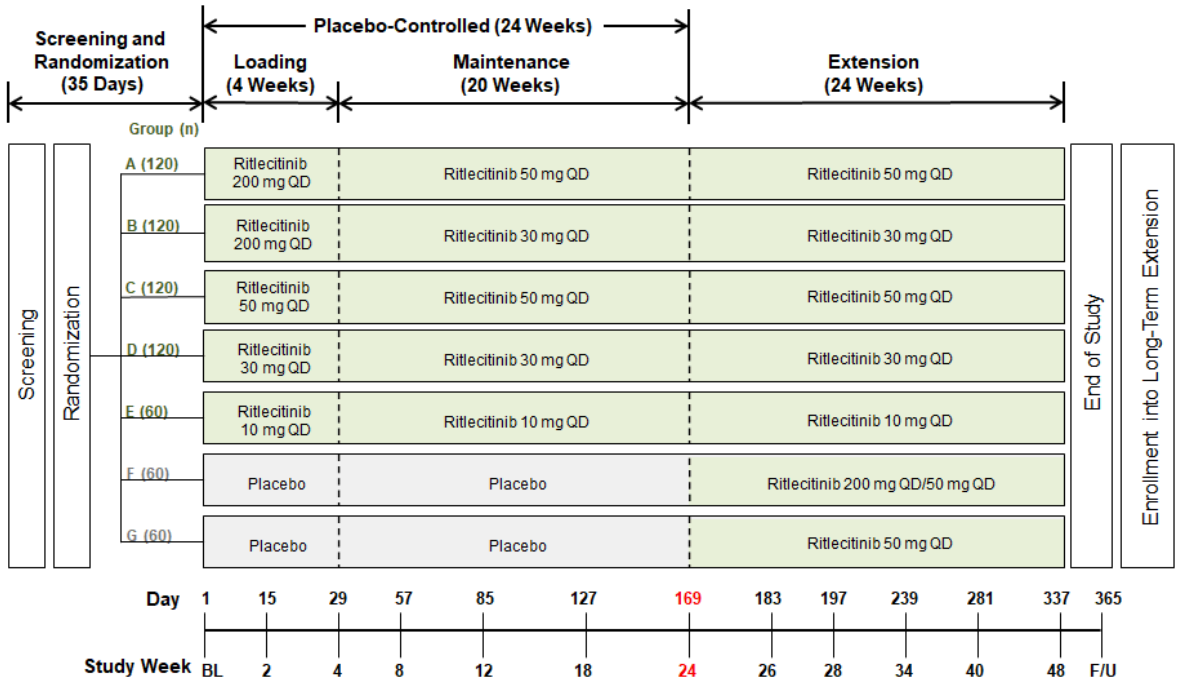
23.1.2. 治験デザイン

本治験では，脱毛面積が 50%以上の成人および青少年の円形脱毛症（alopecia areata：AA）患者を対象に，24 週間（プラセボ対照期）のリトレシチニブ反復投与の有効性および安全性をプラセボと比較して評価した。プラセボ対照期を完了後は，24 週間の継続投与期に移行し，最初の 24 週間のプラセボ投与例を含め，すべての治験参加者にリトレシチニブを投与した。

本項では，プラセボ対照期の投与群を 200/50 mg 群，200/30 mg 群，50 mg 群，30 mg 群，10 mg 群およびプラセボ群と表記した。継続投与期の投与群も同様とするが，プラセボから実薬に移行した治験参加者は pbo-200/50 mg 群および pbo-50 mg 群と表記した。

治験デザインの概要を Figure 23-1 に示した。

Figure 23-1. Study Design, Protocol B7981015



23.1.3. 診断および主な組み入れ基準

23.1.3.1. 選択基準

主な選択基準は以下の通りであった。

9. 同意／アセント取得時点で 12 歳以上の男性または女性

10. 18 歳未満の青少年は，治験依頼者，実施国の規制当局および治験審査委員会（Institutional Review Board：IRB）／倫理委員会（Ethics Committee：EC）により許可されている場合にのみ，本治験に組み入れる。許可されていない場合には，18 歳以上（または規制当局等が規定した年齢）の参加者のみを組み入れる。欧州連合（European Union：EU）の Voluntary Harmonisation Procedure（VHP）諸国では，治験参加者は同意取得時点で 18 歳以上 74 歳以下でなければならない。

11. 以下の AA 基準を満たすこと

    a. AA の臨床診断を受けており，その他の脱毛の病因（休止期脱毛，アンドロゲン性脱毛症など）が認められない。

    b. スクリーニング来院時およびベースライン来院時に Severity of Alopecia Tool（SALT）で測定した脱毛面積が 50%以上［全頭脱毛症（alopecia totalis：AT）（頭部の完全な［100%］脱毛）および汎発性脱毛症（alopecia universalis：AU）（頭部，

顔面および体毛の完全な［100%］脱毛）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。

- SALTスコアが50以上で，AAに起因する脱毛であることを検証するため，スクリーニング時に撮影した写真を治験依頼者または指名された者に提出すること。検証が完了するまで治験参加者を無作為化してはならない。

c. 現在の脱毛症状が発症してから 10 年以内である。

23.1.3.2. 除外基準

主な除外基準は以下の通りであった。

12. その他の種類の脱毛症（牽引性脱毛症，瘢痕性脱毛症および休止期脱毛を含むが，これらに限定されない）。アンドロゲン性脱毛症が判明している者は除外する。

13. AA の評価に影響を及ぼす可能性があるその他の頭部の皮膚疾患（頭部乾癬，頭部皮膚炎など）を有する者

14. 脱毛を引き起こす可能性がある活動性全身疾患（エリテマトーデス，甲状腺炎，全身性強皮症，扁平苔癬など）を有する者

15. 治験実施計画書に記載された精神状態のいずれかに該当する者

16. 難聴（過去 5 年間で進行した場合），突発性難聴，中耳または内耳疾患，もしくは急性，不安定または進行性と考えられるその他の聴覚障害を有する者

17. 何らかの適応症に対する JAK 阻害薬の使用歴，または非 B 細胞選択的リンパ球枯渇薬の使用歴を有する者

18. 臨床的に重要な重症，進行性またはコントロール不良の腎疾患，肝疾患，血液疾患，消化管疾患，代謝性疾患，内分泌疾患（特に脱毛と関連する可能性がある甲状腺疾患），肺疾患，心血管疾患，精神疾患，免疫／リウマチ疾患または神経疾患の現病歴または最近の既往歴を有する者，あるいはその他に重度の急性または慢性の医学的または精神的状態や臨床検査値異常があり，治験参加や治験薬投与に伴うリスクが上昇する可能性や治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある者，あるいは治験責任医師またはファイザー（または指名された者）が本治験への組み入れを不適切であると判断した者

19. 何らかの悪性腫瘍（ただし，適切に治療されたか切除された非転移性の皮膚基底細胞癌もしくは皮膚扁平上皮癌または子宮頸部上皮内癌を除く）を有する者またはその既往を有する者

20. リンパ増殖性障害，リンパ腫もしくは白血病の既往歴を有する者またはリンパ系疾患に現在罹患していることを示唆する徴候もしくは症状のある者

21. 単発の播種性帯状疱疹もしくは播種性単純疱疹または再発性の（2 回以上発症した）限局性の皮膚分節帯状疱疹の既往歴を有する者

22. 水痘帯状疱疹ウイルス（varicella zoster virus：VZV）ワクチン接種歴の無い，または VZV 免疫グロブリン（IgG）抗体の存在が証明されていない 12 歳以上 18 歳未満の青少年

23. 第 1 日の前 6 ヵ月以内に，入院もしくは抗感染症薬の非経口療法を要する全身感染症またはそれ以外に治験責任医師が臨床的に重要と判断した全身感染症の既往歴を有する者

24. 第 1 日の前 4 週以内に抗菌薬，抗ウイルス薬，抗寄生虫薬，抗原虫薬もしくは抗真菌薬の経口投与を必要とする活動性の慢性もしくは急性の感染症または第 1 日の前 1 週以内に表在性皮膚感染症を有する者。注：感染症の回復後，参加者を再スクリーニングすることができる。

25. 免疫不全疾患［スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）血清検査陽性を含む］を有することがわかっている，または遺伝性免疫不全症患者の第一親等近親者である者

26. 治験実施計画書で規定した検査アルゴリズムに従って B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）または C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus：HCV）に感染している者

27. 治験実施計画書に記載したいずれかの基準により示された，未治療または治療が不十分な活動性または潜在性結核感染のエビデンスのある者

23.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

23.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 23-2 に示した。

Table 23-2. Investigational Product Description, Protocol B7981015

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/ Potency	Dosage Form
Placebo 10 mm tablet	n/a	18-001558 18-001559 18-001560 18-001556 18-001557 19-000043 17-001175	0 mg	Tablet
Placebo 6 mm tablet	n/a	18-001563 18-001564 18-003539 16-005309 17-002906	0 mg	Tablet
PF-06651600-15 10 mg Round white to off-white tablet	n/a	18-003614 18-001307 19-000951 17-004591	10 mg	Tablet
PF-06651600-15 50 mg Round white to off-white tablet	n/a	18-003616 18-000399 19-001387 17-004590 18-001308	50 mg	Tablet

23.1.4.2. 用法および用量[a]

盲検化されたリトレシチニブおよび対応するプラセボは経口錠剤として提供した。50 mg および 10 mg 錠ならびに対応するプラセボはブリスターカードで提供し，実施国の規制要件に従ってラベルを貼付した。治験期間中，盲検下でラベルを貼付した治験薬を治験参加者に投与した。

本治験期間を通じて適切な投与量を投与し，かつ盲検性を維持するため，盲検下で錠剤を交付し，割り付けられた投与群を問わず，すべての治験参加者が 1 日当たり同数の錠剤を服用することとした。導入期は 7 錠／日，維持投与期は 4 錠／日，継続投与期の最初の 4 週間は 7 錠／日，残りの継続投与期は 4 錠／日を服用した。

23.1.4.3. 投与期間

23.1.2 項を参照。

[a] 総括報告書 9.4.1 項より補足

23.1.5. 評価項目

23.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

リトレシチニブの薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価するため，第 1 日の投与前ならびに第 4 週時，第 8 週時および第 12 週時の投与前，投与 30 分後，投与 1，2 および 3 時間後の血漿中リトレシチニブ濃度を測定した。

薬力学的評価に関しては Table 23-1 に示した。

23.1.5.2. 有効性の評価項目

有効性評価は，Table 23-1 に示した来院時に実施した。

SALT は，頭部の硬毛脱毛に基づいて AA の重症度を定量的に評価する尺度である。SALT スコア 20 以下（SALT≤20）は，頭部の脱毛面積が 20%以下であることを示し，SALT スコア 10 以下（SALT≤10）は，頭部の脱毛面積が 10%以下であることを示す。

Patient's Global Impression of Change（PGI-C）では，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。

睫毛評価（eyelash assessment：ELA）は，睫毛の脱毛を評価するために開発された Numerical Rating Scale（NRS）である。NRS は 0（なし）から 3（正常）までとした。

眉毛評価（eyebrow assessment：EBA）は，眉毛の脱毛を評価するために開発された NRS である。NRS は 0（なし）から 3（正常）までとした。

Alopecia Areata Patient Priority Outcomes（AAPPO）は，過去 1 週間の脱毛，感情面の症状および活動制限を測定する自己記入式質問票である。

Clinician Global Impression – Alopecia Areata（CGI-AA）は，医師が頭部の脱毛の重症度に対する印象を評価するために開発された 1 つの質問からなる質問票である。医師は，「ない（脱毛はない）」から「非常に重度または完全な脱毛がある」までの尺度に基づいて，治験参加者の現在の頭部の脱毛について評価する。スコアが高いほど脱毛がより重度であることを示す。

AA の影響を受けた爪の数を，ベースライン来院時およびその後の規定来院時に計数した。

患者中心アウトカムおよび支払者関連指標には，第 48 週時までの Patient Satisfaction with Hair Growth（P-Sat），EuroQoL 5 Dimensions（EQ-5D-5L）［EuroQoL 5 Dimensions Youth（EQ-5D-Y）］，Alopecia Areata Resource Utilization（AARU），Work Productivity and Activity Impairment: Alopecia Areata（WPAI:AA），Hospital Anxiety and Depression scale（HADS）および 36-Item Short Form Health Survey version 2（SF36v2）を用いた。

23.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性の評価には，有害事象，重篤な有害事象および治験または投与中止に至った有害事象の発現割合，ならびに臨床的に意義のあるバイタルサイン，心電図，聴覚評価，身体的検査および臨床検査値異常を含めた。

23.1.6. 統計解析方法

23.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

本治験の症例数は，主要評価項目の評価に十分な検出力を得るための検討に基づき設定した。各投与群（200/50 mg 群，200/30 mg 群，50 mg 群または 30 mg 群）の症例数を 120 例，プラセボ群の達成割合を 5%以下，200/50 mg 群とプラセボ群との差を 24%，有意水準（両側）0.05 を仮定したときに，少なくとも 200/50 mg 群のプラセボ群に対する優越性を示すための検出力は 90%を上回る。この症例数は，実薬投与群とプラセボ群とのすべての比較においても試験全体の第 1 種の過誤を制御するため，閉検定手順を用いた多重性を考慮している。プラセボ群の反応率および主要評価項目の投与群間の差は，前期第 2 相試験（B7931005 試験）の第 24 週時の結果に基づいて仮定した。さらに，副次目的である曝露-反応の評価のため，10 mg 群を設定した。曝露-反応のパラメータを推定するため，症例数は 60 例とした。

主要評価項目として第 24 週時の SALT スコア（絶対値）が 10 以下の割合の解析を求める地域については，各投与群の症例数を 120 例，プラセボ群の達成割合を 5%以下，200/50 mg 群とプラセボ群との差を 20%，有意水準（両側）0.05 を仮定したときに，少なくとも 200/50 mg 群のプラセボ群に対する優越性を示すための検出力は 90%を上回る。SALT スコア（絶対値）が 10 以下の割合についてのプラセボ群の達成割合および投与群間の差は，前期第 2 相試験（B7931005 試験）の第 24 週時の結果に基づいて仮定した。また，重要な副次評価項目として第 24 週時の PGI-C 改善達成割合の解析を求める地域については，各投与群の症例数を 120 例，プラセボ群の達成割合を 20%，プラセボ群との差を 35%，有意水準（両側）0.05 を仮定したときに，PGI-C 改善達成割合に対する検出力は 90%を上回る。PGI-C 改善達成割合に関する投与群間の差およびプラセボ群の達成割合は，後期第 2 相試験（Concert CTP-543 試験）の第 24 週時のデータに基づいて仮定した。

23.1.6.2. 解析対象集団[b]

PK 濃度解析対象集団：組み入れ後にリトレシチニブの投与を 1 回以上受け，1 つ以上の濃度測定値が報告されたすべての治験参加者と定義した。

安全性解析対象集団：治験薬の投与を受けたすべての治験参加者と定義した。

有効性の主要な解析対象集団は，無作為割り付けされ，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者集団と定義された最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）と定義した。

---

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

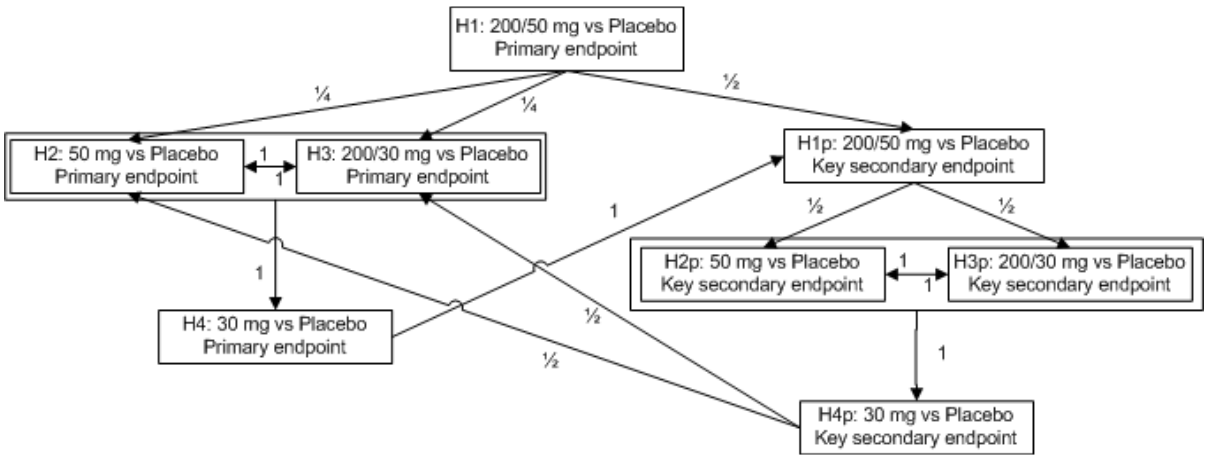
[b] 総括報告書 16.1.1 項より補足

23.1.6.3. 統計解析

本治験は，要件が異なる複数の地域の申請に用いられる。試験全体，米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）および医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：PMDA），ならびに欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）および VHP 諸国の管轄当局ごとに，異なる多重比較の検定手順を規定した。

試験全体では，主要評価項目は第 24 週時の SALT≤20 を達成した治験参加者の割合（SALT≤20 達成割合）であり，重要な副次評価項目は第 24 週時の SALT≤10 を達成した治験参加者の割合（SALT≤10 達成割合）であった。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α = 0.05 で検定した。計 8 つの仮説を検証した（H1～H4，H1p～H4p）。Figure 23-2 に示したように，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。

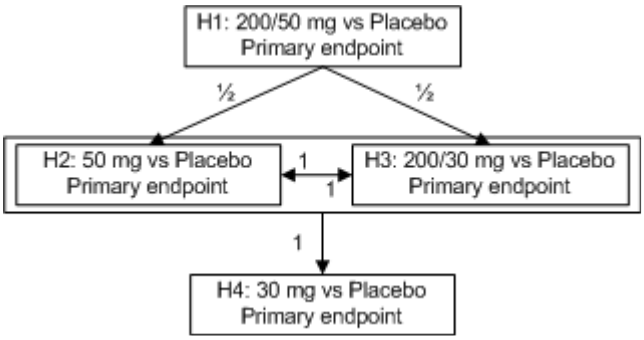
Figure 23-2. Schematic and Graphical Presentation for Multiple Testing Procedure Incorporating a Key Secondary Endpoint, Protocol B7981015



The numbers on each edge indicate the transition rule for the weights on alpha allocation once a hypothesis was rejected.

FDA および PMDA に対する主要評価項目は第 24 週時の SALT≤20 達成割合であり，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α = 0.00125 で検定した。計 4 つの仮説を検証した（H1～H4）。Figure 23-3 に示したように，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。

Figure 23-3. Schematic and Graphical Presentation for Multiple Testing Procedure Without a Key Secondary Endpoint, Protocol B7981015



The numbers on each edge indicate the transition rule for the weights on alpha allocation once a hypothesis was rejected.

EMA および VHP 諸国の管轄当局に対しては，主要評価項目は第 24 週時の SALT≤10 達成割合であり，重要な副次評価項目は第 24 週時の PGI-C 改善達成割合であった。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$\alpha = 0.01$ で検定した。計 8 つの仮説を検証した（H1～H4，H1p～H4p）。Figure 23-2 に示したように，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。

23.2. 試験結果

23.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 23-3 に示した。

計 1097 例がスクリーニングされ，718 例が無作為に割り付けされた。このうち，715 例（99.6%）が治験薬を投与され（3 例には投与されなかった），101 例（14.1%）が投与を中止した。プラセボ対照期の中止例数は，30 mg 群（11.4%）で他群より多かったことを除き，投与群間で同程度であった。継続投与期（第 25 週～第 48 週）の中止割合は，3.8%（50 mg 群）～8.5%（200/30 mg 群）であった。試験全体として，614 例（85.5%）が投与を完了した。

- プラセボ対照期（第 24 週まで）での主な中止理由は，治験参加者の同意撤回，有害事象および医師の判断［新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019：COVID-19）関連の理由による中止を含む］であった。

- 継続投与期（第 25 週～第 48 週）での主な中止理由は，有効性の欠如，治験参加者の同意撤回，有害事象およびその他であった。全体として，最も多く報告された中止理由は，治験参加者の同意撤回，有害事象，追跡不能，有効性の欠如および医師の判断（COVID-19 関連の理由による中止を含む）であった。

試験全体として，COVID-19 関連の理由で治験を中止した治験参加者はほとんど認められず［24 例（3.3%）］，中止した治験参加者の割合は投与群間で同程度であった。COVID-19 関連の中止理由で最も多く認められたのは，治験参加者による同意撤回および医師の判断であった。これらの中止の大部分［20 例（2.8%）］は，プラセボ対照期（第 24 週まで）に認められた。

Table 23-3. Disposition Events Summary up to Week 48 (FAS) (Protocol B7981015)

Number (%) of Participants	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=132) n (%)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=130) n (%)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130) n (%)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132) n (%)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=63) n (%)	Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=65) n (%)	Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=66) n (%)	Total (N=718) n (%)
Disposition Phase: Up to Week 24								
Discontinued	10 (7.6)	6 (4.6)	9 (6.9)	15 (11.4)	5 (7.9)	2 (3.1)	5 (7.6)	52 (7.2)
Adverse Event	3 (2.3)	0	2 (1.5)	4 (3.0)	2 (3.2)	0	1 (1.5)	12 (1.7)
Lack of Efficacy	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.1)
Lost to Follow-Up	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (1.6)	0	0	5 (0.7)
Non-Compliance With Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0
Physician Decision	0	1 (0.8)	2 (1.5)	5 (3.8)	0	0	1 (1.5)	9 (1.3)
Pregnancy	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.5)	3 (0.4)
Protocol Deviation	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
Withdrawal By Participant	4 (3.0)	4 (3.1)	4 (3.1)	4 (3.0)	1 (1.6)	1 (1.5)	2 (3.0)	20 (2.8)
Other	0	0	0	0	0	0	0	0
Disposition Phase: EXTENSION (Week 25-48)								
Discontinued	6 (4.5)	11 (8.5)	5 (3.8)	9 (6.8)	5 (7.9)	3 (4.6)	4 (6.1)	43 (6.0)
Adverse Event	0	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	2 (3.0)	7 (1.0)
Lack of Efficacy	2 (1.5)	1 (0.8)	0	3 (2.3)	3 (4.8)	0	1 (1.5)	10 (1.4)
Lost to Follow-Up	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (3.1)	0	6 (0.8)
Non-Compliance With Study Drug	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.1)

Table 23-3. Disposition Events Summary up to Week 48 (FAS) (Protocol B7981015)

Number (%) of Participants	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=132) n (%)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=130) n (%)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130) n (%)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132) n (%)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=63) n (%)	Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=65) n (%)	Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=66) n (%)	Total (N=718) n (%)
Physician Decision	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (1.6)	0	0	3 (0.4)
Pregnancy	0	0	0	0	0	0	0	0
Protocol Deviation	0	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal By Participant	3 (2.3)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	9 (1.3)
Other	1 (0.8)	4 (3.1)	0	2 (1.5)	0	0	0	7 (1.0)
Disposition Phase: Overall								
Discontinued	16 (12.1)	18 (13.8)	17 (13.1)	29 (22.0)	10 (15.9)	5 (7.7)	9 (13.6)	104 (14.5)
Adverse Event	3 (2.3)	2 (1.5)	4 (3.1)	5 (3.8)	2 (3.2)	0	3 (4.5)	19 (2.6)
Lack of Efficacy	2 (1.5)	1 (0.8)	0	4 (3.0)	3 (4.8)	1 (1.5)	1 (1.5)	12 (1.7)
Lost to Follow-Up	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (3.0)	2 (3.2)	2 (3.1)	0	13 (1.8)
Non-Compliance With Study Drug	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
Physician Decision	0	2 (1.5)	2 (1.5)	6 (4.5)	1 (1.6)	0	1 (1.5)	12 (1.7)
Pregnancy	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)	0	1 (1.5)	4 (0.6)
Protocol Deviation	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (0.3)
Withdrawal By Participant	7 (5.3)	6 (4.6)	6 (4.6)	6 (4.5)	1 (1.6)	2 (3.1)	3 (4.5)	31 (4.3)
Other	1 (0.8)	4 (3.1)	2 (1.5)	3 (2.3)	0	0	0	10 (1.4)
Completed	116 (87.9)	112 (86.2)	113 (86.9)	103 (78.0)	53 (84.1)	60 (92.3)	57 (86.4)	614 (85.5)

Information in 'Adverse Event' row was from Disposition CRF page.
Included data up to Week 48 and follow-up period (if applicable).
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13JUL2021 (13:20) Source Data: adds Table Generation: 09AUG2021 (22:47) (Database snapshot date : 12JUL2021) Output File: ./nda1_cdisc/B7981015/adds_s001
Table 14.1.1.2.2 Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

全体として，治験参加者の特性は投与群間で同様であった。

- 治験参加者の大部分［613例（85.4%）］は18歳以上の成人であった。全治験参加者の平均年齢は33.7歳であった。

- オーストラリア，チリ，中国，日本，メキシコ，ロシア連邦，大韓民国および米国の治験実施施設で，青少年（12～17歳）105例を無作為割り付けした。層別無作為化により，投与群間の青少年の治験参加者の割合は投与群間で同様であった。

- 男性（37.9%）よりも女性（62.1%）が多かった。治験参加者の大部分は白人（68.0%）であり，25.9%がアジア人，3.8%が黒人またはアフリカ系アメリカ人であった。また，12.1%がヒスパニック／ラテン系であった。

- AA 診断後の罹病期間の中央値（6.9 年）は，投与群間で同様であった。現在の AA の罹病期間の中央値は 2.5 年であった。

AA の重症度による治験参加者の割合も投与群間で同様であり，これは AT/AU 患者を約 40%，青少年患者を約 15%組み入れる目標を達成するために計画した層別無作為化と合致していた。

- AA の既往歴は投与群間で同様であった。ベースライン時 SALT スコア 100%を指標に，計 330 例（46.0%）の治験参加者を AT/AU に分類した。AT/AU により治験参加者を層別無作為化したため，AT/AU を罹患する治験参加者（AT/AU 治験参加者）および AT/AU を罹患しない治験参加者（非 AT/AU 治験参加者）の割合は投与群間で同様であった。

- ベースライン時の SALT スコアの平均値［標準偏差（standard deviation：SD）］は投与群間で同様であり，88.3（16.87）～93.0（11.50）であった。

23.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

プラセボ対照期間を通して同一用量（50 mg，30 mg，10 mg）の投与を受けた治験参加者では，第4，8および12週時の平均血漿中リトレシチニブ濃度は同程度であった。投与群間の血漿中濃度の差は用量の差に比例していた。200 mgの導入量を4週間投与された治験参加者では，第4週時の平均血漿中濃度がより高値となった。第8週時および第12週時の平均血漿中濃度は，最初の4週間の導入期の有無にかかわらず，50 mg投与群間（200/50 mg群および50 mg群）または30 mg投与群間（200/30 mg群および30 mg群）で同程度であった。

23.2.3. 有効性の結果

リトレシチニブ 200/50 mg 群，200/30 mg 群，50 mg 群および 30 mg 群では，プラセボ群と比較して，第 24 週時の SALT≤ 20（または該当する場合は SALT≤ 10）達成割合が有意に高く，優れた毛髪再生効果が認められた。

主要評価項目および重要な副次評価項目

本治験では，全体の有意水準（α）0.05 で検証した。この有意水準は有効性を示すには十分と考えられたが，本治験の結果を承認申請に用いるにあたり，規制当局ごとに異なる有意水準を用いて評価した（EMA および VHP 諸国の管轄当局は α=0.01，FDA および PMDA は α=0.00125）。

したがって，有効性の主要な結果は，試験全体，FDA/PMDA，EMA および VHP 諸国の管轄当局ごとに計画された解析を実施し要約した。主要評価項目および重要な副次評価項目の主な有効性の結果は以下のとおりであった：

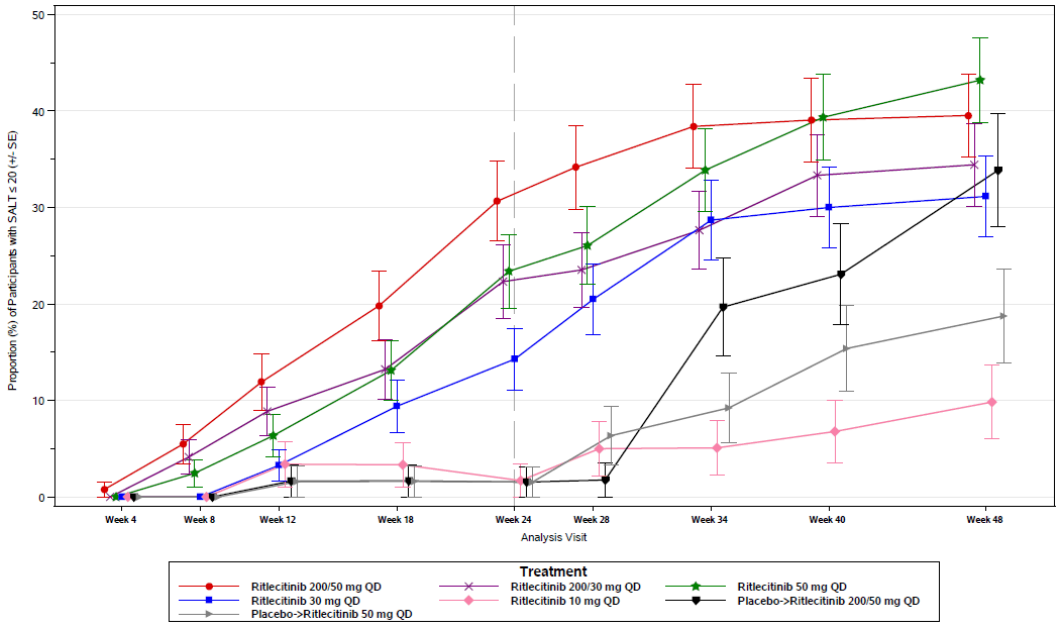
- 試験全体では，リトレシチニブ200/50 mg群，200/30 mg群，50 mg群および30 mg群が，全体の有意水準α = 0.05で，主要評価項目（第24週時のSALT≤20達成割合）および重要な副次評価項目（第24週時のSALT≤10達成割合）においてプラセボ群と比較して統計的に有意な改善を示した。
- FDA/PMDAに対しては，リトレシチニブ200/50 mg群，200/30 mg群，50 mg群および30 mg群が，全体の有意水準α = 0.00125で，主要評価項目（第24週時のSALT≤20達成割合）においてプラセボ群と比較して統計的に有意な改善を示した。
- EMAおよびVHP諸国の管轄当局に対しては，リトレシチニブ200/50 mg群，200/30 mg群，50 mg群および30 mg群が，全体の有意水準α = 0.01で，主要評価項目（第24週時のSALT≤10達成割合）および重要な副次評価項目（第24週時のPGI-C改善達成割合）においてプラセボ群と比較して統計的に有意な改善を示した。

リトレシチニブ 10 mg 群は，曝露-反応を推定するために本治験に含めたことから，10 mg 群とプラセボ群の比較は全体的な有効性の評価には含めなかった。10 mg 群とプラセボ群との比較統計量は，完全を期すために有効性の表に示したが，全体の解析計画には含まれていなかった。

第 24 週時の SALT≤20 達成割合

試験全体および FDA/PMDA に対する主要評価項目として解析した結果，第 24 週時の SALT≤20 達成割合は，リトレシチニブ 200/50 mg 群で 30.65%，200/30 mg 群で 22.31%，50 mg 群で 23.39%，30 mg 群で 14.29%であり，プラセボ群（1.54%）と比較して有意な差が認められた（Figure 23-4）。

Figure 23-4. Response Based on Salt Score ≤20 up to Week 48 (FAS), Protocol B7981015

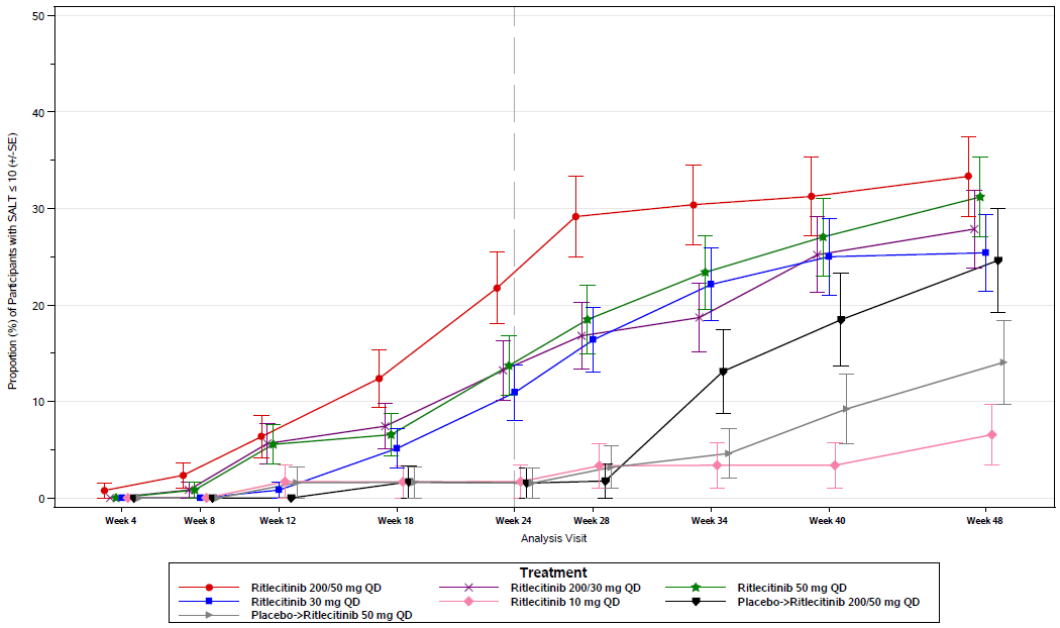


Cases with missing data at that timepoint due to COVID-related reasons are excluded.
Cases with missing data at that timepoint due to reasons unrelated to COVID-19 are considered as non-response.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13JUL2021 (13:56) Source Data: adas Table Generation: 28JUL2021 (22:42)
(Database snapshot date : 12JUL2021) Output File: ./nda1_cdisc/B7981015/adas_f502c

第 24 週時の SALT≤10 達成割合

EMA および VHP 諸国の管轄当局に対する主要評価項目として解析した結果，第 24 週時の SALT≤10 達成割合は，リトレシチニブ 200/50 mg 群で 21.29%，200/30 mg 群で 12.87%，50 mg 群で 13.42%，30 mg 群で 10.62%であり，プラセボ群（1.54%）と比較して有意な差が認められた（Figure 23-5）。本評価項目を試験全体の重要な副次評価項目として解析した場合でも，同様の結果が得られた。

Figure 23-5. Response Based on SALT Score ≤10 up to Week 48 (FAS), Protocol B7981015

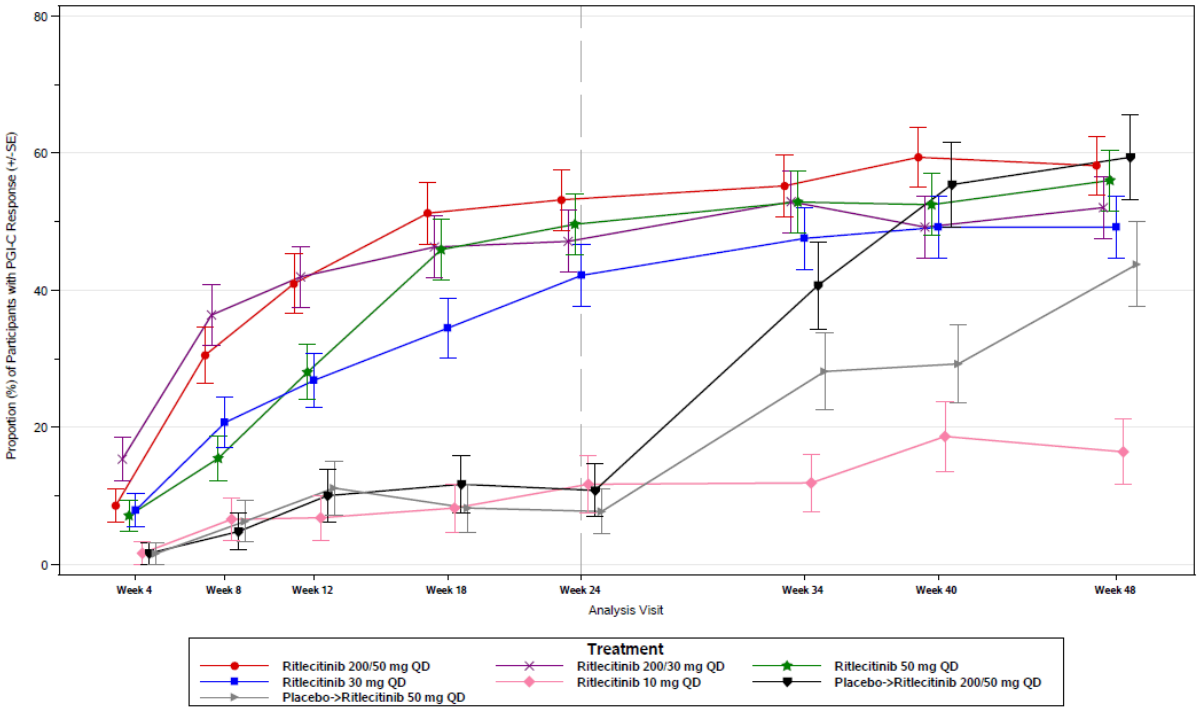


Cases with missing data at that timepoint due to COVID-related reasons are excluded.
Cases with missing data at that timepoint due to reasons unrelated to COVID-19 are considered as non-response.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13JUL2021 (13:56) Source Data: adas Table Generation: 28JUL2021 (22:42)
(Database snapshot date : 12JUL2021) Output File: ./nda1_cdisc/B7981015/adas_10_f502c

第 24 週時の PGI-C 改善達成割合

第 24 週時の PGI-C 改善達成割合は，リトレシチニブ 200/50 mg 群で 52.19%，200/30 mg 群で 45.40%，50 mg 群で 49.17%，30 mg 群で 41.95%であり，プラセボ群（9.23%）と比較して有意に高かった（Figure 23-6）。第 24 週時の PGI-C 改善達成割合は，EMA および VHP 諸国の管轄当局に対して重要な副次評価項目であった。

Figure 23-6. PGI-C Response up to Week 48 (FAS), Protocol B7981015



PGI-C response is defined as "moderately improved" or "greatly improved".
Cases with missing data at that timepoint due to COVID-related reasons are excluded.
Cases with missing data at that timepoint due to reasons unrelated to COVID-19 are considered as non-response.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13JUL2021 (12:49) Source Data: adpi Table Generation: 06DEC2021 (08:57)
(Database snapshot date : 12JUL2021) Output File: ./nda1_cdisc/B7981015/adpi_res_f102c

主要評価項目および重要な副次評価項目の部分集団解析

いずれの用量でも，第 24 週時の SALT≤20 達成割合，SALT≤10 達成割合，および PGI-C 改善達成割合におけるリトレシチニブ各群とプラセボ群の差は，ほとんどの部分集団でおおむね同様であった。

- 年齢による部分集団では，第 24 週時の SALT≤20 達成割合，SALT≤10 達成割合，および PGI-C 改善達成割合におけるリトレシチニブ各群とプラセボ群の差は，青少年および成人治験参加者の間で同様であった。

- ベースライン時の AA 重症度による部分集団：

  - 第 24 週時の SALT≤20 達成割合におけるリトレシチニブ群とプラセボ群の差は，非 AT/AU 治験参加者と比較して AT/AU 治験参加者で小さかった。非 AT/AU 治験参加者および AT/AU 治験参加者ともに，リトレシチニブ 200/50 mg 群，200/30 mg 群，50 mg 群および 30 mg 群では，SALT≤20 達成割合のプラセボ群との差の 95%信頼区間（confidence interval：CI）は 0 を含まず，両部分集団とも名目上の有意水準$\alpha = 0.05$ でリトレシチニブの治療効果が認められた。

- 第 24 週時の SALT≤10 達成割合におけるリトレシチニブ群とプラセボ群の差は，非 AT/AU 治験参加者と比較して AT/AU 治験参加者で小さかった。非 AT/AU 治験参加者では，リトレシチニブ 200/50 mg 群，200/30 mg 群，50 mg 群および 30 mg 群とプラセボ群の差の 95% CI は 0 を含まなかった。AT/AU 治験参加者では，リトレシチニブ 200/50 mg 群および 200/30 mg 群とプラセボ群の差の 95% CI は 0 を含まなかった。

- 第 24 週時の PGI-C 改善達成割合におけるリトレシチニブ群とプラセボ群の差は，AT/AU 治験参加者および非 AT/AU 治験参加者で同様であった。

副次評価項目

頭部の毛髪再生に対するリトレシチニブの曝露-反応

本解析の結果，第 24 週時の SALT≤20 達成割合と用量は正の関係を示しており，導入量の有意な効果が認められた。本解析で推定されたリトレシチニブの治療効果は，第 24 週時の SALT≤20 達成割合の主解析で推定された治療効果と同様であった。

本解析結果により，第 24 週時の SALT≤10 達成割合と用量に正の関係があることも示された。本解析で推定されたリトレシチニブの治療効果は，第 24 週時の SALT≤10 達成割合の主解析で推定された治療効果と同様であった。

第 48 週時までの SALT≤20/SALT≤10/SALT75/EBA/ELA/PGI-C 改善の達成割合

- SALT≤20/SALT≤10/SALT75/EBA[a]/ELA/PGI-C 改善の達成割合は，リトレシチニブ 200/50 mg 群，200/30 mg 群，50 mg 群および 30 mg 群で第 4 週時から第 24 週時に増加した。これらの増加は 10 mg 群およびプラセボ群と比較して大きかった。これらの指標の達成割合は第 24 週時以降も増加し続けた。

- 第 24 週時の SALT≤20/SALT≤10/SALT75/EBA 改善の達成割合は，200 mg の導入量を 4 週間投与された治験参加者で，単一用量を 24 週間投与された治験参加者と比較して高かった。

- 第 48 週時までに，SALT≤20/SALT≤10/ EBA/ELA/PGI-C 改善の達成割合は，200 mg の導入量を 4 週間投与された治験参加者と単一用量で 48 週間投与された治験参加者間で同程度となった。

第 48 週時までの AAPPO スコア

第 24 週時まで，AAPPO の項目 1～4（頭部，眉毛，睫毛および体毛の脱毛）で改善（0「脱毛なし」または 1「少しの脱毛」）を報告した治験参加者の割合は，リトレシチニブ 200/50 mg 群，200/30 mg 群，50 mg 群および 30 mg 群で増加した。これらの増加は 10 mg 群およびプラセボ群と比較して大きかった。最初の 24 週間にプラセボを投与された治験参加者では，リトレシチニ

[a] EBA および ELA 反応は，ベースライン時に EBA/ELA が正常でない治験参加者を対象に評価した。

ブ投与に移行後（pbo-200/50 mg 群および pbo-50 mg 群）の第 24 週時から第 48 週時の間に，AAPPO の項目 1～4 で改善を報告する治験参加者の割合が増加した。

ベースライン時の AAPPO の感情面の症状および活動制限の平均スコアは，感情面の症状が「まったくなかった」，「めったになかった」または「ときどきあった」，および活動制限が「まったくなかった」または「少しあった」に該当するものであった。スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）から，第 24 週時までに感情面の症状スコアは，プラセボ群を含むすべての投与群で中程度に改善した。リトレシチニブ各群とプラセボ群の間に明らかな差は認められなかった。リトレシチニブ 200/50 mg 群，200/30 mg 群，50 mg 群および 30 mg 群では，感情面の症状スコアの改善が第 48 週時まで維持された。

探索的評価項目

第 48 週時までの SALT50/SALT スコアの絶対値/PGI-C の改善

- SALT50 を達成した治験参加者の割合は，リトレシチニブ 200/50 mg 群，200/30 mg 群，50 mg 群および 30 mg 群で第 4 週時から第 24 週時まで一貫して増加し，その割合は 10 mg 群またはプラセボ群と比較して大きかった。
- SALT スコアの絶対値は，リトレシチニブ 200/50 mg 群，200/30 mg 群，50 mg 群および 30 mg 群で，10 mg 群およびプラセボ群と比較して，第 4 週時から第 24 週時まで一貫して低下（改善）した。
- PGI-C の改善を報告した治験参加者の割合は，リトレシチニブ 200/50 mg 群，200/30 mg 群，50 mg 群および 30 mg 群で第 4 週時から第 24 週時まで一貫して増加し，その割合は 10 mg 群またはプラセボ群と比較して大きかった。
- これらの探索的評価項目における改善は，第 24 週時以降もリトレシチニブ 200/50 mg 群，200/30 mg 群，50 mg 群および 30 mg 群で認められた。

AA の影響を受けた爪の数 - ベースラインからの変化量

AA の影響を受けた爪の数の平均値は，第 24 週時にプラセボ群を含むすべての投与群で減少し，用量依存性は認められなかった。AA の影響を受けた爪の数の減少は第 48 週時まで継続した。

CGI-AA

ベースライン時のスコアが 2 以上の治験参加者のうち，CGI-AA が改善した治験参加者の割合は，リトレシチニブ群で経時的に増加した。リトレシチニブ 200/50 mg 群，200/30 mg 群，50 mg 群および 30 mg 群では，10 mg 群およびプラセボ群と比較して改善が大きかった。CGI-AA が改善した治験参加者の割合は，すべての投与群で第 48 週時まで増加した。

患者報告アウトカム

- **P-Sat**：第 24 週時までに P-Sat の 3 項目（再生した毛髪の量，全般的な毛髪の再生，新しい毛髪の再生の質）すべてで改善を示した治験参加者の割合は，プラセボ群と比較してすべてのリトレシチニブ群で高かった。第 24 週時から第 48 週時まで改善が維持されたが，プラセ

ボ対照期のリトレシチニブ投与例では，第 24 週以降の継続投与による改善はわずかであった。リトレシチニブ投与例では，第 4 週時の早期から改善が認められた。P-Sat の各項目の最大の改善は，第 4 週時から第 8 週時に認められた。

- **EQ-5D-5L/EQ-VAS/EQ-5D-5Y**：第 4 週時から第 24 週時まで，各評価尺度のスコアのベースラインからの平均変化量から，成人および青少年を対象とした EQ-VAS（視覚的アナログ尺度）および成人を対象とした EQ-5D-5L インデックススコアはベースラインから変化が認められなかった。

- **AARU**：医療従事者（Health Care Professional：HCP）を訪問した治験参加者の割合は，ベースライン時および第 48 週時まで投与群間で同程度であった。

- **WPAI:AA**：ベースライン時の労働損失率，労働障害率，全般労働障害率および日常活動性障害率の WPAI:AA スコアの平均値は投与群間で類似していた。

- **HADS**：

  - 抑うつおよび不安の下位尺度スコアの平均値は，いずれの投与群でもベースライン時および第 24 週時に正常（すなわち抑うつおよび不安なし）であった。全体的に，下位尺度スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，第 24 週時まではすべてのリトレシチニブ群およびプラセボ群の間で同程度であり，第 48 週時まではリトレシチニブ群間で同程度であった。

  - ベースライン時に抑うつおよび不安を示す下位尺度スコアを有し，その後抑うつおよび不安の改善を示した治験参加者の割合は，第 48 週時までリトレシチニブ群間で同程度であった。ベースライン時に抑うつおよび不安を示す下位尺度スコアを示した治験参加者はわずかであった。

- **SF36v2**：ベースライン値で補正した全 8 領域の平均スコア，身体的側面の QOL サマリースコア（physical component summary：PCS）および精神的側面の QOL サマリースコア（mental component summary：MCS）は投与群間で同様であり，米国民の標準（平均値 = 50, SD = 10）に近似していた。第 4 週時から第 24 週時までの補正後平均スコアは投与群間で同程度であった；第 24 週時から第 48 週時まで全投与群で同様の傾向が認められた。

23.2.4. 安全性の結果

23.2.4.1. 有害事象[a]

第 24 週時および第 48 週時までの有害事象の要約を，投与群別にそれぞれ Table 23-4 および Table 23-5 に示した。

[a] 総括報告書 12.2.1 項より補足

治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現割合は，第 24 週時（プラセボ対照期間）および第 48 週時（投与期全体）まで投与群間で同程度であった。

- 第 24 週時まで：リトレシチニブ群では 69.4%（10 mg 群）～75.4%（50 mg 群）であり，プラセボ群では 71.0%であった（Table 23-4）。
- 第 48 週時まで：投与群全体で 75.8%（10 mg 群）～86.4%（pbo-50 mg 群）の範囲であった（Table 23-5）。

第 48 週時までの投与期全体を通して有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象，治験または投与の中止および投与の一時中止の発現割合に，投与群間で用量依存性は認められなかった。

- リトレシチニブ群の有害事象発現例数に，用量依存的な増加は認められなかった。
- 重篤な有害事象は 14 例に認められ，概して投与群間で同様であった。
- 重度の有害事象は 27 例に認められ，概して投与群間で同様であった［誤報告された 1 件の頭痛（重度，治験薬と関連あり）を除く］。
- 有害事象による治験または投与の中止は 22 例に認められた。
    - 最も多く報告された治験または投与中止に至った有害事象は，蕁麻疹，妊娠または頭痛であった。
- 有害事象による治験薬投与の一時中止は 95 例に認められ，概して投与群間で同様であった。
- 死亡例は認められなかった。

この他，5 例に認められた 7 件の有害事象はデータベース固定前にデータベースに入力されず，要約表に含まれなかった（200/50 mg 群および 50 mg 群に各 1 件，30 mg 群に 3 件，10 mg 群に 2 件）。これらの有害事象はいずれも軽度であり，重篤な有害事象，治験薬と関連のある有害事象，および治験薬投与の変更または治験中止に至った有害事象ではなかった[a]。

[a] 総括報告書正誤表より補足

Table 23-4. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

Number (%) of Participants	Ritlecitinib 200/50 mg QD n (%)	Ritlecitinib 200/30 mg QD n (%)	Ritlecitinib 50 mg QD n (%)	Ritlecitinib 30 mg QD n (%)	Ritlecitinib 10 mg QD n (%)	Placebo n (%)
Participants evaluable for adverse events	131	129	130	132	62	131
Number of adverse events	268	234	243	280	113	223
Participants with adverse events	96 (73.3)	91 (70.5)	98 (75.4)	96 (72.7)	43 (69.4)	93 (71.0)
Participants with serious adverse events	4 (3.1)	0	0	1 (0.8)	2 (3.2)	3 (2.3)
Participants with severe adverse events	4 (3.1)	5 (3.9)	2 (1.5)	5 (3.8)	2 (3.2)	3 (2.3)
Participants permanently discontinued from study due to adverse events[a]	4 (3.1)	0	2 (1.5)	4 (3.0)	2 (3.2)	2 (1.5)
Participants with temporary drug discontinuation due to adverse events	12 (9.2)	9 (7.0)	13 (10.0)	9 (6.8)	5 (8.1)	7 (5.3)

Source: 総括報告書本文 Table 20
Includes all data collected since the first dose of study drug through Week 24.
Except for the Number of Adverse Events participants are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
a. Participants who have an AE record that indicates that the participant was discontinued from the study or study drug.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13JUL2021 (13:21) Source Data: adae Table Generation: 09AUG2021 (13:42) (Database snapshot date : 12JUL2021) Output File: ./nda1_cdisc/B7981015/adae_s010
Table 14.3.1.2.1.1 Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

Table 23-5. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

Number (%) of Participants	Ritlecitinib 200/50 mg QD n (%)	Ritlecitinib 200/30 mg QD n (%)	Ritlecitinib 50 mg QD n (%)	Ritlecitinib 30 mg QD n (%)	Ritlecitinib 10 mg QD n (%)	Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD n (%)	Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD n (%)
Participants evaluable for adverse events	131	129	130	132	62	65	66
Number of adverse events	410	345	363	409	161	180	192
Participants with adverse events	108 (82.4)	105 (81.4)	110 (84.6)	106 (80.3)	47 (75.8)	54 (83.1)	57 (86.4)
Participants with serious adverse events	4 (3.1)	2 (1.6)	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (3.2)	0	3 (4.5)
Participants with severe adverse events	5 (3.8)	8 (6.2)	2 (1.5)	7 (5.3)	2 (3.2)	2 (3.1)	2 (3.0)
Participants permanently discontinued from study due to adverse events[a]	4 (3.1)	2 (1.6)	4 (3.1)	6 (4.5)	2 (3.2)	0	4 (6.1)
Participants with temporary drug discontinuation due to adverse events	17 (13.0)	16 (12.4)	20 (15.4)	16 (12.1)	5 (8.1)	13 (20.0)	8 (12.1)

Included data up to Week 48 and follow-up period (if applicable).
Except for the Number of Adverse Events, participants are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
a. Participants who have an AE record that indicates that the participant was discontinued from the study or study drug.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13JUL2021 (13:21) Source Data: adae Table Generation: 09AUG2021 (17:54) (Database snapshot date : 12JUL2021) Output File: ./nda1_cdisc/B7981015/adae_s010c
Table 14.3.1.2.3.1 Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

第 24 週時および第 48 週時までに，いずれかの投与群で 5%以上に認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象を，それぞれ Table 23-6 および Table 23-7 に示した。

- プラセボ対照期および継続投与期に，いずれかの投与群で最も多く報告された有害事象（基本語）は，上咽頭炎，頭痛および上気道感染であった。

- 上咽頭炎，浮動性めまいおよび尿路感染の発現割合は，リトレシチニブ群でより高かった。200/50 mg 群および 200/30 mg 群では毛包炎，上気道感染および蕁麻疹の発現割合も高かった。

- 大部分の有害事象は軽度から中等度であった。

- 第 24 週時までに，重度の有害事象はリトレシチニブ群全体で 20 件認められた［誤報告されたリトレシチニブ 30 mg 群の頭痛 1 件（重度，治験薬と関連あり）を除く］。重度の有害事象の発現割合はすべての投与群で低かった［範囲：50 mg 群で 2 例（1.5%）～200/30 mg 群で 5 例（3.9%）］。

- 第 48 週時までに，重度の有害事象はさらに 7 件認められた。全体として，重度の有害事象の発現割合は，50 mg 群の 2 例（1.5%）～200/30 mg 群の 8 例（6.2%）の範囲であった。

- 最も多く報告された重度の有害事象（発現割合 1.6%以上）は，200/30 mg 群で認められたそう痒症 2 例（1.6%），円形脱毛症 2 例（1.6%）および血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例（1.6%），ならびに 10 mg 群で頭位性回転性めまい 1 例（1.6%）および筋肉痛 1 例（1.6%）であった。

Table 23-6. Treatment-Emergent Adverse Events ≥ 5% in Any Treatment Group by Preferred Term (All Causalities) up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by Preferred Term	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131) n (%)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129) n (%)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130) n (%)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132) n (%)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62) n (%)	Placebo (N=131) n (%)
ざ瘡	6 (4.6)	7 (5.4)	8 (6.2)	7 (5.3)	3 (4.8)	6 (4.6)
下痢	8 (6.1)	4 (3.1)	12 (9.2)	6 (4.5)	0	5 (3.8)
浮動性めまい	7 (5.3)	7 (5.4)	3 (2.3)	3 (2.3)	1 (1.6)	1 (0.8)
毛包炎	9 (6.9)	8 (6.2)	4 (3.1)	3 (2.3)	2 (3.2)	3 (2.3)
頭痛	11 (8.4)	10 (7.8)	12 (9.2)	20 (15.2)	11 (17.7)	11 (8.4)
筋肉痛	4 (3.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (3.8)	5 (8.1)	1 (0.8)
上咽頭炎	15 (11.5)	18 (14.0)	13 (10.0)	16 (12.1)	6 (9.7)	8 (6.1)
悪心	8 (6.1)	2 (1.6)	3 (2.3)	10 (7.6)	3 (4.8)	7 (5.3)
上気道感染	16 (12.2)	10 (7.8)	8 (6.2)	11 (8.3)	2 (3.2)	10 (7.6)
尿路感染	7 (5.3)	2 (1.6)	0	5 (3.8)	0	2 (1.5)
蕁麻疹	9 (6.9)	6 (4.7)	6 (4.6)	4 (3.0)	1 (1.6)	3 (2.3)

Source: 総括報告書本文 Table 23
Participants are only counted once per treatment per event.
Includes all data collected since the first dose of study drug through Week 24.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v24.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13JUL2021 (13:21) Source Data: adae Table Generation: 09AUG2021 (18:26) (Database snapshot date : 12JUL2021) Output File: ./nda1_cdisc/B7981015/adae_s041
Table 14.3.1.2.1.2 Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

Table 23-7. Treatment-Emergent Adverse Events ≥ 5% in Any Treatment Group by Preferred Term (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

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

Source: 総括報告書本文 Table 24
Participants are only counted once per treatment per event.
Included data up to Week 48 and follow-up period (if applicable).
MedDRA v24.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v24.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13JUL2021 (13:21) Source Data: adae Table Generation: 09AUG2021 (18:27) (Database snapshot date : 12JUL2021) Output File: ./nda1_cdisc/B7981015/adae_s030b
Table 14.3.1.2.3.2 Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

第 24 週時および第 48 週時までに認められた，治験薬との因果関係を問わない有害事象を，それぞれ Table 23-8 および Table 23-9 に示した。第 24 週時および第 48 週時までに認められた，治験薬と関連のある有害事象を，それぞれ Table 23-10 および Table 23-11 に示した。

23.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

23.2.4.3. 重篤な有害事象

本治験で認められた重篤な有害事象は，概して投与群間で同様であった。

- 第 48 週時までに，14 例に 16 件の重篤な有害事象が認められ，このうち 10 例に認められた 11 件の有害事象がプラセボ対照期（第 24 週時まで）に発現した。

- 200 mg の導入量を投与された治験参加者では，200 mg 投与の最初の 4 週間に重篤な有害事象は認められなかった。

3 例に認められた敗血症および蓄膿，乳癌ならびに湿疹を除き，すべての重篤な有害事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。転換性障害（回復したが後遺症あり），乳癌（軽快）および乳腺浸潤性小葉癌（未回復）を除き，すべての重篤な有害事象が回復した。

23.2.4.4. 有害事象による投与中止[a]

第 48 週時までに，22 例が有害事象により治験または投与を中止した。第 48 週時までの有害事象による治験または投与中止に用量依存的な傾向は認められなかった。

- 3 例に重度の有害事象［敗血症およびウイルス肺炎（投与中止），乳腺浸潤性小葉癌（投与中止，治験中止）ならびに妊娠（投与中止，治験中止）］が認められた。このうち 2 件が重篤な有害事象［200/50 mg 群：敗血症（回復，治験薬と関連あり）および乳腺浸潤性小葉癌（回復せず，治験薬と関連なし）］であった。

第 24 週時までに（プラセボ対照期の間），14 例が治験または投与を中止した。

第 24 週時および第 48 週時までに最も多く報告された治験または投与中止に至った有害事象は以下であった。いずれも重篤な有害事象ではなかった。

- 蕁麻疹［3 例：200/30 mg 群 1 例（回復せず，治験薬と関連あり），50 mg 群 2 例（回復，治験薬と関連あり）］

- 妊娠［3 例（回復，治験薬と関連なし）：200/50 mg 群，30 mg 群およびプラセボ群で各 1 例］

- 頭痛［2 例：200/50 mg 群（回復，治験薬と関連あり）および 30 mg 群（回復，治験薬と関連なし）で各 1 例

第 48 週時まで，COVID-19 関連の有害事象による治験中止例はいなかった。

[a] 総括報告書 12.2.3.1 項より補足

23.2.4.5. 有害事象による投与の一時中止[a]

第 24 週時までに有害事象により治験薬の投与を一時中止した治験参加者の割合は投与群間で同様であり，用量依存性は認められなかった［範囲：5.3%（プラセボ群）～10.0%（50 mg 群）］。

- 治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の判断）により投与を一時中止した治験参加者の割合は 0.8%（プラセボ群）～3.2%（10 mg 群）であった。

第 48 週時までに有害事象により治験薬の投与を一時中止した治験参加者の割合は投与群間で同様であり，用量依存性は認められなかった［範囲：8.1%（10 mg 群）～20.0%（pbo-200/50 mg 群）］。

- 治験薬と関連のある有害事象（治験責任医師の判断）により投与を一時中止した治験参加者の割合は 2.3%（30 mg 群）～6.2%（50 mg 群，pbo-200/50 mg 群）であった。

重篤な有害事象により投与を一時中止した治験参加者は 3 例認められた［200/50 mg 群 1 例（虫垂炎），200/30 mg 群 1 例（虫垂炎），30 mg 群 1 例（憩室炎）］。

COVID-19 関連の有害事象により投与を一時中止した治験参加者はほとんど認められなかった。投与 48 週時までに 10 例が投与を一時中止し，このうち 4 例は 24 週時までに一時中止した。COVID-19 関連の有害事象による投与一時中止は投与群間で同様であった（範囲：0～3 例）。

23.2.4.6. 注目すべき安全性事象

重篤な感染症：全体として，4 例（0.6%）に 5 件の重篤な感染症が認められた。このうち，3 例に認められた 4 件［200/50 mg 群：敗血症および蓄膿（いずれも重度）ならびに虫垂炎（中等度），30 mg 群：憩室炎（中等度）］がプラセボ対照期に認められ，1 例に認められた 1 件［200/30 mg 群：虫垂炎（重度）］が継続投与期に認められた。これらの重篤な有害事象は，感染症および寄生虫症（器官別大分類）であった。いずれも回復し，2 件（1 例に認められた敗血症および蓄膿）が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

日和見感染：第 48 週時までに，日和見感染と判定された有害事象および結核は認められなかった。

帯状疱疹：第 48 週時までに，8 例（1.1%）に帯状疱疹が認められた［帯状疱疹（基本語）7 件，水痘帯状疱疹ウイルス感染（基本語）1 件］。このうち 4 件が第 24 週時までに発現した。これらはすべてリトレシチニブ群で発現した（200/50 mg 群：1 例，200/30 mg 群：2 例，50 mg 群：5 例）。帯状疱疹が認められた治験参加者は 28 歳から 65 歳であり，ほとんど（8 例中 6 例）が女性であった。いずれも播種性および多皮膚分節性ではなく，軽度から中等度であり，いずれの治験参加者も回復し，帯状疱疹のために治験を中止した治験参加者はなかった。帯状疱疹はいずれも重篤ではなかった。

[a] 総括報告書 12.2.3.2 項より補足

単純ヘルペス：第 48 週時までに，21 例（2.9%）に単純ヘルペス［単純ヘルペス（基本語）18 件，単純ヘルペス再燃（基本語）1 件，ヘルペスウイルス感染（基本語）1 件，口腔ヘルペス（基本語）2 件］が認められた。このうち 14 件が第 24 週時までに発現した。第 48 週時までに，単純ヘルペスはすべての投与群［範囲：0.8%（200/50 mg 群）～4.5%（30 mg 群および pbo-50 mg 群）］で認められ，用量依存性がなかった。なお，プラセボ群では 3 件発現した。

心血管関連事象および血栓塞栓関連事象：第 48 週時までに，主要な心血管関連事象は認められなかった。

- 肺塞栓症が 1 件認められ，外部の心血管判定委員会により心血管関連事象および血栓塞栓関連事象の基準を満たすと判定された。本事象により治験参加者（50 mg 群）は治験薬の投与および治験を中止した。本事象の転帰は回復であった。

神経関連事象および聴覚関連事象：第 48 週時までに，36 例に認められた有害事象が，外部の神経安全性事象判定委員会により，神経安全性事象の基準を満たすことが確認された。このうち 30 例の有害事象は神経関連事象であり，6 例ではこれらの有害事象は聴覚関連事象の感音性難聴の基準を満たすことが確認された。

- 神経関連事象の発現は投与群間で分散していた。30 例中 25 例では第 24 週時までに発現した。

- 聴覚関連事象の感音性難聴の発現は，10 mg 群を除くリトレシチニブ群（200/50 mg 群および 30 mg 群で各 2 例，200/30 mg 群および 50 mg 群で各 1 例）および最初の 24 週間でプラセボ投与に無作為化された群で同程度であった。外部の神経安全性事象判定委員会により，聴覚関連事象の感音性難聴の基準を満たすと判定された有害事象は，いずれも治験参加者からの自発的報告ではなく，治験実施計画書に規定した聴覚検査の結果を踏まえて報告された事象であった。中枢性聴覚障害の基準を満たす有害事象は認められなかった。

悪性腫瘍：第 48 週時までに，2 例にそれぞれ 1 件の悪性腫瘍が認められた。プラセボ対照期に治験薬と関連のない重篤な乳腺浸潤性小葉癌（200/50 mg 群），継続投与期に治験薬と関連のある重篤な乳癌（50 mg 群）が認められた。これらの悪性腫瘍はいずれも重度であり，乳癌の判定基準を満たした。

- 第 48 週時までに，扁平上皮癌または基底細胞癌の有害事象は認められず，非黒色腫皮膚癌と判定された有害事象も認められなかった。

皮膚関連事象：皮膚関連事象の発現は，リトレシチニブ群とプラセボ群で概して同様であった。

第 48 週時までに，229 例（32.0%）に皮膚関連事象が認められた［範囲：27.4%（10 mg 群）～37.2%（200/30 mg 群）］。

- 投与群全体で最も多く報告された（5%以上）皮膚関連事象は，ざ瘡（7.8%），毛包炎（6.6%），および蕁麻疹（5.5%）であった。

- 発疹は，他の投与群（0.0%～3.8%）と比較して 50 mg 群（5.4%）でより多く認められた。

- 毛包炎，蕁麻疹およびそう痒症は，200/50 mg 群（毛包炎 8.4%，蕁麻疹 6.9%，そう痒症 3.1%）および 200/30 mg 群（毛包炎 8.5%，蕁麻疹 7.0%，そう痒症 5.4%）で，プラセボ群を含む他のリトレシチニブ群と比較してより多く認められた。

- 高位語のざ瘡（基本語のざ瘡，嚢胞性ざ瘡およびざ瘡様皮膚炎を含む）が認められた治験参加者の割合は，投与群間で 6.1%（200/50 mg 群）～13.6%（pbo-50 mg 群）の範囲であった。

- 重篤な皮膚関連事象が 1 件認められた：10 mg 群の 1 例が，第 147 日に重篤な湿疹を発現した。本治験参加者は，腕と脚にアトピー性皮膚炎の合併症があった。本事象は，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。治験参加者は投与および治験を中止した。転帰は回復であった。

- 第 48 週時までに，41 例（プラセボ群の 3 例を含む）に軽度から中等度の蕁麻疹が認められた。

    - 25 例が治療を受けた。

    - 3 例（200/30 mg 群の 1 例および 50 mg 群の 2 例）が，蕁麻疹のために治験または投与を中止した。

妊娠中の曝露：第 48 週時までに妊娠中の曝露が 4 例に認められた。いずれも治験薬と関連なしと判断された。3 例（200/50 mg 群，30 mg 群，プラセボ群）は投与を中止し，治験を中止した。1 例は，治験実施施設が妊娠を認識するまでに治験薬投与を完了していた。これらの妊娠の転帰は，2 例（200/50 mg 群およびプラセボ群で各 1 例）で自然流産および 2 例（200/50 mg 群および 30 mg 群で各 1 例）で人工妊娠中絶であった。

COVID-19 関連の有害事象：第 48 週時までに，COVID-19 関連の有害事象が 26 例に認められ，そのうち 13 例は COVID-19 または COVID-19 の疑いであった。COVID-19 関連の有害事象が認められた治験参加者は，1 例［0.8%（200/30 mg 群）および 1.5%（pbo-50 mg 群）］から 7 例［5.4%（50 mg 群）］の範囲であった。これらの事象はいずれも軽度または中等度であり，治験薬と関連なしと判断され，すべての治験参加者が回復した。重篤な事象は認められず，COVID-19 関連の有害事象により治験を中止した治験参加者は認められなかった。

23.2.4.7. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

23.2.4.7.1. 臨床検査値

臨床検査値異常に関連した重篤な有害事象は認められなかった。

血液学的検査：リトレシチニブ投与により血液学的パラメータの変化が認められ，そのうちいくつかは用量依存的であった。

- リトレシチニブ投与開始後，ヘモグロビン値の軽度で一過性の減少が認められたが，第 4 週時から第 48 週時までは安定していた。

- リトレシチニブ投与開始後，血小板数のわずかな減少が早期に認められたが，用量依存性は認められなかった。血小板数は第 48 週時まで早期に認められたわずかな減少を維持した。

- 治験の最初の数週間で，白血球数にベースラインからのわずかな変動性のある変化が認められ，これは 200/30 mg 群でより明らかであった。白血球数は第 48 週時まで安定していた。

- リトレシチニブ投与開始後早期に，好中球にわずかな変動性のある変化が認められたが，第 4 週時から第 48 週時までは安定していた。

- 治験の早期に，リンパ球の絶対数，CD3（T リンパ球）および T リンパ球サブセット（CD4 および CD8）に用量依存的な減少が認められた。初期の減少後，値は部分的に回復し，第 48 週時まで安定していた。

- いずれの投与群でも CD19（B リンパ球）細胞に変化は認められなかった。

- 治験の早期に，第 24 週時までに，CD16/56［ナチュラルキラー（natural killer：NK）細胞］の用量依存的な減少が認められ，これは 4 週間のリトレシチニブ 200 mg の導入量を投与された群（200/50 mg 群および 200/30 mg 群）で最も顕著であった。

23.2.4.7.2. 血液生化学的検査

脂質：リトレシチニブ投与開始後，総コレステロール，高密度リポタンパク質（high-density lipoprotein：HDL）コレステロールおよび低密度リポタンパク質（low-density lipoprotein：LDL）コレステロールのわずかな一過性の増加（プラセボと比較して）が認められ，これらは用量依存的であった。第 24 週時または第 48 週時まで，いずれの投与群でも LDL コレステロールの脂質プロファイルに長期的な変化は認められなかった。

肝機能：全体として，アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST），ビリルビンおよびアルカリホスファターゼに対し，リトレシチニブの臨床的に懸念となる影響は認められなかった。第 48 週時まで,肝酵素増加の発現割合は低く，用量依存性は認められず，Hy's law に該当する事象も認められなかった。

クレアチンキナーゼ：第 48 週時まで，いずれの投与群でも臨床的に意義のあるクレアチンキナーゼの変化は認められず，横紋筋融解症も認められなかった。

23.2.4.7.3. バイタルサイン，心電図および身体的検査

バイタルサイン：第 48 週時まで，いずれの投与群でも収縮期血圧，拡張期血圧および脈拍数に，臨床的に意義のある変化は認められなかった。

心電図：第 48 週時まで，いずれの投与群でも，Fridericia 法の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）に臨床的に意義のある変化は認められず，治験実施計画書に規定された中止基準（QTcF が 500 msec 超）を満たす治験参加者はなかった。

身体的検査：第 48 週時まで，いずれの投与群でも，成人の身長および体重に臨床的に意義のある変化は認められなかった。青少年では，第 48 週時までに身長および体重の変化が認められた

が，治験参加者の年齢から臨床的に意義があるとは判断されなかった。これらの変化は投与群間で一貫していた。

23.3. 結論

有効性：

- SALT≤20，SALT≤10，および PGI-C 改善の達成割合を含む医師評価項目および患者報告評価項目において，リトレシチニブ 200/50 mg 群，200/30 mg 群，50 mg 群および 30 mg 群は，プラセボ群と比較して有意に改善した。
    - 全体的に，リトレシチニブの有効性は，非 AT/AU 治験参加者と比較して AT/AU 治験参加者で低かった。
    - 全体的に，リトレシチニブの有効性は，成人および青少年治験参加者で同様であった。
- 第 24 週時に SALT≤20 および SALT≤10 達成割合を基にした曝露-反応モデルでは，用量と反応は正の関係を示した。導入量の影響は，SALT≤20 達成割合では有意であったが，SALT≤10 達成割合では，p 値は統計的に有意ではなかった。
- リトレシチニブ 200/50 mg 群，200/30 mg 群，50 mg 群および 30 mg 群では頭部の毛髪再生の達成割合が有意に高く，第 24 週の眉毛および睫毛の改善はプラセボ群と比較して数値的に優れていた。
- 継続投与期はプラセボ対照ではなかったが，有効性評価項目の継続的な改善が第 24 週時から第 48 週時の間に認められた。
- 第 24 週時の有効性は，導入量なしの用法と比較して，導入量を伴う用法で高かったが，第 48 週時の有効性はいずれの用法でも同程度であった。

安全性：

- リトレシチニブの最長 48 週間の投与は，安全で忍容性が良好であった。
- 死亡例は認められなかった。
- 重篤な有害事象，重度の有害事象および投与中止に至った有害事象に用量依存的な傾向は認められなかった。
- 重篤な感染症はほとんど認められず，日和見感染は認められなかった。報告された帯状疱疹はいずれも軽度から中等度であり，リトレシチニブ群に認められた。
- 導入量 200 mg を伴う用法では，導入量なしの用法（50 mg 群または 30 mg 群）と比較して，一部の有害事象（毛包炎，蕁麻疹，浮動性めまい，インフルエンザ，上気道感染，そう痒症，尿路感染など）の発現割合が高くなり，一部の血液学的パラメータ（リンパ球およびリンパ球サブセットなど）がより低下した。

- 血液学的パラメータおよび脂質に軽度な変化が認められた。これらの大部分は一過性の変化であり，その一部は用量依存的であった。肝機能検査値およびクレアチンキナーゼ値に臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

23.4. 付録

23.4.1. 第 24 週時までの治験薬との因果関係を問わない有害事象

Table 23-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62)	Placebo (N=131)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With any adverse event	96 (73.3)	91 (70.5)	98 (75.4)	96 (72.7)	43 (69.4)	93 (71.0)
血液およびリンパ系障害	2 (1.5)	7 (5.4)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.6)	3 (2.3)
貧血	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)
内出血発生の増加傾向	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
白血球増加症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (1.5)
リンパ節症	0	2 (1.6)	0	0	0	0
リンパ球減少症	0	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	0
血小板減少症	0	0	0	0	1 (1.6)	0
心臓障害	2 (1.5)	2 (1.6)	3 (2.3)	2 (1.5)	1 (1.6)	3 (2.3)
心房頻脈	0	1 (0.8)	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	0
右脚ブロック	1 (0.8)	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
洞性徐脈	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
洞性頻脈	0	0	0	0	0	1 (0.8)
三尖弁閉鎖不全症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
耳および迷路障害	6 (4.6)	4 (3.1)	2 (1.5)	2 (1.5)	3 (4.8)	6 (4.6)
感音性難聴	0	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
耳不快感	0	0	0	0	1 (1.6)	2 (1.5)
耳痛	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	2 (1.5)
聴力低下	0	0	0	0	0	1 (0.8)
中耳滲出液	0	0	0	0	0	1 (0.8)
耳鳴	3 (2.3)	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (0.8)
回転性めまい	0	1 (0.8)	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0
眼障害	0	3 (2.3)	2 (1.5)	2 (1.5)	2 (3.2)	0
結膜出血	0	1 (0.8)	0	0	0	0
結膜充血	0	0	1 (0.8)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
ドライアイ	0	1 (0.8)	0	0	0	0
眼脂	0	0	0	1 (0.8)	0	0

Table 23-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131) n (%)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129) n (%)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130) n (%)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132) n (%)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62) n (%)	Placebo (N=131) n (%)
眼痛	0	0	0	0	1 (1.6)	0
流涙増加	0	0	0	1 (0.8)	0	0
羞明	0	1 (0.8)	0	0	0	0
網膜剥離	0	0	1 (0.8)	0	0	0
視力障害	0	0	0	0	1 (1.6)	0
胃腸障害	27 (20.6)	20 (15.5)	30 (23.1)	27 (20.5)	10 (16.1)	22 (16.8)
腹部不快感	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
腹部膨満	2 (1.5)	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	1 (0.8)
腹痛	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	2 (1.5)
下腹部痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0
上腹部痛	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (3.1)	2 (1.5)	0	2 (1.5)
口角口唇炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
口唇炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
慢性胃炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
便秘	1 (0.8)	0	0	6 (4.5)	0	1 (0.8)
齲歯	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)	0
下痢	8 (6.1)	4 (3.1)	12 (9.2)	6 (4.5)	0	5 (3.8)
口内乾燥	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
消化不良	3 (2.3)	2 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (0.8)
小腸炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.8)	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	2 (1.5)	0	0	0
食中毒	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)
排便回数増加	0	0	2 (1.5)	0	0	0
胃障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	1 (1.6)	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
歯肉出血	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)	0
歯肉不快感	1 (0.8)	0	0	0	0	0
歯肉腫脹	0	0	0	2 (1.5)	1 (1.6)	0
痔核	0	1 (0.8)	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (1.5)
悪心	8 (6.1)	2 (1.6)	3 (2.3)	10 (7.6)	3 (4.8)	7 (5.3)

Table 23-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131) n (%)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129) n (%)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130) n (%)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132) n (%)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62) n (%)	Placebo (N=131) n (%)
口腔内不快感	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
口腔内痛	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0
ひだ舌	0	0	1 (0.8)	0	0	0
直腸出血	0	0	0	1 (0.8)	0	0
レッチング	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
唾液腺結石	0	1 (0.8)	0	0	0	0
唾液腺痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
口内炎	0	0	2 (1.5)	0	0	0
舌粘膜剥脱	0	0	0	0	0	1 (0.8)
歯の侵食	1 (0.8)	0	0	0	0	0
埋伏歯	0	0	1 (0.8)	0	0	0
歯痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0
嘔吐	4 (3.1)	3 (2.3)	2 (1.5)	3 (2.3)	0	4 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (6.1)	9 (7.0)	11 (8.5)	17 (12.9)	3 (4.8)	10 (7.6)
無力症	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0	0
胸部不快感	0	0	1 (0.8)	0	0	0
胸痛	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0
悪寒	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
医療機器関連合併症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
不快感	0	0	1 (0.8)	0	0	0
顔面浮腫	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
疲労	1 (0.8)	6 (4.7)	4 (3.1)	6 (4.5)	2 (3.2)	3 (2.3)
熱感	1 (0.8)	0	0	0	0	0
宿酔	0	0	0	1 (0.8)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0
倦怠感	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
医療機器による疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.8)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	1 (0.8)
末梢性浮腫	0	0	0	2 (1.5)	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.8)
末梢腫脹	0	0	0	1 (0.8)	0	0
発熱	3 (2.3)	0	4 (3.1)	3 (2.3)	1 (1.6)	0
口渇	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血管穿刺部位内出血	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
血管穿刺部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.8)

Table 23-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131) n (%)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129) n (%)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130) n (%)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132) n (%)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62) n (%)	Placebo (N=131) n (%)
乾燥症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)
肝胆道系障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
肝嚢胞	1 (0.8)	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (1.6)	0
免疫系障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	3 (2.3)
過敏症	0	0	0	0	0	1 (0.8)
複合アレルギー	0	0	0	1 (0.8)	0	0
季節性アレルギー	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (1.5)
感染症および寄生虫症	60 (45.8)	48 (37.2)	43 (33.1)	48 (36.4)	20 (32.3)	38 (29.0)
膿疱性ざ瘡	0	1 (0.8)	0	0	0	0
虫垂炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
細菌性膣症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
細菌尿	0	1 (0.8)	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	2 (1.5)
ウイルス性気管支炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	3 (2.3)	2 (1.5)	0	0
結膜炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
膀胱炎	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
憩室炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
耳感染	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	1 (1.6)	0
蓄膿	1 (0.8)	0	0	0	0	0
眼感染	0	1 (0.8)	0	0	0	0
毛包炎	9 (6.9)	8 (6.2)	4 (3.1)	3 (2.3)	2 (3.2)	3 (2.3)
皮膚真菌感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0
せつ	0	0	1 (0.8)	0	0	0
胃腸炎	1 (0.8)	3 (2.3)	2 (1.5)	0	2 (3.2)	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)	3 (2.3)
単純ヘルペス	0	2 (1.6)	2 (1.5)	3 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.3)
単純ヘルペス再燃	0	0	0	1 (0.8)	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0
帯状疱疹	0	2 (1.6)	2 (1.5)	0	0	0
麦粒腫	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
咬傷感染	0	0	0	0	0	1 (0.8)
インフルエンザ	6 (4.6)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (3.2)	1 (0.8)

Table 23-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131) n (%)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129) n (%)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130) n (%)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132) n (%)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62) n (%)	Placebo (N=131) n (%)
喉頭炎	0	0	0	0	2 (3.2)	1 (0.8)
限局性感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0
上咽頭炎	15 (11.5)	18 (14.0)	13 (10.0)	16 (12.1)	6 (9.7)	8 (6.1)
爪真菌症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0
真菌性外耳炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
急性中耳炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
爪囲炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
歯冠周囲炎	0	0	0	0	0	1 (0.8)
咽頭炎	0	3 (2.3)	0	0	0	1 (0.8)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
術後創感染	0	1 (0.8)	0	0	0	0
歯髄炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
鼻炎	0	0	0	3 (2.3)	0	1 (0.8)
敗血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	1 (0.8)
皮膚カンジダ	0	0	1 (0.8)	0	0	0
皮膚感染	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	0
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	0	0	0	1 (0.8)	0	0
股部白癬	1 (0.8)	0	0	0	0	0
足部白癬	0	0	0	1 (0.8)	0	0
癜風	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)	0
扁桃炎	0	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
歯膿瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	0
歯感染	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
上気道感染	16 (12.2)	10 (7.8)	8 (6.2)	11 (8.3)	2 (3.2)	10 (7.6)
細菌性上気道感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0
尿道炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
尿路感染	7 (5.3)	2 (1.6)	0	5 (3.8)	0	2 (1.5)
腟感染	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
ウイルス感染	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0

Table 23-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131) n (%)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129) n (%)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130) n (%)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132) n (%)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62) n (%)	Placebo (N=131) n (%)
ウイルス性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (0.8)
ウイルス性上気道感染	2 (1.5)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (1.6)	3 (2.3)
外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	6 (4.6)	9 (7.0)	10 (7.7)	8 (6.1)	2 (3.2)	4 (3.1)
動物による引っかき傷	0	0	1 (0.8)	0	0	0
節足動物咬傷	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	1 (0.8)	0	0	0	0
咬刺傷	0	1 (0.8)	0	0	0	0
骨挫傷	0	0	1 (0.8)	0	0	0
脳振盪	0	0	1 (0.8)	0	0	0
挫傷	2 (1.5)	2 (1.6)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
外耳道損傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0
転倒	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	2 (3.2)	1 (0.8)
手骨折	0	0	0	1 (0.8)	0	0
熱射病	0	0	0	1 (0.8)	0	0
関節脱臼	0	0	1 (0.8)	0	0	0
関節損傷	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)
靭帯損傷	0	1 (0.8)	0	0	0	0
靭帯断裂	0	0	0	0	0	1 (0.8)
靭帯捻挫	1 (0.8)	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0	0
四肢損傷	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)
肉離れ	0	1 (0.8)	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (1.6)	0
交通事故	0	0	1 (0.8)	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	1 (0.8)	0	0
サンバーン	0	1 (0.8)	0	0	0	0
歯牙破折	0	0	0	1 (0.8)	0	0
臨床検査	14 (10.7)	12 (9.3)	13 (10.0)	20 (15.2)	5 (8.1)	11 (8.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.5)	1 (1.6)	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (1.6)	0
細菌検査陽性	1 (0.8)	0	0	0	0	0

Table 23-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131) n (%)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129) n (%)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130) n (%)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132) n (%)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62) n (%)	Placebo (N=131) n (%)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (3.1)	3 (2.3)	2 (1.5)	3 (2.3)	2 (3.2)	0
血中ブドウ糖減少	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンM増加	0	0	0	0	0	1 (0.8)
血中鉄減少	0	1 (0.8)	0	0	0	0
血圧上昇	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (1.5)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1 (1.6)	0
血中尿酸増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0
尿中血	0	0	0	1 (0.8)	0	0
体温低下	0	0	0	0	0	1 (0.8)
体温上昇	0	0	0	2 (1.5)	0	0
ＣＤ４リンパ球減少	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
ＣＤ８リンパ球減少	0	0	1 (0.8)	0	0	0
心電図異常Ｐ波	0	0	0	0	0	1 (0.8)
心電図異常Ｔ波	0	0	1 (0.8)	0	0	0
心電図異常	1 (0.8)	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0
高比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	1 (0.8)
脂質増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	1 (0.8)	0	0	0	0	0
リンパ球数異常	1 (0.8)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	2 (1.5)	2 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
単球数減少	0	0	0	1 (0.8)	0	0
単球数増加	2 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)
ナチュラルキラー細胞数減少	3 (2.3)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
好中球数減少	0	0	0	1 (0.8)	0	0
好中球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (0.8)	0	0
赤血球数減少	0	0	2 (1.5)	0	0	0
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗体検査陽性	1 (0.8)	0	0	0	0	0
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	0	4 (3.1)	4 (3.0)	0	1 (0.8)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0
尿潜血陽性	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)

Table 23-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131) n (%)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129) n (%)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130) n (%)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132) n (%)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62) n (%)	Placebo (N=131) n (%)
尿検査異常	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0
体重増加	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0
白血球数減少	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)
代謝および栄養障害	3 (2.3)	4 (3.1)	2 (1.5)	4 (3.0)	2 (3.2)	5 (3.8)
食欲減退	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
脱水	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
糖尿病	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
脂質異常症	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)	0
高コレステロール血症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
高血糖	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
高カリウム血症	0	0	1 (0.8)	0	0	0
高脂血症	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (0.8)
高尿酸血症	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)
低ナトリウム血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
食欲亢進	0	1 (0.8)	0	0	0	0
肥満	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	1 (0.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	15 (11.5)	10 (7.8)	7 (5.4)	16 (12.1)	8 (12.9)	13 (9.9)
関節痛	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (2.3)	2 (3.2)	5 (3.8)
背部痛	2 (1.5)	2 (1.6)	2 (1.5)	2 (1.5)	2 (3.2)	0
骨痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
線維筋痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
足変形	0	0	0	0	0	1 (0.8)
椎間板変性症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
関節腫脹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
筋痙縮	4 (3.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
筋力低下	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
筋骨格痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	1 (0.8)	0	0
筋肉痛	4 (3.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (3.8)	5 (8.1)	1 (0.8)
頚部腫瘤	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)
頚部痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
変形性関節症	0	0	1 (0.8)	0	0	0
四肢痛	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)
顎痛	3 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.8)

Table 23-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131) n (%)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129) n (%)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130) n (%)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132) n (%)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62) n (%)	Placebo (N=131) n (%)
足底筋膜炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
シェーグレン症候群	0	0	0	0	0	1 (0.8)
斜頸	0	0	0	1 (0.8)	0	0
弾発指	0	0	0	1 (0.8)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (1.6)	1 (0.8)
皮膚血管腫	0	1 (0.8)	0	0	0	0
乳腺浸潤性小葉癌	1 (0.8)	0	0	0	0	0
化膿性肉芽腫	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)
子宮平滑筋腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0
神経系障害	23 (17.6)	19 (14.7)	20 (15.4)	26 (19.7)	12 (19.4)	15 (11.5)
味覚消失	0	0	0	1 (0.8)	0	0
無嗅覚	0	0	0	1 (0.8)	0	0
浮動性めまい	7 (5.3)	7 (5.4)	3 (2.3)	3 (2.3)	1 (1.6)	1 (0.8)
異常感覚	0	0	1 (0.8)	0	0	0
味覚不全	1 (0.8)	0	0	0	0	0
労作性頭痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
頭痛	11 (8.4)	10 (7.8)	12 (9.2)	20 (15.2)	11 (17.7)	11 (8.4)
感覚鈍麻	0	2 (1.6)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0
嗜眠	0	0	0	1 (0.8)	0	0
片頭痛	4 (3.1)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0
錯感覚	1 (0.8)	2 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	2 (1.5)
傾眠	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
失神	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)
味覚障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
自然流産	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
妊娠	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
精神障害	5 (3.8)	2 (1.6)	2 (1.5)	4 (3.0)	2 (3.2)	10 (7.6)
異常な夢	0	0	0	1 (0.8)	0	0
不安	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	1 (0.8)
転換性障害	0	0	0	0	0	1 (0.8)

Table 23-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131) n (%)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129) n (%)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130) n (%)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132) n (%)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62) n (%)	Placebo (N=131) n (%)
抑うつ気分	0	0	0	0	0	1 (0.8)
うつ病	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)
初期不眠症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
不眠症	3 (2.3)	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)	4 (3.1)
気分動揺	0	0	0	1 (0.8)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	1 (0.8)
自殺行為	0	0	0	0	1 (1.6)	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	1 (0.8)
チック	0	0	1 (0.8)	0	0	0
腎および尿路障害	2 (1.5)	2 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (1.6)	0
排尿困難	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	0
血尿	0	1 (0.8)	0	0	0	0
腎結石症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
頻尿	0	0	0	0	1 (1.6)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	5 (3.9)	5 (3.8)	3 (2.3)	2 (3.2)	5 (3.8)
異常子宮出血	0	1 (0.8)	0	0	0	0
無月経	0	0	0	0	0	1 (0.8)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
乳房痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
子宮頚部上皮異形成	1 (0.8)	0	0	0	0	0
月経困難症	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
勃起不全	0	1 (0.8)	0	0	0	0
線維嚢胞性乳腺疾患	0	1 (0.8)	0	0	0	0
重度月経出血	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
月経中間期出血	0	0	1 (0.8)	0	0	0
閉経期症状	0	0	1 (0.8)	0	0	0
不規則月経	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)	1 (0.8)
卵巣嚢胞破裂	0	0	1 (0.8)	0	0	0
卵巣機能不全	0	0	0	0	0	1 (0.8)
多嚢胞性卵巣	0	0	1 (0.8)	0	0	0
頻発月経	0	0	0	0	1 (1.6)	0
陰嚢障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0
子宮ポリープ	0	0	0	0	0	1 (0.8)
外陰腟そう痒症	0	0	0	0	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (9.2)	9 (7.0)	11 (8.5)	9 (6.8)	5 (8.1)	12 (9.2)

Table 23-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131) n (%)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129) n (%)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130) n (%)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132) n (%)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62) n (%)	Placebo (N=131) n (%)
喘息	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)	1 (0.8)
咳嗽	4 (3.1)	0	2 (1.5)	3 (2.3)	0	2 (1.5)
呼吸困難	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)
労作性呼吸困難	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)
鼻出血	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (1.6)	1 (0.8)
過換気	1 (0.8)	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (2.3)	0	1 (0.8)
口腔咽頭痛	3 (2.3)	6 (4.7)	4 (3.1)	1 (0.8)	0	5 (3.8)
湿性咳嗽	0	0	0	0	1 (1.6)	0
肺腫瘤	1 (0.8)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
鼻漏	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)	0
副鼻腔うっ血	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	27 (20.6)	27 (20.9)	28 (21.5)	29 (22.0)	10 (16.1)	26 (19.8)
ざ瘡	6 (4.6)	7 (5.4)	8 (6.2)	7 (5.3)	3 (4.8)	6 (4.6)
嚢胞性ざ瘡	0	0	1 (0.8)	0	0	0
光線角化症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
円形脱毛症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)
冷汗	0	0	1 (0.8)	0	0	0
皮膚嚢腫	0	1 (0.8)	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	1 (0.8)	0	0	3 (2.3)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.8)	4 (3.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	2 (1.5)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	2 (1.5)	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
接触皮膚炎	0	0	0	3 (2.3)	3 (4.8)	1 (0.8)
薬疹	0	1 (0.8)	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)
湿疹	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (0.8)
貨幣状湿疹	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
紅斑	0	0	0	1 (0.8)	0	0
手皮膚炎	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)	1 (0.8)
多汗症	0	0	0	2 (1.5)	0	0
多毛症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
苔癬様角化症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
機械性蕁麻疹	0	1 (0.8)	0	0	0	0

Table 23-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131) n (%)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129) n (%)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130) n (%)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132) n (%)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62) n (%)	Placebo (N=131) n (%)
稗粒腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0
汗疹	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)
爪線状隆起	1 (0.8)	0	0	0	0	0
神経皮膚炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚疼痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0
丘疹	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0
口囲皮膚炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0
光線過敏性反応	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
ばら色粃糠疹	0	1 (0.8)	0	0	0	0
炎症後色素沈着変化	0	0	0	0	0	1 (0.8)
そう痒症	4 (3.1)	6 (4.7)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (1.6)	1 (0.8)
発疹	2 (1.5)	3 (2.3)	5 (3.8)	1 (0.8)	0	2 (1.5)
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.8)	0	0	0
毛孔性皮疹	0	0	0	1 (0.8)	0	0
斑状皮疹	0	0	0	1 (0.8)	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)
丘疹性皮疹	0	0	0	0	1 (1.6)	0
酒さ	0	1 (0.8)	0	0	0	0
脂漏	1 (0.8)	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (1.5)
皮膚刺激	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚病変	0	0	0	0	0	1 (0.8)
皮膚腫瘤	0	0	0	0	1 (1.6)	0
蕁麻疹	9 (6.9)	6 (4.7)	6 (4.6)	4 (3.0)	1 (1.6)	3 (2.3)
社会環境	0	0	0	1 (0.8)	0	0
物質使用	0	0	0	1 (0.8)	0	0
外科および内科処置	0	0	1 (0.8)	0	0	0
歯修復	0	0	1 (0.8)	0	0	0
血管障害	1 (0.8)	0	3 (2.3)	2 (1.5)	1 (1.6)	0
血腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
高血圧	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)	0
起立性低血圧	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血管痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Total preferred term events	268	234	243	280	113	223

Table 23-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62)	Placebo (N=131)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

Participants are counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the participant experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild. Includes all data collected since the first dose of study drug through Week 24. Maximum severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v24.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13JUL2021 (13:21) Source Data: adae Table Generation: 09AUG2021 (13:42) (Database snapshot date : 12JUL2021) Output File: ./nda1_cdisc/B7981015/adae_s040

23.4.2. 第 48 週時までの治験薬との因果関係を問わない有害事象

Table 23-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62)	Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=65)	Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=66)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
With any adverse event	108 (82.4)	105 (81.4)	110 (84.6)	106 (80.3)	47 (75.8)	54 (83.1)	57 (86.4)
血液およびリンパ系障害	4 (3.1)	8 (6.2)	3 (2.3)	3 (2.3)	2 (3.2)	4 (6.2)	2 (3.0)
貧血	1 (0.8)	3 (2.3)	0	1 (0.8)	1 (1.6)	0	1 (1.5)
血球減少症	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.5)
白血球増加症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (1.5)	0
白血球減少症	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (1.6)	2 (3.1)	0
リンパ節炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
リンパ節症	0	2 (1.6)	0	0	0	1 (1.5)	0
リンパ球減少症	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (1.6)	0	0
好中球減少症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)	0	0
心臓障害	2 (1.5)	4 (3.1)	5 (3.8)	3 (2.3)	1 (1.6)	1 (1.5)	5 (7.6)
心房頻脈	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	0	0
右脚ブロック	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (1.5)	2 (3.0)
洞性徐脈	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	2 (3.0)
洞性頻脈	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.5)
頻脈	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	9 (6.9)	6 (4.7)	4 (3.1)	6 (4.5)	5 (8.1)	6 (9.2)	3 (4.5)
難聴	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
感音性難聴	2 (1.5)	3 (2.3)	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (1.6)	0	0
片耳難聴	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
耳閉	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
耳不快感	0	0	0	0	1 (1.6)	0	2 (3.0)
耳痛	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	2 (3.1)	0
聴力低下	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
中耳滲出液	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
耳鳴	4 (3.1)	0	1 (0.8)	4 (3.0)	2 (3.2)	3 (4.6)	0
回転性めまい	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0

Table 23-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62)	Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=65)	Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=66)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
頭位性回転性めまい	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0
内分泌障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
甲状腺腫瘤	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
眼障害	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (3.1)	2 (1.5)	3 (4.8)	0	2 (3.0)
眼瞼炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
境界域緑内障	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
結膜出血	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
結膜充血	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
角膜血管新生	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
ドライアイ	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0
眼脂	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
流涙増加	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
眼充血	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
羞明	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
老視	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
網膜剥離	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
視力障害	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
胃腸障害	36 (27.5)	32 (24.8)	35 (26.9)	31 (23.5)	10 (16.1)	20 (30.8)	10 (15.2)
腹部不快感	2 (1.5)	3 (2.3)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (1.5)	2 (3.0)
腹部膨満	2 (1.5)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	1 (1.5)
腹痛	4 (3.1)	2 (1.6)	4 (3.1)	2 (1.5)	0	0	2 (3.0)
下腹部痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
上腹部痛	1 (0.8)	5 (3.9)	5 (3.8)	3 (2.3)	0	4 (6.2)	0
口角口唇炎	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	1 (1.5)	1 (1.5)
口唇炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
慢性胃炎	1 (0.8)	0	3 (2.3)	0	0	0	0
便秘	1 (0.8)	0	1 (0.8)	7 (5.3)	1 (1.6)	1 (1.5)	0
齲歯	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)	0	0
下痢	9 (6.9)	4 (3.1)	12 (9.2)	8 (6.1)	0	4 (6.2)	1 (1.5)
口内乾燥	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.6)	0	0
消化不良	4 (3.1)	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (3.1)	0

Table 23-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62)	Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=65)	Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=66)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
小腸炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
食中毒	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)	0	1 (1.5)
排便回数増加	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
胃障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
胃粘膜病変	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
胃炎	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.6)	0	0
消化器痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0
歯肉出血	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)	0	0
歯肉不快感	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
歯肉腫脹	0	0	0	2 (1.5)	1 (1.6)	0	0
痔核	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
腸上皮化生	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
口唇乾燥	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
口腔腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
口腔内潰瘍形成	0	2 (1.6)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (3.1)	1 (1.5)
悪心	11 (8.4)	3 (2.3)	3 (2.3)	12 (9.1)	3 (4.8)	8 (12.3)	1 (1.5)
口腔内不快感	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)
口腔障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
口腔内痛	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
ひだ舌	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
レッチング	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.5)
唾液腺結石	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
唾液腺痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
口内炎	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
舌粘膜剥脱	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
歯の侵食	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
埋伏歯	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
歯痛	0	1 (0.8)	4 (3.1)	1 (0.8)	0	1 (1.5)	0
嘔吐	6 (4.6)	7 (5.4)	2 (1.5)	5 (3.8)	1 (1.6)	2 (3.1)	3 (4.5)

Table 23-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62)	Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=65)	Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=66)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (11.5)	9 (7.0)	15 (11.5)	18 (13.6)	6 (9.7)	5 (7.7)	9 (13.6)
無力症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	3 (2.3)	0	0	0
胸部不快感	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)	0	0
胸痛	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0	0
悪寒	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
医療機器関連合併症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
不快感	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
顔面浮腫	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
疲労	4 (3.1)	6 (4.7)	6 (4.6)	6 (4.5)	4 (6.5)	3 (4.6)	2 (3.0)
熱感	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
宿酔	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	0
倦怠感	0	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (3.0)
医療機器による疼痛	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
末梢性浮腫	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0
疼痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
末梢腫脹	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0
発熱	5 (3.8)	0	5 (3.8)	4 (3.0)	1 (1.6)	0	1 (1.5)
口渇	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
血管穿刺部位内出血	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (1.5)
血管穿刺部位疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
乾燥症	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (1.5)	0
肝胆道系障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0
肝嚢胞	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
免疫系障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	2 (3.2)	3 (4.6)	0
食物アレルギー	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
過敏症	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
複合アレルギー	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
季節性アレルギー	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	2 (3.1)	0
感染症および寄生虫症	75 (57.3)	62 (48.1)	59 (45.4)	61 (46.2)	26 (41.9)	32 (49.2)	27 (40.9)
四肢膿瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0

Table 23-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62)	Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=65)	Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=66)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
膿疱性ざ瘡	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.5)	0
虫垂炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0
細菌性膣症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
細菌性外陰膣炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
細菌尿	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
気管支炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	2 (3.1)	0
ウイルス性気管支炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.8)	0	5 (3.8)	3 (2.3)	1 (1.6)	0	0
慢性扁桃炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
結膜炎	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)	0
膀胱炎	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (1.6)	0	0
細菌性膀胱炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
憩室炎	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0
耳感染	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	1 (1.6)	0	0
蓄膿	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
眼感染	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
毛包炎	11 (8.4)	11 (8.5)	8 (6.2)	5 (3.8)	4 (6.5)	4 (6.2)	4 (6.1)
皮膚真菌感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
せつ	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
胃腸炎	1 (0.8)	4 (3.1)	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (3.2)	1 (1.5)	1 (1.5)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
性器カンジダ症	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
歯肉炎	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (1.6)	0	3 (4.5)
手足口病	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.8)	4 (3.1)	2 (1.5)	4 (3.0)	2 (3.2)	2 (3.1)	3 (4.5)
単純ヘルペス再燃	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (3.1)	0	0	0	0
麦粒腫	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.5)	0	0	2 (3.1)	1 (1.5)
膿痂疹	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
咬傷感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
感染性皮膚嚢腫	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	8 (6.1)	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (2.3)	3 (4.8)	1 (1.5)	0

Table 23-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62)	Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=65)	Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=66)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
喉頭炎	0	0	0	0	2 (3.2)	1 (1.5)	0
限局性感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
ライム病	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
鼓膜炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	19 (14.5)	21 (16.3)	18 (13.8)	21 (15.9)	7 (11.3)	7 (10.8)	4 (6.1)
爪真菌症	0	2 (1.6)	0	1 (0.8)	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
真菌性外耳炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
中耳炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.5)
急性中耳炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (1.6)	0	0
歯冠周囲炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
歯周炎	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0
咽頭炎	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0	0	0	2 (3.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
術後創感染	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
前立腺感染	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
歯髄炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	4 (3.0)	0	1 (1.5)	2 (3.0)
ライノウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
敗血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.8)	4 (3.1)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	2 (3.1)	0
皮膚カンジダ	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
皮膚感染	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (1.5)	0
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	0	0
股部白癬	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
足部白癬	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
癜風	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	0	0
扁桃炎	0	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0

Table 23-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62)	Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=65)	Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=66)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
歯感染	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	1 (1.5)	0
上気道感染	18 (13.7)	12 (9.3)	11 (8.5)	16 (12.1)	2 (3.2)	7 (10.8)	6 (9.1)
細菌性上気道感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
尿道炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
尿路感染	11 (8.4)	3 (2.3)	1 (0.8)	5 (3.8)	0	4 (6.2)	2 (3.0)
腟感染	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0
ウイルス性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
ウイルス性上気道感染	2 (1.5)	5 (3.9)	2 (1.5)	3 (2.3)	1 (1.6)	2 (3.1)	2 (3.0)
外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	14 (10.7)	13 (10.1)	12 (9.2)	12 (9.1)	3 (4.8)	2 (3.1)	4 (6.1)
動物咬傷	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0
動物による引っかき傷	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
節足動物咬傷	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0
咬刺傷	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
骨挫傷	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
化学物質中毒	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
凍瘡	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
脳振盪	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
挫傷	2 (1.5)	2 (1.6)	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	0
角膜擦過傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
外耳道損傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
転倒	1 (0.8)	4 (3.1)	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (3.2)	2 (3.1)	0
足骨折	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
手骨折	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
頭部損傷	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0
熱射病	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
関節脱臼	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0
関節損傷	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (3.0)
靭帯損傷	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0

Table 23-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62)	Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=65)	Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=66)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
靭帯断裂	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
靭帯捻挫	2 (1.5)	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0	0	1 (1.5)
四肢損傷	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.5)
肉離れ	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
過量投与	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
外傷後頚部症候群	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.5)	0
交通事故	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
皮膚擦過傷	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0
サンバーン	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0
歯牙破折	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
上肢骨折	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
創離開	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	21 (16.0)	16 (12.4)	22 (16.9)	25 (18.9)	10 (16.1)	10 (15.4)	10 (15.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.3)	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (1.6)	0	3 (4.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)	3 (2.3)	0	1 (0.8)	2 (3.2)	0	2 (3.0)
細菌検査陽性	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)
血中コレステロール増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (3.8)	3 (2.3)	6 (4.6)	5 (3.8)	2 (3.2)	0	2 (3.0)
血中ブドウ糖減少	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
血中免疫グロブリンM増加	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
血中鉄減少	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (3.2)	1 (1.5)	1 (1.5)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
血中尿酸増加	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0
尿中血	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
尿中血陽性	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (1.5)	0
体温低下	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0

Table 23-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62)	Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=65)	Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=66)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
体温上昇	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0
ＣＤ４リンパ球減少	2 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0
ＣＤ４／ＣＤ８比減少	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
ＣＤ８リンパ球減少	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
心電図異常Ｐ波	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
心電図異常Ｔ波	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
心電図異常	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
全身健康状態異常	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	2 (3.2)	0	0
肝酵素上昇	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (1.5)	0
高比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
脂質増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
リンパ球数異常	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	2 (1.5)	2 (1.6)	0	2 (1.5)	0	0	1 (1.5)
単球数減少	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
単球数増加	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (1.5)
ナチュラルキラー細胞数減少	3 (2.3)	0	1 (0.8)	0	0	2 (3.1)	0
好中球数減少	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0	0	0
好中球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0	0
血小板数増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
赤血球数減少	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
網状赤血球数減少	0	0	0	0	0	2 (3.1)	0
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗体検査陽性	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	4 (3.1)	1 (0.8)	6 (4.6)	5 (3.8)	3 (4.8)	2 (3.1)	1 (1.5)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	0
尿潜血陽性	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)
尿検査異常	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
体重増加	0	1 (0.8)	2 (1.5)	4 (3.0)	0	0	1 (1.5)
白血球数減少	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	2 (3.0)
尿中白血球陽性	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (3.8)	6 (4.7)	2 (1.5)	6 (4.5)	2 (3.2)	4 (6.2)	4 (6.1)

Table 23-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62)	Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=65)	Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=66)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
食欲減退	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)
脱水	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
糖尿病	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
脂質異常症	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	0	0
耐糖能障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
高コレステロール血症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0
高血糖	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
高カリウム血症	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
高脂血症	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (1.5)	0
高尿酸血症	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	1 (1.5)	0
低ナトリウム血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
インスリン抵抗性	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (1.5)
鉄欠乏	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
肥満	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	20 (15.3)	17 (13.2)	13 (10.0)	24 (18.2)	9 (14.5)	8 (12.3)	11 (16.7)
関節痛	4 (3.1)	5 (3.9)	2 (1.5)	4 (3.0)	2 (3.2)	2 (3.1)	6 (9.1)
背部痛	4 (3.1)	3 (2.3)	5 (3.8)	5 (3.8)	2 (3.2)	1 (1.5)	3 (4.5)
骨痛	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	0
線維筋痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
足変形	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
椎間板変性症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
椎間板突出	0	2 (1.6)	0	1 (0.8)	0	0	0
関節腫脹	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	5 (3.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.3)	0	1 (1.5)	0
筋力低下	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.5)	0
筋骨格痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.5)	0
筋肉痛	6 (4.6)	3 (2.3)	3 (2.3)	5 (3.8)	6 (9.7)	0	1 (1.5)
頚部腫瘤	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.5)	0
頚部痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.5)	0

Table 23-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62)	Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=65)	Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=66)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
変形性関節症	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
四肢痛	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	1 (1.5)	2 (3.0)
顎痛	3 (2.3)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
関節周囲炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
シェーグレン症候群	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
腱鞘炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
斜頸	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
弾発指	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (3.8)	1 (0.8)	3 (2.3)	2 (1.5)	1 (1.6)	0	1 (1.5)
乳癌	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
皮膚血管腫	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
乳腺浸潤性小葉癌	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
口腔新生物	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
化膿性肉芽腫	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0
腎過誤腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
脂漏性角化症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)	0	1 (1.5)
子宮平滑筋腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	29 (22.1)	24 (18.6)	26 (20.0)	32 (24.2)	15 (24.2)	13 (20.0)	12 (18.2)
味覚消失	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)	0	0
無嗅覚	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)	0	0
浮動性めまい	9 (6.9)	8 (6.2)	4 (3.1)	8 (6.1)	1 (1.6)	0	2 (3.0)
異常感覚	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
味覚不全	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
労作性頭痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
頭痛	17 (13.0)	14 (10.9)	16 (12.3)	24 (18.2)	12 (19.4)	8 (12.3)	8 (12.1)
知覚過敏	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
感覚鈍麻	0	2 (1.6)	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (1.6)	1 (1.5)	0
嗜眠	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
片頭痛	4 (3.1)	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	0	1 (1.5)	0
錯感覚	1 (0.8)	3 (2.3)	0	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (1.5)	1 (1.5)

Table 23-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62)	Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=65)	Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=66)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
外傷後頭痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)
下肢静止不能症候群	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
坐骨神経痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
傾眠	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0	0
失神	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.5)	0
味覚障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.5)
緊張性頭痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
振戦	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)
妊娠、産褥および周産期の状態	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)
自然流産	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
妊娠	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)
精神障害	10 (7.6)	3 (2.3)	3 (2.3)	10 (7.6)	2 (3.2)	5 (7.7)	8 (12.1)
異常な夢	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
適応障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
不安	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	6 (4.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)
転換性障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
抑うつ気分	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
うつ病	2 (1.5)	1 (0.8)	0	3 (2.3)	0	1 (1.5)	1 (1.5)
初期不眠症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
不眠症	3 (2.3)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (1.5)	4 (6.1)
故意の自傷行為	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
気分動揺	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
悪夢	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
強迫性障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
睡眠障害	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
自殺行為	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0
自殺念慮	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)
チック	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
腎および尿路障害	4 (3.1)	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (1.6)	0	0
排尿困難	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血尿	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	0	0	0
腎結石症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0

Table 23-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62)	Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=65)	Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=66)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
頻尿	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0	0
蛋白尿	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
尿閉	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (1.5)	9 (7.0)	5 (3.8)	5 (3.8)	3 (4.8)	6 (9.2)	3 (4.5)
異常子宮出血	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0
無月経	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
萎縮性外陰腟炎	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
良性前立腺肥大症	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
乳房痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
子宮頚部上皮異形成	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0
月経困難症	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)
子宮内膜症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
勃起不全	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
線維嚢胞性乳腺疾患	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
重度月経出血	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)
月経中間期出血	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
閉経期症状	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
月経遅延	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
不規則月経	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (1.6)	1 (1.5)	0
卵巣嚢胞破裂	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
卵巣機能不全	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
多嚢胞性卵巣	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.5)
頻発月経	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
前立腺炎	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
陰嚢障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
子宮出血	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
子宮ポリープ	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
腟出血	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
外陰腟の炎症	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
外陰腟そう痒症	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (12.2)	9 (7.0)	18 (13.8)	10 (7.6)	10 (16.1)	10 (15.4)	10 (15.2)
喘息	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	2 (3.2)	0	1 (1.5)
咳嗽	6 (4.6)	0	3 (2.3)	3 (2.3)	0	4 (6.2)	2 (3.0)
咽喉乾燥	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0

Table 23-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62)	Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=65)	Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=66)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
呼吸困難	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (1.5)	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
鼻出血	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (3.1)	1 (1.5)
過換気	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (2.3)	4 (6.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
口腔咽頭痛	4 (3.1)	6 (4.7)	6 (4.6)	1 (0.8)	0	2 (3.1)	5 (7.6)
湿性咳嗽	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
肺腫瘤	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (1.5)	0
鼻漏	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0	1 (1.6)	1 (1.5)	0
副鼻腔うっ血	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	2 (3.1)	1 (1.5)
咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
扁桃肥大	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
上気道の炎症	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	37 (28.2)	40 (31.0)	42 (32.3)	36 (27.3)	14 (22.6)	18 (27.7)	18 (27.3)
ざ瘡	6 (4.6)	10 (7.8)	12 (9.2)	12 (9.1)	3 (4.8)	5 (7.7)	8 (12.1)
嚢胞性ざ瘡	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
光線角化症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
脱毛症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0
円形脱毛症	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (1.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
冷汗	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
皮膚炎	0	2 (1.6)	2 (1.5)	0	0	2 (3.1)	2 (3.0)
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.5)	4 (3.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	0	1 (1.5)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	3 (2.3)	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0	1 (1.5)	0
接触皮膚炎	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.3)	5 (3.8)	3 (4.8)	0	1 (1.5)
薬疹	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	3 (2.3)	0	0	0	1 (1.5)
斑状出血	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
湿疹	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (1.6)	1 (1.5)	0
貨幣状湿疹	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)	0
紅斑	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0

Table 23-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62)	Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=65)	Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=66)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
毛髪成長異常	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
手皮膚炎	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)	1 (1.5)	0
多汗症	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0
多毛症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
嵌入爪	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
苔癬様角化症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
網状皮斑	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
機械性蕁麻疹	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
稗粒腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
汗疹	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)
爪線状隆起	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
神経皮膚炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
皮膚疼痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0	0
丘疹	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0
口囲皮膚炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	0
光線性皮膚症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)	0
ばら色粃糠疹	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
炎症後色素沈着変化	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
そう痒症	4 (3.1)	7 (5.4)	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (1.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
乾癬	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
発疹	5 (3.8)	3 (2.3)	7 (5.4)	1 (0.8)	0	1 (1.5)	1 (1.5)
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
毛孔性皮疹	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
丘疹性皮疹	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
酒さ	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0
脂腺過形成	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
脂漏	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
皮膚剥脱	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)	0	0
皮膚刺激	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0

Table 23-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62)	Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=65)	Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=66)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
皮膚病変	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
皮膚腫瘤	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0	0
蕁麻疹	9 (6.9)	9 (7.0)	7 (5.4)	5 (3.8)	1 (1.6)	4 (6.2)	4 (6.1)
慢性蕁麻疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
社会環境	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
物質使用	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
外科および内科処置	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (1.6)	0	0
唾液腺結石除去	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
歯修復	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
智歯抜歯	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
血管障害	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (3.1)	2 (1.5)	1 (1.6)	0	1 (1.5)
血腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
高血圧	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (1.6)	0	1 (1.5)
起立性低血圧	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
静脈瘤	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
血管痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
Total preferred term events	410	345	363	409	161	180	192

Participants are counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the participant experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild. Included data up to Week 48 and follow-up period (if applicable). Maximum severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v24.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13JUL2021 (13:21) Source Data: adae Table Generation: 09AUG2021 (17:57) (Database snapshot date : 12JUL2021) Output File: ./nda1_cdisc/B7981015/adae_s040c

23.4.3. 第 24 週時までの治験薬と関連のある有害事象

Table 23-10. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131) n (%)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129) n (%)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130) n (%)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132) n (%)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62) n (%)	Placebo (N=131) n (%)
With any adverse event	50 (38.2)	46 (35.7)	47 (36.2)	45 (34.1)	19 (30.6)	49 (37.4)
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (1.5)
貧血	0	1 (0.8)	0	0	0	0
白血球増加症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (1.5)
リンパ球減少症	0	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	0
血小板減少症	0	0	0	0	1 (1.6)	0
心臓障害	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)
動悸	0	0	1 (0.8)	0	0	0
洞性徐脈	0	0	0	0	0	1 (0.8)
洞性頻脈	0	0	0	0	0	1 (0.8)
耳および迷路障害	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.5)
感音性難聴	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
耳不快感	0	0	0	0	1 (1.6)	0
耳痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
耳鳴	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (0.8)
眼障害	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0
結膜出血	0	1 (0.8)	0	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	1 (1.6)	0
胃腸障害	14 (10.7)	6 (4.7)	12 (9.2)	14 (10.6)	2 (3.2)	11 (8.4)
腹部不快感	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
腹部膨満	2 (1.5)	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0
上腹部痛	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	1 (0.8)	0	0
便秘	0	0	0	2 (1.5)	0	0
下痢	2 (1.5)	1 (0.8)	6 (4.6)	4 (3.0)	0	5 (3.8)
消化不良	0	0	0	0	0	1 (0.8)
心窩部不快感	1 (0.8)	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	1 (0.8)	0	0	0
排便回数増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0
胃障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.8)	0	0	0	0
歯肉腫脹	0	0	0	1 (0.8)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	0

Table 23-10. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

悪心	8 (6.1)	1 (0.8)	3 (2.3)	5 (3.8)	1 (1.6)	4 (3.1)
口腔内不快感	0	0	0	0	0	1 (0.8)
レッチング	0	0	1 (0.8)	0	0	0
口内炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
歯の侵食	1 (0.8)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.3)	2 (1.6)	4 (3.1)	5 (3.8)	1 (1.6)	3 (2.3)
無力症	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0
胸痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
悪寒	0	0	0	1 (0.8)	0	0
顔面浮腫	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
疲労	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (1.6)	1 (0.8)
倦怠感	0	0	1 (0.8)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	1 (0.8)
末梢腫脹	0	0	0	1 (0.8)	0	0
発熱	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)	0
口渇	0	0	0	1 (0.8)	0	0
乾燥症	0	0	0	0	0	1 (0.8)
肝胆道系障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
肝嚢胞	1 (0.8)	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (1.6)	0
免疫系障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0
複合アレルギー	0	0	0	1 (0.8)	0	0
感染症および寄生虫症	20 (15.3)	20 (15.5)	13 (10.0)	14 (10.6)	6 (9.7)	20 (15.3)
膿疱性ざ瘡	0	1 (0.8)	0	0	0	0
細菌性膣症	0	1 (0.8)	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
蓄膿	1 (0.8)	0	0	0	0	0
毛包炎	7 (5.3)	5 (3.9)	2 (1.5)	0	1 (1.6)	2 (1.5)
皮膚真菌感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0
胃腸炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	1 (0.8)
単純ヘルペス	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (0.8)
単純ヘルペス再燃	0	0	0	1 (0.8)	0	0
帯状疱疹	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (0.8)	0	0	0
上咽頭炎	2 (1.5)	4 (3.1)	4 (3.1)	3 (2.3)	1 (1.6)	4 (3.1)
口腔ヘルペス	0	1 (0.8)	0	0	0	0
歯冠周囲炎	0	0	0	0	0	1 (0.8)
咽頭炎	0	3 (2.3)	0	0	0	0

Table 23-10. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
敗血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)
皮膚感染	0	0	0	0	1 (1.6)	0
扁桃炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
歯感染	0	1 (0.8)	0	0	0	0
上気道感染	6 (4.6)	4 (3.1)	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (1.6)	8 (6.1)
尿道炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
尿路感染	3 (2.3)	0	0	2 (1.5)	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ウイルス性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (0.8)
ウイルス性上気道感染	2 (1.5)	2 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
挫傷	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
臨床検査	9 (6.9)	6 (4.7)	5 (3.8)	13 (9.8)	3 (4.8)	7 (5.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0
血中免疫グロブリンM増加	0	0	0	0	0	1 (0.8)
血圧上昇	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (0.8)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1 (1.6)	0
血中尿酸増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0
尿中血	0	0	0	1 (0.8)	0	0
ＣＤ４リンパ球減少	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
ＣＤ８リンパ球減少	0	0	1 (0.8)	0	0	0
心電図異常Ｐ波	0	0	0	0	0	1 (0.8)
肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (1.6)	0
リンパ球数減少	2 (1.5)	2 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
単球数減少	0	0	0	1 (0.8)	0	0
単球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.8)
ナチュラルキラー細胞数減少	3 (2.3)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
好中球数減少	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血小板数減少	0	0	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (0.8)	0	0

Table 23-10. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

赤血球数減少	0	0	1 (0.8)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0
尿潜血陽性	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
体重増加	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.8)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	2 (3.2)	2 (1.5)
食欲減退	1 (0.8)	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	0	0	0	1 (1.6)	0
高血糖	0	0	0	0	0	1 (0.8)
高脂血症	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)
高尿酸血症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.3)	2 (1.6)	2 (1.5)	3 (2.3)	5 (8.1)	3 (2.3)
関節痛	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (0.8)
背部痛	0	1 (0.8)	0	0	0	0
骨痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0
筋痙縮	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	1 (0.8)	4 (6.5)	1 (0.8)
変形性関節症	0	0	1 (0.8)	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	0	1 (0.8)
顎痛	2 (1.5)	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	1 (0.8)
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	1 (0.8)
神経系障害	9 (6.9)	7 (5.4)	9 (6.9)	7 (5.3)	4 (6.5)	7 (5.3)
浮動性めまい	2 (1.5)	3 (2.3)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
味覚不全	1 (0.8)	0	0	0	0	0
頭痛	6 (4.6)	3 (2.3)	5 (3.8)	4 (3.0)	4 (6.5)	7 (5.3)
感覚鈍麻	0	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
嗜眠	0	0	0	1 (0.8)	0	0
錯感覚	0	1 (0.8)	0	0	0	0
精神障害	3 (2.3)	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	1 (0.8)
異常な夢	0	0	0	1 (0.8)	0	0
初期不眠症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
不眠症	2 (1.5)	0	0	0	0	0
気分動揺	0	0	0	1 (0.8)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	1 (0.8)
チック	0	0	1 (0.8)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (1.6)	1 (0.8)
異常子宮出血	0	1 (0.8)	0	0	0	0
子宮頚部上皮異形成	1 (0.8)	0	0	0	0	0

Table 23-10. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

不規則月経	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (4.6)	2 (1.6)	4 (3.1)	3 (2.3)	1 (1.6)	4 (3.1)
喘息	0	0	1 (0.8)	0	0	0
咳嗽	3 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.8)
呼吸困難	0	0	0	1 (0.8)	0	0
鼻出血	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
口腔咽頭痛	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	3 (2.3)
肺腫瘤	1 (0.8)	0	0	0	0	0
鼻漏	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)	0
副鼻腔うっ血	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	10 (7.6)	17 (13.2)	13 (10.0)	15 (11.4)	5 (8.1)	11 (8.4)
ざ瘡	3 (2.3)	6 (4.7)	5 (3.8)	5 (3.8)	3 (4.8)	5 (3.8)
嚢胞性ざ瘡	0	0	1 (0.8)	0	0	0
円形脱毛症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
冷汗	0	0	1 (0.8)	0	0	0
皮膚嚢腫	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	2 (1.5)	0	0	0
薬疹	0	1 (0.8)	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)	0
多汗症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
多毛症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
苔癬様角化症	0	0	0	1 (0.8)	0	0
稗粒腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0
汗疹	0	0	0	1 (0.8)	0	0
丘疹	0	1 (0.8)	0	0	0	0
口囲皮膚炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	1 (0.8)
ばら色粃糠疹	0	1 (0.8)	0	0	0	0
そう痒症	3 (2.3)	5 (3.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (0.8)
発疹	2 (1.5)	2 (1.6)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
斑状皮疹	0	0	0	1 (0.8)	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
蕁麻疹	2 (1.5)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0	2 (1.5)
血管障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0
ほてり	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Total preferred term events	94	82	83	97	38	86

Participants are counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the participant experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild.

Table 23-10. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term up to Week 24 (SAS) (Protocol B7981015)

Includes data up to lag days after last dose of study drug through Week 24. Maximum severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v24.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13JUL2021 (13:21) Source Data: adae Table Generation: 09AUG2021 (13:43) (Database snapshot date : 12JUL2021) Output File: ./nda1_cdisc/B7981015/adae_s043

23.4.4. 第 48 週時までの治験薬と関連のある有害事象

Table 23-11. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=131)	Ritlecitinib 200/30 mg QD (N=129)	Ritlecitinib 50 mg QD (N=130)	Ritlecitinib 30 mg QD (N=132)	Ritlecitinib 10 mg QD (N=62)	Placebo->Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=65)	Placebo->Ritlecitinib 50 mg QD (N=66)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With any adverse event	56 (42.7)	55 (42.6)	60 (46.2)	52 (39.4)	24 (38.7)	32 (49.2)	36 (54.5)
血液およびリンパ系障害	2 (1.5)	5 (3.9)	2 (1.5)	3 (2.3)	2 (3.2)	4 (6.2)	0
貧血	0	2 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (1.6)	0	0
血球減少症	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
白血球増加症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (1.5)	0
白血球減少症	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (1.6)	2 (3.1)	0
リンパ節炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
リンパ節症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.5)	0
リンパ球減少症	0	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (1.6)	0	0
好中球減少症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)	0	0
心臓障害	0	0	3 (2.3)	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)
動悸	0	0	2 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0
洞性徐脈	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
洞性頻脈	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.5)
耳および迷路障害	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.5)	4 (3.0)	2 (3.2)	3 (4.6)	0
難聴	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
感音性難聴	1 (0.8)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.6)	0	0
片耳難聴	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
耳不快感	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
耳痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.5)	0
耳鳴	1 (0.8)	0	0	3 (2.3)	1 (1.6)	2 (3.1)	0
内分泌障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
甲状腺腫瘤	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
眼障害	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	1 (1.5)
結膜出血	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
老視	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
胃腸障害	16 (12.2)	12 (9.3)	14 (10.8)	15 (11.4)	2 (3.2)	13 (20.0)	2 (3.0)
腹部不快感	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)	0
腹部膨満	2 (1.5)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0
腹痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0

Table 23-11. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

上腹部痛	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (2.3)	2 (1.5)	0	2 (3.1)	0
アフタ性潰瘍	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
慢性胃炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
便秘	0	0	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0	0
下痢	2 (1.5)	1 (0.8)	6 (4.6)	4 (3.0)	0	4 (6.2)	1 (1.5)
消化不良	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	2 (3.1)	0
心窩部不快感	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
排便回数増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
胃障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0
歯肉腫脹	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
腸上皮化生	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
口腔腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	0	0
悪心	8 (6.1)	2 (1.6)	3 (2.3)	6 (4.5)	1 (1.6)	5 (7.7)	0
口腔内不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
口腔障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
レッチング	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
口内炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
歯の侵食	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.1)	2 (1.6)	4 (3.1)	6 (4.5)	2 (3.2)	2 (3.1)	3 (4.5)
無力症	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
胸痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
悪寒	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
顔面浮腫	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
疲労	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (2.3)	2 (3.2)	1 (1.5)	2 (3.0)
倦怠感	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
末梢腫脹	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
発熱	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)	0	0
口渇	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
乾燥症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (1.5)	0
肝胆道系障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0
肝嚢胞	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
複合アレルギー	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
感染症および寄生虫症	23 (17.6)	28 (21.7)	20 (15.4)	18 (13.6)	7 (11.3)	17 (26.2)	14 (21.2)

Table 23-11. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

膿疱性ざ瘡	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.5)	0
細菌性膣症	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
細菌性外陰膣炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
結膜炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (1.5)	0
膀胱炎	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0
蓄膿	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
毛包炎	8 (6.1)	7 (5.4)	6 (4.6)	1 (0.8)	2 (3.2)	3 (4.6)	4 (6.1)
皮膚真菌感染	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
胃腸炎	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
単純ヘルペス	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (3.2)	1 (1.5)	0
単純ヘルペス再燃	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0	0	0
麦粒腫	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
膿痂疹	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
上咽頭炎	2 (1.5)	7 (5.4)	4 (3.1)	5 (3.8)	1 (1.6)	3 (4.6)	2 (3.0)
爪真菌症	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
中耳炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
爪囲炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
歯冠周囲炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
歯周炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
咽頭炎	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0	0	0	1 (1.5)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (1.5)	0
敗血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.8)	2 (1.6)	0	2 (1.5)	0	1 (1.5)	0
皮膚感染	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.5)	0
扁桃炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
歯感染	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
上気道感染	7 (5.3)	6 (4.7)	4 (3.1)	5 (3.8)	1 (1.6)	5 (7.7)	5 (7.6)
尿道炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
尿路感染	3 (2.3)	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0	1 (1.5)	0
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
ウイルス性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
ウイルス性上気道感染	2 (1.5)	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (1.5)	1 (1.5)

Table 23-11. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
挫傷	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
創離開	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	12 (9.2)	8 (6.2)	6 (4.6)	16 (12.1)	6 (9.7)	6 (9.2)	5 (7.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	0	1 (1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (1.6)	0	1 (1.5)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.5)	1 (1.6)	0	0
血中免疫グロブリンM増加	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
血中カリウム増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (1.5)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
血中尿酸増加	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0
尿中血	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
尿中血陽性	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
ＣＤ４リンパ球減少	2 (1.5)	0	0	0	0	1 (1.5)	0
ＣＤ４／ＣＤ８比減少	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
ＣＤ８リンパ球減少	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
心電図異常Ｐ波	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
全身健康状態異常	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.8)	0	0	0	2 (3.2)	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.5)	0
リンパ球数減少	2 (1.5)	2 (1.6)	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)
単球数減少	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
単球数増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (1.5)
ナチュラルキラー細胞数減少	3 (2.3)	0	1 (0.8)	0	0	2 (3.1)	0
好中球数減少	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)	0	0	0
血小板数減少	1 (0.8)	0	1 (0.8)	3 (2.3)	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
赤血球数減少	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
網状赤血球数減少	0	0	0	0	0	2 (3.1)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	0
尿潜血陽性	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)
体重増加	0	1 (0.8)	0	4 (3.0)	0	0	1 (1.5)
白血球数減少	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (1.5)
代謝および栄養障害	2 (1.5)	1 (0.8)	0	2 (1.5)	2 (3.2)	1 (1.5)	1 (1.5)
食欲減退	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0

Table 23-11. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

脂質異常症	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
高コレステロール血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
高血糖	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
高カリウム血症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
高脂血症	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (1.5)	0
高尿酸血症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.3)	2 (1.6)	4 (3.1)	4 (3.0)	5 (8.1)	2 (3.1)	3 (4.5)
関節痛	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (1.6)	0	1 (1.5)
背部痛	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
骨痛	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
筋痙縮	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
筋肉痛	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (6.5)	0	1 (1.5)
変形性関節症	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.5)	1 (1.5)
顎痛	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.5)
乳癌	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
神経系障害	10 (7.6)	8 (6.2)	12 (9.2)	9 (6.8)	5 (8.1)	5 (7.7)	8 (12.1)
浮動性めまい	2 (1.5)	3 (2.3)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	2 (3.0)
味覚不全	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
頭痛	7 (5.3)	4 (3.1)	7 (5.4)	6 (4.5)	5 (8.1)	4 (6.2)	6 (9.1)
感覚鈍麻	0	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0
嗜眠	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
片頭痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
錯感覚	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.5)	0
味覚障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
精神障害	4 (3.1)	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (1.5)
異常な夢	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
不安	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
初期不眠症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
不眠症	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0
気分動揺	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
睡眠障害	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
チック	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0

Table 23-11. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

生殖系および乳房障害	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (3.2)	2 (3.1)	1 (1.5)
異常子宮出血	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0
子宮頚部上皮異形成	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
月経遅延	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)
不規則月経	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (1.6)	1 (1.5)	0
前立腺炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
外陰腟の炎症	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (4.6)	2 (1.6)	7 (5.4)	4 (3.0)	1 (1.6)	5 (7.7)	2 (3.0)
喘息	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
咳嗽	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (4.6)	0
咽喉乾燥	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
鼻出血	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	2 (3.1)	0
鼻閉	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)
口腔咽頭痛	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0	2 (3.1)	2 (3.0)
肺腫瘤	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
鼻漏	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0	1 (1.6)	0	0
副鼻腔うっ血	0	1 (0.8)	0	0	0	2 (3.1)	0
皮膚および皮下組織障害	15 (11.5)	23 (17.8)	17 (13.1)	17 (12.9)	7 (11.3)	6 (9.2)	11 (16.7)
ざ瘡	3 (2.3)	8 (6.2)	8 (6.2)	7 (5.3)	3 (4.8)	2 (3.1)	7 (10.6)
嚢胞性ざ瘡	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
脱毛症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0
円形脱毛症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
冷汗	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.5)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	0	1 (1.5)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0	0
薬疹	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.6)	0	0
毛髪成長異常	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
多毛症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
苔癬様角化症	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
稗粒腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
汗疹	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
丘疹	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
口囲皮膚炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0

Table 23-11. Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term up to Week 48 (SAS) (Protocol B7981015)

光線過敏性反応	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0
ばら色粃糠疹	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
そう痒症	3 (2.3)	6 (4.7)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (1.6)	1 (1.5)	0
発疹	2 (1.5)	2 (1.6)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)
斑状皮疹	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
酒さ	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
脂腺過形成	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (1.5)	0
皮膚剥脱	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
蕁麻疹	2 (1.5)	3 (2.3)	3 (2.3)	2 (1.5)	0	2 (3.1)	1 (1.5)
慢性蕁麻疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
ほてり	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
Total preferred term events	122	127	123	136	52	82	65

Participants are counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the participant experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild. Included data up to Week 48 and follow-up period (if applicable). Maximum severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v24.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13JUL2021 (13:21) Source Data: adae Table Generation: 09AUG2021 (18:03) (Database snapshot date : 12JUL2021) Output File: ./nda1_cdisc/B7981015/adae_s043c

24. B7981037 試験（5.3.5.1.3，参考資料）

治験の標題：成人円形脱毛症患者を対象にリトレシチニブ（PF-06651600）の安全性を評価する前期第 2 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験

24.1. 試験概要[a]

治験実施施設：オーストラリア（2 施設），カナダ（4 施設），ポーランド（8 施設），米国（13 施設）

公表文献：なし

治験期間：2020 年 9 月 15 日（最初の治験参加者の最初の来院日）～2022 年 1 月 4 日（主要評価終了日）

開発段階：前期第 2 相

24.1.1. 目的

本治験の目的および評価項目を Table 24-1 に示した。

Table 24-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981037

種類	目的	評価項目
主要		
安全性	リトレシチニブの投与を受けた成人 AA 患者を対象に，BAEP の I-V 波間潜時を評価する。	• 刺激強度 80 dB での BAEP の I-V 波間潜時の第 9 ヵ月でのベースラインからの変化量
副次		
安全性	リトレシチニブの投与を受けた成人 AA 患者を対象に，BAEP の I-V 波間潜時を評価する。	• 刺激強度 80 dB での BAEP の I-V 波間潜時の第 6，18 および 24 ヵ月でのベースラインからの変化量
	リトレシチニブの投与を受けた成人 AA 患者を対象に，表皮内神経終末の軸索ジストロフィー[a]を経時的に評価する。	• 皮膚パンチ生検による軸索ジストロフィー[a]の第 9 および第 24 ヵ月でのベースラインからの変化量
	リトレシチニブの投与を受けた成人 AA 患者を対象に，IENFD を経時的に評価する。	• 皮膚パンチ生検による IENFD の第 9 および第 24 ヵ月でのベースラインからの変化量
	リトレシチニブの投与を受けた成人 AA 患者を対象に，BAEP の V 波振幅を経時的に評価する。	• 刺激強度 80 dB での BAEP の V 波振幅の第 6，9，18 および 24 ヵ月でのベースラインからの変化量

[a] 総括報告書 16.1.4.1 項より補足

	リトレシチニブの投与を受けた成人AA患者を対象に，BAEPのV波の存在を経時的に評価する。	• 第6，9，18および24ヵ月での刺激強度80～40 dBでのBAEPのV波の消失
	リトレシチニブの投与を受けた成人AA患者を対象に，リトレシチニブの安全性および忍容性を評価する。	• 有害事象，重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象の発現割合 • 臨床的に重要なバイタルサインの異常の発現割合 • 臨床的に重要な臨床検査値異常の発現割合
有効性	リトレシチニブの投与を受けた成人AA患者を対象に，SALTを用いてリトレシチニブの有効性を評価する。	• 第9ヵ月および他の時点での全体およびAAのSALTスコア[b]のベースラインからの変化量
	リトレシチニブの投与を受けた成人AA患者を対象に，PGI-Cを用いてリトレシチニブの有効性を評価する。	• 第9ヵ月および他の時点でのPGI-C改善達成割合（PGI-Cが「大いに改善」または「中程度に改善」を達成した治験参加者の割合）

Abbreviations: AA = alopecia areata; BAEP = brainstem auditory evoked potential; dB = decibel; IENFD = intraepidermal nerve fiber density; PGI-C = Patient's Global Impression of Change; SALT = Severity of Alopecia Tool.
a. 本治験では，結果の記載に「軸索ジストロフィー」ではなく「軸索腫脹」を用いた。
b. AAのSALTスコアはAAによる頭部の硬毛脱毛量の評価尺度である。

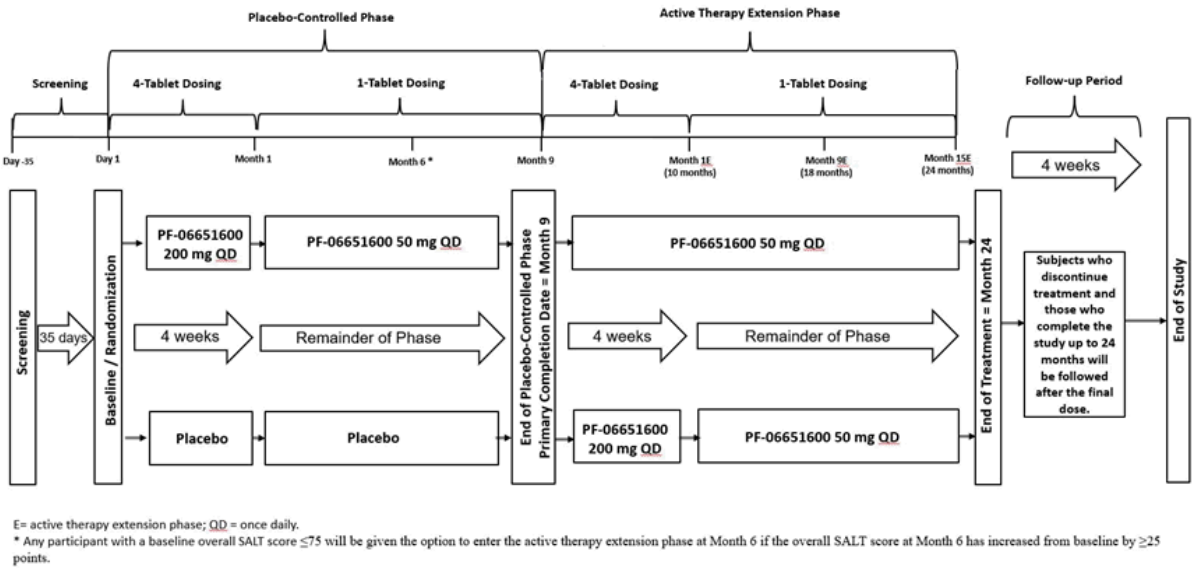
24.1.2. 治験デザイン

本治験は，18歳以上50歳以下で脱毛面積が25%以上の成人円形脱毛症（alopecia areata：AA）患者を対象に，脳幹聴性誘発電位（brainstem auditory evoked potential：BAEP）および表皮内神経線維（intraepidermal nerve fiber：IENF）評価を含むリトレシチニブの安全性および忍容性を評価する前期第2相，無作為化，二重盲検，並行群間比較，プラセボ対照試験であった。成人約60例をリトレシチニブ群またはプラセボ群に1:1の比で割り付けることとした。

本治験への総参加期間は約26ヵ月とした（Figure 24-1）。第9ヵ月にプラセボ対照期が終了し，実薬継続投与期に移行した。実薬継続投与期では，すべての治験参加者がリトレシチニブの投与を受けることができた。ベースラインの全体のSeverity of Alopecia Tool（SALT）スコアが75以下の治験参加者は，第6ヵ月の全体のSALTスコアがベースラインから25ポイント以上上昇した場合，第6ヵ月に実薬継続投与期へ移行するかどうか選択できた。

本項では，プラセボ対照期の投与群を200/50 mg群およびプラセボ群と表記した。実薬継続投与期の投与群をExt 50 mg群およびExt pbo-200/50 mg群と表記した。

Figure 24-1. Study Design, Protocol B7981037



E= active therapy extension phase; QD = once daily.
* Any participant with a baseline overall SALT score ≤75 will be given the option to enter the active therapy extension phase at Month 6 if the overall SALT score at Month 6 has increased from baseline by ≥25 points.

24.1.3. 診断および主な組み入れ基準

スクリーニング時に，SALT で測定した AA［全頭型脱毛症（alopecia totalis：AT）および汎発型脱毛症（alopecia universalis：AU）を含む］による脱毛面積を 25%以上有する成人を本治験に組み入れることとした。また，AA 以外の病因による脱毛を併発する場合も組み入れ可能とした。治験参加者は，神経学的検査および聴力検査の結果ならびに BAEP が正常であることとした。神経学的検査で，安定した片側性手根管症候群もしくは安定した片側性尺骨神経絞扼と診断された治験参加者，またはこれらの既往がある治験参加者は本治験に組み入れ可とした。

24.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

24.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 24-2 に示した。治験薬はリトレシチニブおよび対応するプラセボであった。リトレシチニブおよび対応するプラセボのいずれも，治験依頼者より提供された。

Table 24-2. Study Intervention Description, Protocol B7981037

Study Intervention Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form Capsule
PF-06651600-15 50 mg round white to off-white tablet	Not Applicable (N/A)	18-003615 19-000953 19-001387 19-001388	50 mg	Tablet
	20-002773	20-DP-00234	50 mg	Tablet
Placebo 10 mm tablet	N/A	18-001557 19-004090	0 mg	Tablet

24.1.4.2. 用法および用量

プラセボ対照期および実薬継続投与期のいずれでも，治験参加者は，最初の 4 週間は 4 錠の 1 日 1 回（once daily：QD）投与を受け，残りの期間は 1 錠の QD 投与を受けた。盲検性を維持するために，プラセボ対照期にリトレシチニブの投与を受けた治験参加者は，実薬継続投与期の最初の 4 週間に，リトレシチニブ 1 錠およびプラセボ 3 錠の QD 投与を受けた。

24.1.4.3. 投与期間

24.1.2 項参照。

24.1.5. 評価項目

24.1.5.1. 有効性の評価項目

有効性の評価は副次評価項目であった。

SALT は，頭部の硬毛脱毛に基づく AA の重症度の定量的評価尺度である。全体の SALT スコアは脱毛の原因を区別せず，病因に関係なくすべての脱毛を考慮する。非 AA の SALT スコアは，AA に加えて他の病因による脱毛を併発している治験参加者における，AA 以外の頭部の脱毛のみを考慮する。「AA の SALT スコア ＝ 全体の SALT スコア – 非 AA の SALT スコア」である。

Patient’s Global Impression of Change（PGI-C）では，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，AA の改善または悪化について治験開始時と比較し評価した。治験参加者は「大いに改善」から「大いに悪化」までの 7 段階の回答のうちいずれか 1 つを選択した。

24.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性の評価には，聴覚検査，BAEP，神経学的検査，皮膚パンチ生検による表皮内神経線維密度（intraepidermal nerve fiber density：IENFD）および軸索腫脹の評価，有害事象および重篤な有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図ならびに身体的検査が含まれた。

24.1.6. 統計解析方法

24.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

18 歳以上 50 歳以下の成人約 60 例を 200/50 mg 群またはプラセボ群に 1:1 の比で割り付けることとした。

安全性の主要評価項目である，第 9 ヵ月の BAEP の I-V 波間潜時のベースラインからの変化量に関して，公表されている BAEP の I-V 波間潜時の標準偏差（standard deviation：SD）は 0.1～0.3 ms の範囲である。SD を 0.2 ms と仮定し，ベースラインからの変化量の SD を実際のスコアの SD と同様と仮定した場合，各投与群 30 例について，95%信頼区間（confidence interval：CI）の半幅は 0.07 ms となる。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

24.1.6.2. 解析対象集団

安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。治験参加者は，実際に投与を受けた治験薬に従い，解析した。

有効性解析対象集団：無作為割り付け後に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての治験参加者と定義した。データは割り付けられた治験薬に従い要約した。

24.1.6.3. 統計解析

有効性

全体および AA の SALT スコアのベースラインからの変化量は，プラセボ対照期では，非構造化共分散行列の仮定に基づき，ベースライン，投与群，来院，投与群および来院の交互作用を固定効果，治験参加者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。実薬継続投与期では，最初の投与群に従い，記述統計量を要約した。解析は観測データを用いることとした。

PGI-C 改善達成割合は，プラセボ対照期では，投与群ごとの改善達成した治験参加者の数および割合とその 95% CI（Clopper-Pearson 法に基づく），ならびに投与群間の差とその 95% CI（Chan and Zhang の正確な検定に基づく）を示した。何らかの理由で治験を中止した治験参加者または第 9 ヵ月より前に実薬継続投与期に移行した治験参加者をノンレスポンダーとみなした。実薬継続投与期では，観測データに基づき，最初の投与群に従い改善達成した治験参加者の数および割合とその 95% CI（Clopper-Pearson 法に基づく）を要約した。

安全性

I-V 波間潜時のベースラインからの変化量は，非構造化共分散行列の仮定に基づき，ベースライン，投与群，来院，投与群および来院の交互作用を固定効果，治験参加者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。第 6 ヵ月に実薬継続投与期に移行した治験参加者については，第 6 ヵ月までのデータのみをプラセボ対照期の解析に含めた。実薬継続投与期のデータは，記述統計量を用いて要約した。

BAEP の V 波振幅のベースラインからの変化量について，I-V 波間潜時と同一の方法の線形混合効果モデルを第 6 および 9 ヵ月のデータに用いた。実薬継続投与期のデータは，記述統計量を用いて要約した。

BAEP の V 波の消失は，治験参加者の数および割合の記述統計量を投与群および刺激強度ごとに示した。

皮膚パンチ生検による軸索腫脹を伴う IENF および IENFD のベースラインからの変化量について，連続変数の記述統計量を用いて要約した。

IENFD は，真皮と表皮のバリア（基底膜）を単独で貫通する線維および線維分枝の数をカウントすることで測定した。二次分枝は定量から除外し，断片はカウントしなかった。組織切片の長さ（mm）を測定し，線状表皮神経線維密度を表皮内神経線維数/mm として報告した。

軸索腫脹は軸索ごとにカウントした。単一または複数の腫脹を伴う IENF を単一の事象，すなわち軸索腫脹を伴う単一の軸索としてカウントした。各治験参加者ごとに，任意の数の腫脹を有する IENF の割合として報告した。総括報告書（clinical study report：CSR）では，評価項目「軸索ジストロフィー」は，軸索腫脹を伴う IENF の割合を指す。

有害事象，臨床的に重要な臨床検査値異常，心電図およびバイタルサインの異常の発現割合について，例数および割合を記述的に要約した。

24.2. 試験結果

本項は，プラセボ対照期に得た有効性データおよび主要評価終了日（primary completion date：PCD）時点のすべての安全性データを要約する。

24.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 24-3 に示した。

本治験では，計 131 例の治験参加者をスクリーニングした。71 例が二重盲検投与に無作為化され，投与を受けた（200/50 mg 群 36 例，プラセボ群 35 例）。このうち，6 例（8.5%）がプラセボ対照期に治験の中止または治験薬の投与中止に至った。内訳は，1 例（200/50 mg 群）が有害事象（前立腺炎）による治験薬の投与中止，2 例（200/50 mg 群およびプラセボ群の各 1 例）が追跡不能による治験中止，1 例（200/50 mg 群）が治験実施計画書からの逸脱（治験参加者が AA を有しておらず，選択基準を満たさなかった）による治験中止，2 例（200/50 mg 群およびプラセボ群の各 1 例）が治験参加者の同意撤回による治験中止であった。

PCD データカットオフの時点で，2 例はプラセボ対照期を完了したが，実薬継続投与期に移行しなかった。計 63 例が実薬継続投与期に移行した。32 例が 200/50 mg 群から Ext 50 mg 群に移行し，31 例がプラセボ群から Ext pbo-200/50 mg 群に移行した。このうち Ext 50 mg 群の 1 例は，重篤な有害事象の高安動脈炎のために治験を中止し，追跡調査期間に移行した。62 例が治験を継続した。

Table 24-3. Participant Evaluation Groups (All participants) (Protocol B7981037)

	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=36) n (%)	Placebo -> Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=35) n (%)	Total (N=71) n (%)
Screened: 131			
Screen Failure: 53			
Not Screen Failure but not Randomized: 7			
Assigned to Double Blind Treatment	36	35	71
Treated	36 (100.0)	35 (100.0)	71 (100.0)
Not Treated	0	0	0
Enter the Active Therapy Extension Phase	32 (88.9)	31 (88.6)	63 (88.7)
Analyzed for Safety			
Safety Analysis Set	36 (100.0)	35 (100.0)	71 (100.0)
Analyzed for Efficacy			
Efficacy Analysis Set	36 (100.0)	35 (100.0)	71 (100.0)

Source: 総括報告書本文 Table 4
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06FEB2022 (21:42) Source Data: adsl Table Generation: 28FEB2022 (02:09) (Data cutoff date : 04JAN2022 Database snapshot date : 03FEB2022) Output File: ./nda1_cdisc/B7981037/adsl_s002 Table 14.1.1.1 Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

全体として，治験参加者の特性は投与群間で同様であった。

- 平均年齢は 34.7 歳であった。
- 男性（29.6%）よりも女性（70.4%）が多かった。治験参加者の大部分は白人（76.1%）であり，15.5%が黒人またはアフリカ系アメリカ人，4.2%がアジア人であった。また，11.3%がヒスパニック／ラテン系であった。
- 治験参加者の 50.7%がポーランド，35.2%が米国，11.3%がカナダ，2.8%がオーストラリアの治験実施施設で登録された。

AA の初回の確定診断からの期間の中央値は 8.91 年であり，投与群間で同様であった。現在の AA の症状の継続期間の中央値は 3.02 年であった。

AA の重症度別の治験参加者の割合は投与群間で同様であった。

- AA の既往歴は投与群間で同様であった。計 50 例は非 AT/AU の治験参加者で，ベースライン時の SALT スコアの平均値（SD）は 56.9（27.55）であり，これらの特性は投与群間で同様であった。

ベースライン時の IENFD および軸索腫脹を伴う IENF の割合は，投与群間で同様であった。

- すべての検体の IENFD の平均値（SD）は 10.6（3.87）/mm であった。
- すべての検体の軸索腫脹を伴う IENF の割合の平均値（SD）は 1.8%（2.27%）であった。

24.2.2. 有効性の結果

すべての有効性評価は副次評価項目であった。

第 9 ヵ月までの全体および AA の SALT スコアのベースラインからの変化量

200/50 mg 群で，AA の SALT スコアは第 9 ヵ月までベースラインから減少し，ベースラインからの変化量の最小二乗平均値（least square mean：LSM）は，マイナスの絶対値が大きくなり，改善を示した。

AA の SALT スコアのベースラインからの変化量の LSM の減少（改善）は，第 3，6 および 9 ヵ月でプラセボ群（それぞれ-2.7，-5.1 および-6.8）と比較して 200/50 mg 群（それぞれ-23.0，-35.2 および-38.2）で大きかった。群間差の 95% CI はすべての時点で 0 を含まなかった。

全体の SALT スコアの結果は，AA の SALT スコアで認められた結果と一貫していた。

第 9 ヵ月までの PGI-C 改善達成割合（「大いに改善」または「中程度に改善」を達成した治験参加者の割合）

200/50 mg 群の第 3，6 および 9 ヵ月の PGI-C 改善達成割合（それぞれ 55.6%，58.3%および 52.8%）は，プラセボ群と比較して高かった。群間差の 95% CI は，第 3，6 および 9 ヵ月のいずれでも 0 を含まなかった。

24.2.3. 安全性の結果

主要評価項目

刺激強度 80 dB での BAEP の I-V 波間潜時の第 9 ヵ月でのベースラインからの変化量

80 dB での BAEP の I-V 波間潜時のベースライン時の平均値（SD）は，右側は 200/50 mg 群で 4.085（0.1614） ms，プラセボ群で 3.989（0.1946） ms，左側は 200/50 mg 群で 4.103（0.1531） ms，プラセボ群で 3.988（0.2235） ms であった。

第 9 ヵ月：

- 200/50 mg群およびプラセボ群の左右両側で，ベースラインからの顕著な変化はなかった。ベースラインからの変化量の95% CIはすべて0を含んだ。
- I-V 波間潜時のベースラインからの変化量に，200/50 mg 群およびプラセボ群の左右両側で顕著な差はなかった。群間差の 95% CI は 0 を含んだ。
- I-V 波間潜時の平均値は，治験参加者を本治験に含める際に，正常であることの定義として使用した公表された標準データ［平均値（SD）：4.0（0.21） ms］の範囲内であった。

I-V 波間潜時の延長について，臨床的に重要として一般的に認められている値は特にない。しかし，異常値の目安として，公表された平均値（4.0 ms）の 2SD（0.42 ms）超がよく利用される。第 9 ヵ月にプラセボ群の 1 例の I-V 波間潜時が，公表された平均値［平均値（SD）：4.0（0.21） ms］の 2SD を超えて延長した。本治験参加者の BAEP の結果からは，神経安全性に関する懸念は認められなかった。

副次評価項目

刺激強度 80 dB での BAEP の I-V 波間潜時の第 6 ヵ月でのベースラインからの変化量

第 6 ヵ月：

- 200/50 mg 群およびプラセボ群の左右両側で，ベースラインからの顕著な変化はなかった。ベースラインからの変化量の 95% CI はすべて 0 を含んだ。
- I-V 波間潜時のベースラインからの変化量に，200/50 mg 群およびプラセボ群の左右両側で顕著な差はなかった。群間差の 95% CI は 0 を含んだ。
- I-V 波間潜時の平均値は，治験参加者を本治験に含める際に，正常であることの定義として使用した公表された標準データ［平均値（SD）：4.0（0.21） ms］の範囲内であっ

た。第 6 ヵ月に I-V 波間潜時が公表された平均値［平均値（SD）：4.0（0.21） ms］の 2SD を超えて延長した治験参加者はいなかった。

刺激強度 80 dB での BAEP の V 波振幅の第 9 ヵ月までのベースラインからの変化量

80 dB での BAEP の V 波振幅のベースライン時の平均値（SD）は，200/50 mg 群［右側：0.573（0.1794） μV，左側：0.562（0.2002） μV］およびプラセボ群［右側：0.574（0.2021） μV，左側：0.556（0.1927） μV］で同程度であった。第 6 ヵ月および第 9 ヵ月では，200/50 mg 群およびプラセボ群で，ベースラインからの変化量（最大-0.051 μV の減少）およびベースラインからの変化率（最大-7.557%の減少）はわずかであった。2 群間の左右両側で，V 波振幅のベースラインからの変化量および変化率に顕著な差はなかった。

第 9 ヵ月までの刺激強度 80～40 dB での BAEP の V 波の消失

200/50 mg 群の 1 例を除くすべての治験参加者に，第 9 ヵ月まで刺激強度 80～40 dB で BAEP の V 波が存在した。200/50 mg 群の 1 例は，第 9 ヵ月に右側で 40 dB での BAEP の V 波が消失していた。本事象は片側性であり，第 6 ヵ月からの繰り返し評価では様々な強度で V 波の有無に変動がみられた。聴覚感度は，スクリーニングから第 9 ヵ月まで正常のままであった。本症例を神経聴覚学分野の専門家委員会が検討したところ，聴神経および聴性脳幹のいずれにも神経伝達異常の所見はなく，誘発された反応の振幅が小さすぎて脳波図で確認できないことが，V 波の消失の原因として考えられた。

皮膚パンチ生検による IENFD の第 9 ヵ月でのベースラインからの変化量

皮膚パンチ生検による IENFD のベースライン時の値は，200/50 mg 群［平均値（SD）：10.2（3.81）/mm，中央値（Q1，Q3）：9.8（7.4，13.3）/mm］およびプラセボ群［平均値（SD）：11.0（3.95）/mm，中央値（Q1，Q3）：10.7（7.7，13.6）/mm］で同程度であった。ベースラインおよびプラセボ対照期の終了時（end of placebo-controlled phase：EOP）［第 9 ヵ月（第 6 ヵ月に実薬継続投与期に移行した 2 例では第 6 ヵ月）］のいずれでも，200/50 mg 群およびプラセボ群の IENFD の平均値（SD）および中央値（Q1，Q3）は，公表されている正常範囲［平均値：9.8（3.6）/mm～13.8（6.7）/mm，中央値：6.6（5.3，9.0）/mm］と一致した。EOP では，リトレシチニブ群およびプラセボ群の IENFD の平均値および中央値に変化はなかった。リトレシチニブまたはプラセボの 9 ヵ月間の投与後に，一貫した変化のパターンは認められなかった。

橋本病（甲状腺機能低下症）およびビタミン B12 欠乏の既往がある 200/50 mg 群の 1 例に，断続的に始まり慢性化した下肢の感覚鈍麻の症状が認められた。本治験参加者では，IENFD が第 9 ヵ月にベースラインから 4.2/mm 減少した。最初の判定時の，注目すべき安全性事象の判定結果は，錯感覚および異常感覚であった（末梢性ニューロパチーではなかった）。ベースラインから第 9 ヵ月までの IENFD の減少が同程度またはそれ以上であった他の 3 例の治験参加者（200/50 mg 群 2 例，プラセボ群 1 例）に，神経学的な臨床症状および徴候は認められなかった。

皮膚パンチ生検による軸索腫脹を伴う IENF の割合の第 9 ヵ月でのベースラインからの変化量

健康人で，表皮内軸索腫脹は下肢遠位部に低頻度であるが様々な頻度で発現することが知られている。本治験では，皮膚パンチ生検による軸索腫脹を伴う IENF の割合のベースライン時の中央値（Q1，Q3）は，200/50 mg 群［1.0%（0.0%，3.0%）］およびプラセボ群［1.0%（0.0%，3.0%）］で同程度であった。軸索腫脹を伴う IENF の割合のベースラインからの変化量は最小限であり，EOP［第 9 ヵ月（第 6 ヵ月に実薬継続投与期に移行した 2 例では第 6 ヵ月）］の 200/50 mg 群およびプラセボ群で同程度であった。この結果は，リトレシチニブまたはプラセボの 9 ヵ月間の投与後に一貫した変化のパターンが認められなかったことを示している。200/50 mg 群とプラセボ群に明らかな差は認められなかった。

24.2.3.1. 有害事象

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の要約を，それぞれ Table 24-4 および Table 24-5 に示した。

PCD の時点で，53 例（74.6%）に計 141 件の治験薬との因果関係を問わない有害事象が報告され，このうち 15 例（21.1%）に認められた 22 件が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。プラセボ群と比較して 200/50 mg 群では，有害事象を報告した治験参加者の割合ならびに有害事象により投与を中止または中断した治験参加者の割合が高かった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象が 2 例に認められた。プラセボ群の 1 例に上腕骨骨折（重度，治験薬と関連なし，軽快）が認められた。Ext 50 mg 群の 1 例に高安動脈炎（治験薬と関連なし，回復せず）が認められ，本事象により治験を中止した。

大部分の有害事象は軽度または中等度であった。重度の有害事象がプラセボ群の 2 例に認められた。1 例は激しい忍者エクササイズ中に上腕骨骨折（重篤な有害事象）を認め，1 例は治験参加者の右足に農業機械が転倒した際に四肢損傷を認めた。

200/50 mg 群の 1 例は，前立腺炎により投与を中止したが，治験の規定来院を継続した。

計 7 例（200/50 mg 群 6 例，プラセボ群 1 例）が有害事象により投与を中断した。このうち，200/50 mg 群の 3 例は，治験薬と関連のある有害事象［下痢および嘔吐，処置後出血（生検部位からの出血）ならびに蕁麻疹］により投与を中断した。

Table 24-4. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) (SAS) (Protocol B7981037)

	Placebo-Controlled Phase[a]		Active Therapy Extension Phase		Overall Ritlecitinib Dose Regimen		
Number (%) of Participants	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=36) n (%)	Placebo (N=35) n (%)	Ext Ritlecitinib 50 mg QD (N=32) n (%)	Ext Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=31) n (%)	Ritlecitinib 200/50/50 mg QD (N=36) n (%)	Any Ritlecitinib (N=67) n (%)	Any Ritlecitinib + Placebo Total (N=71) n (%)
Participants evaluable for adverse events	36	35	32	31	36	67	71
Number of adverse events	78	57	3	3	81	84	141
Participants with adverse events	29 (80.6)	22 (62.9)	3 (9.4)	3 (9.7)	29 (80.6)	32 (47.8)	53 (74.6)
Participants with serious adverse events	0	1 (2.9)	1 (3.1)	0	1 (2.8)	1 (1.5)	2 (2.8)
Participants with severe adverse events	0	2 (5.7)	0	0	0	0	2 (2.8)
Participants discontinued from study due to adverse events[b]	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.8)	1 (1.5)	1 (1.4)
Participants discontinued study drug due to AE and continue Study[c]	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)	1 (1.5)	1 (1.4)
Participants with temporary drug discontinuation due to adverse events	6 (16.7)	1 (2.9)	0	0	6 (16.7)	6 (9.0)	7 (9.9)

Source: 総括報告書本文 Table 10
Includes all data collected since the first dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events participants are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
a. For participants who switch to the active therapy extension phase at Month 6, only their data through Month 6 will be included in the analysis.
b. Participants who have an AE record that indicates that the AE caused the participant to be discontinued from the study.
c. Participants who have an AE record that indicates that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the participant to be discontinued from study.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07FEB2022 (03:18) Source Data: adae Table Generation: 17FEB2022 (15:08) (Data cutoff date : 04JAN2022 Database snapshot date : 03FEB2022) Output File: ./nda1_cdisc/B7981037/adae_s010
Table 14.3.1.2.1.1 Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

Table 24-5. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) (SAS) (Protocol B7981037)

	Placebo-Controlled Phase[a]		Active Therapy Extension Phase		Overall Ritlecitinib Dose Regimen		
Number (%) of Participants	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=36) n (%)	Placebo (N=35) n (%)	Ext Ritlecitinib 50 mg QD (N=32) n (%)	Ext Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=31) n (%)	Ritlecitinib 200/50/50 mg QD (N=36) n (%)	Any Ritlecitinib (N=67) n (%)	Any Ritlecitinib + Placebo Total (N=71) n (%)
Participants evaluable for adverse events	36	35	32	31	36	67	71
Number of adverse events	16	5	0	1	16	17	22
Participants with adverse events	9 (25.0)	5 (14.3)	0	1 (3.2)	9 (25.0)	10 (14.9)	15 (21.1)
Participants with serious adverse events	0	0	0	0	0	0	0
Participants with severe adverse events	0	0	0	0	0	0	0
Participants discontinued from study due to adverse events[b]	0	0	0	0	0	0	0
Participants discontinued study drug due to AE and continue Study[c]	0	0	0	0	0	0	0
Participants with temporary drug discontinuation due to adverse events	3 (8.3)	0	0	0	3 (8.3)	3 (4.5)	3 (4.2)

Source: 総括報告書本文 Table 11
Includes all data collected since the first dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events participants are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
a. For participants who switch to the active therapy extension phase at Month 6, only their data through Month 6 will be included in the analysis.
b. Participants who have an AE record that indicates that the AE caused the participant to be discontinued from the study.
c. Participants who have an AE record that indicates that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the participant to be discontinued from study.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07FEB2022 (03:18) Source Data: adae Table Generation: 17FEB2022 (15:11) (Data cutoff date : 04JAN2022 Database snapshot date : 03FEB2022) Output File: ./nda1_cdisc/B7981037/adae_s011 Table 14.3.1.3.1.1 Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

いずれかの投与群で 2 例以上に認められた，治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象を，それぞれ Table 24-6 および Table 24-7 に示した。

投与群全体で最も多く報告された有害事象（5%超に認められた基本語）は，COVID-19（8.5%），上咽頭炎および頭痛（各 7.0%），ならびにざ瘡，膿疱性ざ瘡，悪心，嘔吐，上気道感染，浮動性めまいおよび感覚鈍麻（各 5.6%）であった。このうち，上咽頭炎，頭痛，膿疱性ざ瘡，嘔吐，上気道感染および浮動性めまいは，プラセボ群と比較して 200/50 mg 群で発現割合が高かった。

Table 24-6. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 2 Participants in Any Treatment Group by System Organ Class, and Preferred Term (All Causalities) (SAS) (Protocol B7981037)

Number of Participants Evaluable for AEs	Placebo-Controlled Phase[a]		Active Therapy Extension Phase		Overall Ritlecitinib Dose Regimen		
	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=36)	Placebo (N=35)	Ext Ritlecitinib 50 mg QD (N=32)	Ext Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=31)	Ritlecitinib 200/50/50 mg QD (N=36)	Any Ritlecitinib (N=67)	Any Ritlecitinib + Placebo Total (N=71)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害	0	3 (8.6)	0	0	0	0	3 (4.2)
リンパ節症	0	2 (5.7)	0	0	0	0	2 (2.8)
耳および迷路障害	2 (5.6)	2 (5.7)	0	0	2 (5.6)	2 (3.0)	4 (5.6)
耳鳴	2 (5.6)	0	0	0	2 (5.6)	2 (3.0)	2 (2.8)
胃腸障害	5 (13.9)	6 (17.1)	0	0	5 (13.9)	5 (7.5)	11 (15.5)
下痢	3 (8.3)	0	0	0	3 (8.3)	3 (4.5)	3 (4.2)
悪心	1 (2.8)	3 (8.6)	0	0	1 (2.8)	1 (1.5)	4 (5.6)
嘔吐	3 (8.3)	1 (2.9)	0	0	3 (8.3)	3 (4.5)	4 (5.6)
感染症および寄生虫症	16 (44.4)	9 (25.7)	2 (6.3)	2 (6.5)	16 (44.4)	18 (26.9)	26 (36.6)
膿疱性ざ瘡	4 (11.1)	0	0	0	4 (11.1)	4 (6.0)	4 (5.6)
気管支炎	1 (2.8)	1 (2.9)	0	0	1 (2.8)	1 (1.5)	2 (2.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (8.3)	3 (8.6)	0	0	3 (8.3)	3 (4.5)	6 (8.5)
上咽頭炎	2 (5.6)	1 (2.9)	1 (3.1)	1 (3.2)	3 (8.3)	4 (6.0)	5 (7.0)
副鼻腔炎	2 (5.6)	1 (2.9)	0	0	2 (5.6)	2 (3.0)	3 (4.2)
扁桃炎	2 (5.6)	0	0	0	2 (5.6)	2 (3.0)	2 (2.8)
上気道感染	2 (5.6)	1 (2.9)	1 (3.1)	0	3 (8.3)	3 (4.5)	4 (5.6)
尿路感染	0	2 (5.7)	0	1 (3.2)	0	1 (1.5)	3 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	3 (8.3)	6 (17.1)	0	0	3 (8.3)	3 (4.5)	9 (12.7)
四肢損傷	0	2 (5.7)	0	0	0	0	2 (2.8)
臨床検査	3 (8.3)	1 (2.9)	0	0	3 (8.3)	3 (4.5)	4 (5.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (5.6)	0	0	0	2 (5.6)	2 (3.0)	2 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	3 (8.3)	3 (8.6)	0	0	3 (8.3)	3 (4.5)	6 (8.5)
関節痛	1 (2.8)	1 (2.9)	0	0	1 (2.8)	1 (1.5)	2 (2.8)
神経系障害	9 (25.0)	7 (20.0)	0	0	9 (25.0)	9 (13.4)	16 (22.5)
浮動性めまい	3 (8.3)	1 (2.9)	0	0	3 (8.3)	3 (4.5)	4 (5.6)
頭痛	4 (11.1)	1 (2.9)	0	0	4 (11.1)	4 (6.0)	5 (7.0)
感覚鈍麻	1 (2.8)	3 (8.6)	0	0	1 (2.8)	1 (1.5)	4 (5.6)
錯感覚	1 (2.8)	1 (2.9)	0	0	1 (2.8)	1 (1.5)	2 (2.8)
精神障害	4 (11.1)	1 (2.9)	0	0	4 (11.1)	4 (6.0)	5 (7.0)
不眠症	2 (5.6)	0	0	0	2 (5.6)	2 (3.0)	2 (2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (11.1)	3 (8.6)	0	0	4 (11.1)	4 (6.0)	7 (9.9)
アレルギー性鼻炎	2 (5.6)	0	0	0	2 (5.6)	2 (3.0)	2 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	6 (16.7)	4 (11.4)	0	0	6 (16.7)	6 (9.0)	10 (14.1)
ざ瘡	2 (5.6)	2 (5.7)	0	0	2 (5.6)	2 (3.0)	4 (5.6)
そう痒症	0	2 (5.7)	0	0	0	0	2 (2.8)

Table 24-6. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 2 Participants in Any Treatment Group by System Organ Class, and Preferred Term (All Causalities) (SAS) (Protocol B7981037)

Number of Participants Evaluable for AEs	Placebo-Controlled Phase[a]		Active Therapy Extension Phase		Overall Ritlecitinib Dose Regimen		
	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=36)	Placebo (N=35)	Ext Ritlecitinib 50 mg QD (N=32)	Ext Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=31)	Ritlecitinib 200/50/50 mg QD (N=36)	Any Ritlecitinib (N=67)	Any Ritlecitinib + Placebo Total (N=71)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

Source: 総括報告書本文 Table 12

a. For participants who switch to the active therapy extension phase at Month 6, only their data through Month 6 will be included in the analysis for placebo-controlled phase.
Participants are counted only once per treatment per event.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied. MedDRA/J (v24.1) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07FEB2022 (03:18) Source Data: adae Table Generation: 01MAR2022 (15:00) (Data cutoff date : 04JAN2022 Database snapshot date : 03FEB2022) Output File: ./nda1_cdisc/B7981037/adae_s042_cut Table 14.3.1.2.1.3 Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

Table 24-7. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 2 Participants in Any Treatment Group by System Organ Class, and Preferred Term (Treatment Related) (SAS) (Protocol B7981037)

Number of Participants Evaluable for AEs	Placebo-Controlled Phase[a]		Active Therapy Extension Phase		Overall Ritlecitinib Dose Regimen		
	Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=36)	Placebo (N=35)	Ext Ritlecitinib 50 mg QD (N=32)	Ext Ritlecitinib 200/50 mg QD (N=31)	Ritlecitinib 200/50/50 mg QD (N=36)	Any Ritlecitinib (N=67)	Any Ritlecitinib + Placebo Total (N=71)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
胃腸障害	2 (5.6)	3 (8.6)	0	0	2 (5.6)	2 (3.0)	5 (7.0)
悪心	0	2 (5.7)	0	0	0	0	2 (2.8)
感染症および寄生虫症	4 (11.1)	0	0	0	4 (11.1)	4 (6.0)	4 (5.6)
膿疱性ざ瘡	4 (11.1)	0	0	0	4 (11.1)	4 (6.0)	4 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	3 (8.3)	1 (2.9)	0	0	3 (8.3)	3 (4.5)	4 (5.6)
ざ瘡	1 (2.8)	1 (2.9)	0	0	1 (2.8)	1 (1.5)	2 (2.8)

Source: 総括報告書本文 Table 13

a. For participants who switch to the active therapy extension phase at Month 6, only their data through Month 6 will be included in the analysis for placebo-controlled phase.
Participants are counted only once per treatment per event.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied. MedDRA/J (v24.1) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07FEB2022 (03:18) Source Data: adae Table Generation: 01MAR2022 (14:57) (Data cutoff date : 04JAN2022 Database snapshot date : 03FEB2022) Output File: ./nda1_cdisc/B7981037/adae_s044_cut Table 14.3.1.3.1.3 Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

24.2.3.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

24.2.3.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象が 2 例に認められた。プラセボ群の 1 例に上腕骨骨折（重度，治験薬と関連なし，軽快）が認められた。Ext 50 mg 群の 1 例に高安動脈炎（治験薬と関連なし，回復せず）が認められ，本事象により治験を中止した。

24.2.3.4. 有害事象による投与中止

プラセボ群では有害事象により投与を中止した治験参加者はいなかった。200/50 mg 群の 1 例は，前立腺炎により投与を中止したが，治験の規定来院を継続した。

24.2.3.5. 注目すべき安全性事象

日和見感染：200/50 mg 群の 1 例で第 30 日に水痘帯状疱疹ウイルス感染（軽度，治験薬と関連なし）が認められた。本事象は，外部の日和見感染判定委員会の評価を受ける基準に該当し，日和見感染の多神経分節性帯状疱疹（非隣接皮膚分節または 3 ヵ所以上の隣接皮膚分節）と判定された。本事象は局所性であり，治験参加者は治療として抗ウイルス療法を受けた。本事象は回復した。

結核：結核は認められなかった。

心血管関連事象：外部の心血管判定委員会により心血管関連事象の基準に該当すると判定された事象はなかった。

神経関連事象および聴覚関連事象：神経関連事象の基準に該当すると判定された有害事象は 9 例（200/50 mg 群 4 例，プラセボ群 5 例）に認められた。判定された神経関連事象は，錯感覚および異常感覚（6 例），無力症（1 例），傾眠（1 例）および浮動性めまい（回転性めまいおよび失神寸前の状態ではない）（1 例）であった。いずれも末梢性ニューロパチーの基準には該当しなかった。聴覚関連事象の基準に該当すると判定された事象はなかった。

悪性腫瘍：悪性腫瘍の基準に該当すると判定された事象はなかった。

COVID-19 関連の有害事象：新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019：COVID-19）関連の有害事象（COVID-19 または SARS-CoV-2 検査陽性）が 7 例（9.9%）に認められ，すべてプラセボ対照期に認められた。COVID-19 関連の有害事象は，200/50 mg 群（4 例）およびプラセボ群（3 例）に認められた。これらの有害事象は，すべて軽度または中等度であり回復した。いずれの事象も重篤ではなく，投与中止および投与中断に至らなかった。

24.2.3.6. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

24.2.3.6.1. 臨床検査値

臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。臨床検査値の異常に関連した重篤な有害事象は認められなかった。治験実施計画書に規定した中止基準を満たす臨床検査値の異常は認められなかった。

24.2.3.6.2. バイタルサインおよび心電図

ベースライン後のバイタルサインまたは Fridericia の補正式により補正した QT 間隔（QTcF）値が，事前に規定した基準を満たした治験参加者はほとんどいなかった。いずれの治験参加者も，治験実施計画書で規定した中止基準（QTcF が 500 msec 超および QTcF のベースラインからの増加が 60 msec 超）を満たさなかった。

24.3. 結論

有効性：

- 医師評価項目（SALT スコアのベースラインからの変化量）および患者報告評価項目（PGI-C 改善達成割合）で，200/50 mg 群はプラセボ群よりも優れていた。

安全性：

- リトレシチニブは，おおむね安全であり，忍容性も良好であった。
- 第 9 ヵ月まで，BAEP の I-V 波間潜時のベースラインからの変化量の平均値に，200/50 mg 群およびプラセボ群で顕著な変化はなく，I-V 波間潜時の平均値に 2 群間で顕著な差はなかった。I-V 波間潜時の平均値は，公表された標準データの範囲内であった。
- 第 9 ヵ月まで，200/50 mg 群およびプラセボ群で，80 dB での BAEP の V 波振幅のベースラインからの変化量およびベースラインからの変化率はわずかであった。V 波振幅のベースラインからの変化量および変化率に，2 群間で顕著な差はなかった。
- IENFD の平均値もしくは中央値または軸索腫脹を伴う IENF の割合の第 9 ヵ月でのベースラインからの変化量は最小限であり，200/50 mg 群およびプラセボ群で同程度であった。
- 死亡例は認められなかった。重度の有害事象はリトレシチニブ群で認められなかった。重篤な有害事象の発現例数はプラセボ群（1 例）および Ext 50 mg 群（1 例）で同程度であった。治験の中止または治験薬の投与中止に至った有害事象は，プラセボ群では認められなかったが，リトレシチニブ群では 1 例に認められた。
- 200/50 mg 群で日和見感染（帯状疱疹，局所性）が 1 件認められた。本事象は軽度であり，治験薬と関連なしであった。
- 神経関連事象の基準に該当すると判定された有害事象を発現した治験参加者数は，プラセボ対照期に投与群間で同程度であった。聴覚関連事象の感音性難聴および中枢性聴覚障害の基準に該当すると判定された事象は認められなかった。
- 血液学的検査値，脂質検査値，肝機能検査値および血液生化学検査値の平均値に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。バイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。

25. B7981032 試験（5.3.5.2.1，評価資料）

治験の標題：成人および青少年円形脱毛症患者を対象に PF-06651600 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

25.1. 試験概要[a]

治験実施施設：117 施設（アルゼンチン 2 施設，オーストラリア 6 施設，カナダ 9 施設，チリ 4 施設，中国 8 施設，コロンビア 3 施設，チェコ共和国 4 施設，ドイツ 6 施設，日本 7 施設，大韓民国 2 施設，メキシコ 1 施設，ポーランド 11 施設，ロシア連邦 9 施設，スペイン 6 施設，台湾 6 施設，英国 4 施設，米国 29 施設）

公表文献：なし

治験期間：2019 年 7 月 18 日～継続中（データカットオフ日：2022 年 2 月 28 日）

開発段階：第 3 相

25.1.1. 目的

本治験の主要，副次および探索的目的ならびに評価項目の一覧を Table 25-1 に示した。

[a] 社内資料より補足

Table 25-1. 治験の目的および評価項目, Protocol B7981032

種類	目的	評価項目
主要		
安全性	成人および青少年 AA 患者を対象に，リトレシチニブの長期の安全性および忍容性を評価する。	最後の治験参加者がフォローアップ来院を完了するまで，または第36ヵ月の来院から28日後までの以下の項目： • 有害事象の発現割合 • 重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象の発現割合 • 臨床的に重要なバイタルサインの異常の発現割合 • 臨床的に重要な臨床検査値異常の発現割合
副次		
有効性	成人および青少年 AA 患者を対象に，リトレシチニブの長期の有効性を評価する。	• 第36ヵ月までに全体およびAAのSALTスコア[a]（絶対値）≤10を達成した治験参加者の割合 • 第36ヵ月までに全体およびAAのSALTスコア[a]（絶対値）≤20を達成した治験参加者の割合 • 第36ヵ月までの全体およびAAのSALTスコア[a]のベースラインからの変化量 • 全体およびAAのSALTスコア[a]について，第36ヵ月までに75%以上の改善（SALT75）を達成した治験参加者の割合 • 第36ヵ月までに眉毛評価（EBA）スコアがベースラインから2段階以上の改善またはEBAスコア3を達成した治験参加者の割合 • 第36ヵ月までに睫毛評価（ELA）スコアがベースラインから2段階以上の改善またはELAスコア3を達成した治験参加者の割合

PRO	治験参加者の視点から治療上のベネフィットを検討し，その価値を示すため，患者中心アウトカムおよび支払者関連指標（payer relevant measures）に及ぼすリトレシチニブの影響を評価する。	• 第36ヵ月までにPatient's Global Impression of Change（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 • 第36ヵ月までのAlopecia Areata Patient Priority Outcomes（AAPPO）領域のベースラインからの変化量 • 第36ヵ月までのHADSの抑うつに関する下位尺度スコアのベースラインからの変化量 • 第36ヵ月までのHADSの不安に関する下位尺度スコアのベースラインからの変化量 • ベースライン時のHADS下位尺度スコアが抑うつを示唆した治験参加者のうち，第36ヵ月までの下位尺度スコアが抑うつの消失を示唆する「正常」への改善を達成した治験参加者の割合 • ベースライン時のHADS下位尺度スコアが不安を示唆した治験参加者のうち，第36ヵ月までの下位尺度スコアが抑うつの消失を示唆する「正常」への改善を達成した治験参加者の割合
三次／探索的		
PRO	治験参加者の視点から治療上のベネフィットを検討し，その価値を示すため，患者中心アウトカムおよび支払者関連指標（payer relevant measures）に及ぼすリトレシチニブの影響を評価する。	• 第36ヵ月までのBRIEF®2インデックススコア
PD およびバイオマーカー	PD および疾患関連バイオマーカーを経時的に評価する。	• 第 36 ヵ月までのリンパ球サブセット（T 細胞，B 細胞および NK 細胞）のベースラインからの変化量 • 第 36 ヵ月までの免疫グロブリン（IgA，IgG および IgM）のベースラインからの変化量
PK の目的		
PK	リトレシチニブの PK を評価する。	• 第 1 および 3 ヵ月の血漿中リトレシチニブ濃度

上記は治験計画書改訂第 5 版に基づくものであり，中間報告の CSR に結果がない項目は省略した。治験実施計画書改訂第 6 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）では評価期間を最長 60 ヵ月に延長している。
Abbreviations: AA = alopecia areata, BRIEF®2 = Behavior Rating Inventory of Executive Function, second editions, CSR = clinical study report, EBA = eyebrow assessment, ELA = eyelash assessment, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, Ig = immunoglobulin, NK = natural killer, PD = pharmacodynamics, PK = pharmacokinetics, PRO = patient reported outcome, SALT = Severity of Alopecia Tool.
a. AA の SALT スコアの結果は，中間報告の CSR には示していない。

25.1.2. 治験デザイン

本治験は，成人および 12 歳以上の青少年円形脱毛症（alopecia areata：AA）患者を対象に，PF-06651600（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，長期投与試験であり，現在実施中である。本治験の最長期間は約 38 ヵ月であり，これには最長 5 週間のスクリーニング期間，36 ヵ月の非盲検投与期間，および 4 週間のフォローアップ期間が含まれる。

本治験の新規の治験参加者には，導入量として 200 mg 1 日 1 回（once daily：QD）を 4 週間投与した後，50 mg QD を 35 ヵ月間投与した。これは POC（proof-of-concept）試験である B7931005 試験で，リトレシチニブの投与歴のない治験参加者が受けた用法・用量に基づいている。二重盲検プラセボ対照試験である B7981015 試験も，200 mg QD の導入投与後に 50 mg QD を投与する投与群を含んでおり，本治験の治験参加者は原則として B7981015 試験の試験デザインに従っている（Figure 25-1）。

有効性評価のベースラインの定義を以下に示す。

- 新規の治験参加者のベースラインは本治験の第 1 日のデータとした。
- B7931005 試験または B7981015 試験から移行した治験参加者のベースラインはそれぞれの先行試験の第 1 日のデータとした。ただし，それぞれの先行試験で収集されなかった評価項目のベースラインは本治験の第 1 日のデータとした。

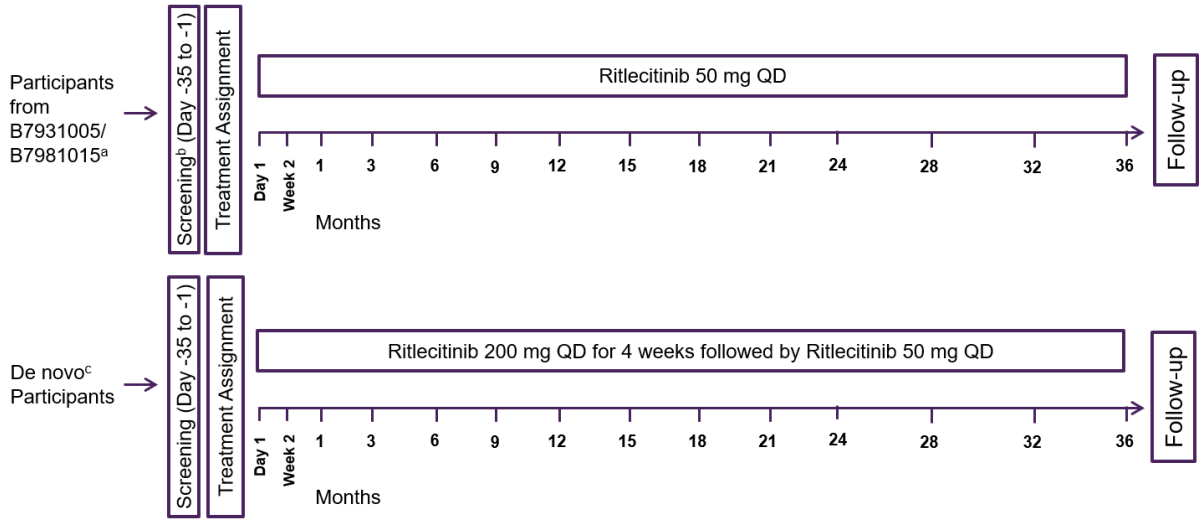
安全性評価のベースラインの定義を以下に示す。

- 新規の治験参加者のベースラインは本治験の第 1 日のデータとした。
- B7931005 試験または B7981015 試験から移行した治験参加者のうち，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 日を超える場合，ベースラインは本治験の第 1 日のデータとした。
- B7981015 試験から移行した治験参加者のうち，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 日以内の場合，ベースラインは B7981015 試験の第 1 日のデータとした。

含まれるデータ：中間報告の総括報告書（clinical study report：CSR）は，治験実施計画書改訂第 5 版に基づく，長期的な安全性および有効性を示している（データカットオフ日：2022 年 2 月 28 日）。データカットオフ日より前に組み入れられ，治験薬の投与を 1 回以上受けた治験参加者をデータ解析対象集団に含めた。本治験への登録は終了しており，最後の治験参加者は

2021 年 6 月 10 日に割り付けられた。評価日または発現日がデータカットオフ日以前のすべての安全性データを当該 CSR に含めた。有効性データは来院日ごとに示した。

Figure 25-1. B7981032 Study Design Schematic



QD = once daily

a. B7931005 試験または B7981015 試験から移行した治験参加者は，先行試験で治験薬の投与を受けた治験参加者と定義する。

b. B7981015 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 日以内の治験参加者に対するスクリーニングは不要とする。

c. 新規の治験参加者は B7931005 試験または B7981015 試験で治験薬の投与を受けていない治験参加者と定義する。これには B7931005 試験または B7981015 試験で同意を取得し，スクリーニングを実施したが，先行試験で治験薬の投与を受けなかった治験参加者も含む。

25.1.3. 診断および主な組み入れ基準

下記の主な選択基準および除外基準は，治験実施計画書改訂第 3 版に基づく AA の基準を除き，治験実施計画書改訂第 5 版に基づくものである。

25.1.3.1. 選択基準

主な選択基準は以下の通りであった。

<u>すべての治験参加者の選択基準</u>

- 本人，保護者または代諾者が同意書に署名する時点で，12 歳以上の者。18 歳未満の青少年は，治験依頼者，実施国の規制当局および治験審査委員会［（Institutional Review Board：IRB）／倫理委員会（Ethics Committee：EC）］により許可されている場合にのみ，本治験に組み入れる。許可されていない場合には，18 歳以上（または規制当局等が規定した年齢）の治験参加者のみを組み入れる。

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，先行試験から本治験までの期間が30日を超える治験参加者の選択基準

AAの診断を受けており，その他の脱毛の病因（牽引性脱毛症，瘢痕性脱毛症および休止期脱毛など）が認められない。AAとアンドロゲン性脱毛症を併発している者は，以下の条件を満たしている場合，組み入れを許容した。

- スクリーニング来院時および第1日の来院時のいずれでも，Severity of Alopecia Tool（SALT）によって測定したAAに起因する硬毛の脱毛面積が25%以上[a]［全頭脱毛症（alopecia totalis：AT）および汎発性脱毛症（alopecia universalis：AU）を含む］で，治験責任医師が全身療法に適していると判断した。
- スクリーニング来院時および第1日の来院時のいずれにでも過去6ヵ月以内に頭部のAAが認められた部位に硬毛の毛髪再生の徴候がない（新規の治験参加者のみ）。
- 現在のAAに起因する硬毛の脱毛症状が発症してから10年以内である（新規の参加者のみ）。

B7931005試験またはB7981015試験から移行するすべての治験参加者の選択基準

- B7931005試験から移行する治験参加者：
  - B7931005試験でのPF-06700841［チロシンキナーゼ（tyrosine kinase：TYK）2/ヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）1阻害薬］の最終投与が，本治験の第1日来院の12週より前である。
- B7981015試験から移行する治験参加者：
  - 34週以上の治験薬の投与を受けた。

25.1.3.2. 除外基準

主な除外基準は以下の通りであった。

すべての治験参加者の除外基準

- 治験実施計画書に規定した併用禁止薬の投与を受けた者。

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，先行試験から本治験までの期間が30日超の治験参加者の除外基準

- AAの評価に影響を及ぼす可能性があるその他の頭部の皮膚疾患（頭部乾癬，頭部皮膚炎など）を有する者。

[a] 治験実施計画書第4版以降は，同意／アセントの取得時点で12歳以上18歳未満の新規の治験参加者は，AAによる硬毛の脱毛面積が50%以上必要であるとした。

- 脱毛を引き起こす可能性がある活動性全身疾患（エリテマトーデス，甲状腺炎，全身性強皮症，扁平苔癬など）を有する者。

- 治験実施計画書で規定した精神状態のいずれかに該当する者。

- 難聴（過去 5 年間で進行した場合），突発性難聴，中耳もしくは内耳疾患（中耳炎，真珠腫，メニエール病，迷路炎など），または急性，不安定もしくは進行性と考えられるその他の聴覚障害を有する者。

- 臨床的に重要な，重度の進行性もしくはコントロール不良の腎疾患（活動性腎疾患または最近の腎結石を含むが，これらに限定されない），肝疾患，血液疾患，消化管疾患，代謝性疾患，内分泌疾患（特に脱毛と関連する可能性がある甲状腺疾患），肺疾患，心血管疾患，精神疾患，免疫／リウマチ疾患または神経疾患の現病歴または最近の既往歴を有する者。

- その他の重度の急性または慢性の医学的または精神的状態や臨床検査値異常があるため，治験参加や治験薬の投与に伴うリスクが上昇する可能性や治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある者。

- 治験責任医師またはファイザー社（または指名された者）が本治験への組み入れを不適切である，または治験手順および生活習慣に関する考慮事項を遵守する意思がないもしくは遵守できないと判断した者。

- 何らかの悪性腫瘍（ただし，適切に治療されたか切除された非転移性の皮膚基底細胞癌もしくは皮膚扁平上皮癌または子宮頸部上皮内癌を除く）を有する者またはその既往を有する者。

- リンパ増殖性障害の既往歴を有する者，リンパ腫もしくは白血病の既往歴を有する者またはリンパ系疾患に現在罹患していることを示唆する徴候もしくは症状のある者。

- 単発の播種性帯状疱疹もしくは播種性単純疱疹または再発性の（2 回以上発症した）限局性の皮膚分節帯状疱疹の既往歴を有する者。

- 第 1 日の前 6 ヵ月以内に，入院もしくは抗感染症薬の非経口療法を要する全身感染症またはそれ以外に治験責任医師が臨床的に重大と判断した全身感染症の既往歴を有する者。

- 免疫不全疾患［スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）血清検査陽性を含む］を有することがわかっている，または遺伝性免疫不全症患者の第一親等近親者である者。

- 水痘帯状疱疹ウイルス（varicella zoster virus：VZV）ワクチン接種歴の無い，または VZV 免疫グロブリン（IgG）抗体の存在が証明されていない 12 歳以上 18 歳未満の青少年。

- 第 1 日の前 4 週以内に抗菌薬，抗ウイルス薬，抗寄生虫薬，抗原虫薬もしくは抗真菌薬の経口投与を必要とする活動性の慢性もしくは急性の感染症または第 1 日の前 1 週以内にその他の除外基準に該当しない活動性感染症を有する者。

- 治験実施計画書で規定した検査アルゴリズムに従って B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）または C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus：HCV）に感染している者。

- 治験実施計画書に記載したいずれかの基準により示された，未治療または治療が不十分な活動性または潜伏結核感染のエビデンスのある者。

- スクリーニング時の胸部画像検査（胸部 X 線検査など）で異常所見が認められた者。これには，活動性結核，感染症，心筋症または悪性腫瘍が含まれるが，これらに限定されない。

- スクリーニング時に，治験実施計画書で規定した心臓の状態のいずれかに該当する者。

- スクリーニング時にいずれかの臨床検査値異常が認められた者（本治験で指定した臨床検査で異常値が認められ，必要と考えられる場合に実施した 1 回の再検査により異常値が確認された者）。

B7981015 試験から本治験までの期間が 30 日以内の治験参加者の除外基準

- B7981015 試験期間中または先行試験から本治験までの期間に，治験実施計画書に規定した中止基準に該当する安全性関連事象（例：重篤な感染症，臨床検査結果，心電図結果）が発現した者。

- 安全性関連事象により B7981015 試験を中止した者。安全性関連事象以外の問題により B7981015 試験を中止した治験参加者を本治験に組み入れる場合は，事前に治験依頼者と協議しなければならない。

25.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

25.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号などの情報を Table 25-2 に示した。

Table 25-2. Investigational Product Description, Protocol B7981032

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/ Potency	Dosage Form
PF-06651600-15 50 mg Round white to off-white tablet	19-DP-00098	19-004732	50 mg	Tablet
PF-06651600-15 50 mg Round white to off-white tablet	20-DP-00235	20-002774	50 mg	Tablet
PF-06651600-15 50 mg Round white to off-white tablet	N/A	17-001171	50 mg	Tablet
		19-000952		
		19-000953		
		19-001387		
		19-001388		
		19-001474		
		19-002042		
		19-002935		
		19-004522		
		19-004523		

N/A = not applicable.

25.1.4.2. 用法および用量[a]

B7931005 試験または B7981015 試験から移行した治験参加者には，PF-06651600 50 mg を非盲検下で QD 投与する。新規の治験参加者には，PF-06651600 200 mg を非盲検下で 4 週間 QD 投与した後，PF-06651600 50 mg を非盲検下で 35 ヵ月間 QD 投与する。

治験参加者は，いずれの治験薬も飲み込む前に細工したり，噛んだりせずに，そのまま服用した。

25.1.4.3. 投与期間

25.1.2 項を参照。

25.1.5. 評価項目

25.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

- リトレシチニブの薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価するため，第 1 ヵ月の投与前および投与 1 時間後，ならびに第 3 ヵ月の投与前，投与 0.5 および 3 時間後の血漿中リトレシチニブ濃度を測定した。
- 第 36 ヵ月までのリンパ球サブセット［T 細胞，B 細胞およびナチュラルキラー（natural killer：NK）細胞］および免疫グロブリン（IgA，IgG および IgM）のベースラインからの変化量を評価した。

25.1.5.2. 有効性の評価項目

有効性評価は，Table 25-1 に示したように来院時に実施した。

SALT は，頭部の硬毛脱毛に基づいて AA の重症度を定量的に評価する尺度である。SALT スコア 10 以下（SALT≤10）は，頭部の脱毛面積が 10%以下であることを示し，SALT スコア 20 以下（SALT≤20）は，頭部の脱毛面積が 20%以下であることを示す。SALT75 は，SALT スコアのベースラインからの 75%以上改善を示す。

睫毛評価（eyelash assessment：ELA）は，睫毛の脱毛を評価するために開発された Numerical Rating Scale（NRS）である。NRS は 0（なし）から 3（正常）までとした。

眉毛評価（eyebrow assessment：EBA）は，眉毛の脱毛を評価するために開発された NRS である。NRS は 0（なし）から 3（正常）までとした。

中間報告の CSR で報告した治験参加者または観察者が記入した質問票の結果には，Alopecia Areata Patient Priority Outcomes（AAPPO），Patient’s Global Impression of Change（PGI-C），Hospital Anxiety and Depression scale（HADS）および Behavior Rating Inventory of Executive Function, second editions（BRIEF®2）が含まれた。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

- PGI-C では，治験参加者に，1 項目の質問「治験開始以降，私の円形脱毛症は・・・」により，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するように依頼した。治験参加者は「かなり改善」から「かなり悪化」までの 7 つの回答のうちいずれか 1 つを選択した。新規の治験参加者は本治験の開始時を基準とした。B7931005 試験または B7981015 試験から移行した治験参加者は，先行試験の開始時を基準とした。データが得られない場合は本治験の開始時を基準とした。

- AAPPO は，過去 1 週間の脱毛，感情面の症状および活動制限を測定する自己記入式質問票である。

- HADS は，過去 1 週間の不安と抑うつの状態を評価するために用いる検証済みの 14 項目の患者報告アウトカム（patient reported outcome：PRO）尺度である。

- BRIEF®2 は，治験参加者の親または介護者が回答した。この尺度は，12 歳以上 18 歳未満の小児および青少年の実行機能の障害を評価するために用いられ，行動制御指数（Behavior Regulation Index：BRI），情緒制御指数（Emotional Regulation Index：ERI）および認知制御指数（Cognitive Regulation Index：CRI）の 3 つの指標を含む。

25.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性の評価には，有害事象，重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象の発現割合が含まれた。また，バイタルサイン，心電図，聴覚評価，身体的検査および臨床検査値の臨床的に重要な異常の発現割合も含まれた。第 1 日来院時点で 18 歳未満の治験参加者を対象として，発達に関するタナー段階を用いて身体および性成熟度を判定した。

25.1.6. 統計解析方法

25.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

治験参加者数は，正式な仮説検定ではなく，安全性データベースに関する規制当局からの要求に基づき，B7931005 試験（前期第 2 相試験）から移行する治験参加者数，B7981015 試験（後期第 2 相／第 3 相試験）から移行する治験参加者数および新規の治験参加者数を考慮して治験参加者数を決定した。本治験に組み入れられる治験参加者は，新規の治験参加者約 450 例を含め，全体で約 960 例とした。新規の治験参加者数は，B7931005 試験および B7981015 試験から移行する実際の治験参加者数に応じて変更できるよう計画した。

25.1.6.2. 解析対象集団[b]

安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての治験参加者と定義した。安全性は主要評価項目であり，安全性解析対象集団は主要な解析対象集団であった。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

[b] 総括報告書 16.1.9 項より補足

最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）：すべての有効性の解析対象集団であり，治験薬投与を受けたか否かにかかわらず，すべての治験参加者と定義した。

PK 解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され，少なくとも 1 つの測定可能な血漿中 PF-06651600 濃度データが得られたすべての治験参加者と定義した。

25.1.6.3. 統計解析

中間解析および結果報告はデータカットオフ（2022 年 2 月 28 日）後に実施した。有効性および安全性の解析は記述的（数値および割合，平均値ならびに標準偏差など）であった。正式な仮説検定は実施しなかったが，該当する場合は 95%両側信頼区間（confidence interval：CI）を報告した。また，新規の治験参加者および先行試験から移行した治験参加者のそれぞれについてデータを要約した。

主要評価項目である有害事象，重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象，ならびに臨床的に重要なバイタルサインおよび臨床検査値の異常は，例数および割合などの要約統計量を用いて要約した。

副次評価項目である SALT は，本中間解析では全体の SALT スコアを示した。全体の SALT スコアは，病因に関係なくすべての脱毛を含んでいる（例：アンドロゲン性脱毛症および AA による頭部の脱毛のいずれも含んでいる）。

本治験は非盲検非比較試験である。したがって，統計的仮説検定は実施しなかった。

25.2. 試験結果

25.2.1. 治験参加者の内訳および特性

治験参加者の内訳を Table 25-3 に，中止理由の内訳を Table 25-4 に示した。

本 CSR 作成時点では，計 1257 例の治験参加者がスクリーニングされ，このうち 1052 例が割り付けられ，1050 例が投与を受けた。治験薬の投与に割り付けられた治験参加者 1052 例のうち，247 例（23.5%）が中止した（Table 25-4）。

最も多かった中止理由は，「有効性の欠如」（5.7%），「治験参加者の同意撤回」（5.3%）および「組み入れ基準を満たさなくなった」（4.4%）であった。「組み入れ基準を満たさなくなった」のために中止した治験参加者の大部分（46 例中 42 例）は青少年であり，その大部分は，治験実施計画書改訂第 4 版に追加された青少年の治験薬投与継続基準（25.4.1 項）を満たさなかったために中止した。10 例（1.0%）が新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019：COVID-19）関連の理由により中止した。

Table 25-3. Participant Evaluation Groups, Protocol B7981032

	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=449) n (%)	Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603) n (%)	Total (N=1052) n (%)
Screened	649	608	1257
Screen Failure	200	5	205
Not Screen Failure but not Randomized	0	0	0
Assigned to Treatment	449	603	1052
Treated	447 (99.6)	603 (100.0)	1050 (99.8)
Not Treated	2 (0.4)	0	2 (0.2)
Analyzed for Efficacy			
Full Analysis Set (FAS)	449 (100.0)	603 (100.0)	1052 (100.0)
Analyzed for Safety			
Safety Analysis Set (SAS)	447 (99.6)	603 (100.0)	1050 (99.8)

Source：総括報告書本文 Table 3
Assigned to Treatment is the denominator used for percentages.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28MAR2022 (15:05) Source Data: adsl Table Generation: 28MAR2022 (16:46)
(Data cutoff date : 28FEB2022 Database snapshot date : 18MAR2022) Output File: ./nda1_cdisc/B7981032_NDA/adsl_s002
Table 14.1.1.1 Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

Table 25-4. Disposition Events Summary - FAS (Protocol B7981032)

Number (%) of Participants	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=449) n (%)	Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603) n (%)	Total (N=1052) n (%)
Disposition phase: Open Label Treatment			
Discontinued	97 (21.6)	150 (24.9)	247 (23.5)
Adverse Event	15 (3.3)	23 (3.8)	38 (3.6)
Death	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
Lack of Efficacy	15 (3.3)	45 (7.5)	60 (5.7)
Lost to Follow-Up	11 (2.4)	14 (2.3)	25 (2.4)
Non-Compliance with Study Drug	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.4)
Physician Decision	2 (0.4)	0	2 (0.2)
Pregnancy	6 (1.3)	2 (0.3)	8 (0.8)
Withdrawal By Participant	24 (5.3)	32 (5.3)	56 (5.3)
No Longer Meets Eligibility Criteria	18 (4.0)	28 (4.6)	46 (4.4)
Other	2 (0.4)	4 (0.7)	6 (0.6)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18MAR2022 (02:25) Source Data: adds Table Generation: 28MAR2022 (21:57)
(Data cutoff date : 28FEB2022 Database snapshot date : 18MAR2022) Output
File: ./nda1 cdisc/B7981032 NDA/adds s001
Table 14.1.1.2.2 Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

- 本治験の第 1 日に，治験参加者の大部分（85.2%）は 18 歳以上であり，年齢の平均値［標準偏差（standard deviation：SD）］は 34.0（14.34）歳であった。青少年（12 歳以上 17 歳以下）は 156 例（14.8%）であり，割合は新規の治験参加者（16.9%）および先行試験から移行した治験参加者（13.3%）で同様であった。青少年は，オーストラリア，チリ，中国，日本，メキシコ，ロシア連邦，韓国，台湾および米国でのみ登録された。

- 男性（36.9%）よりも女性（63.1%）が多かった。性別の分布は，新規の治験参加者および先行試験から移行した治験参加者で同様であった。

- AA 診断後の罹病期間の中央値（範囲）は 7.05（0.11～61.04）年であり，現在の AA の罹病期間の中央値（範囲）は 2.82（0.11～14.26）年であった。

- 新規の治験参加者の選択基準は，ベースライン時の SALT スコアが 25 以上であった（一方，先行試験では SALT スコアが 50 以上である必要があった）。

- 計 428 例（40.7%）の治験参加者（先行試験から移行した治験参加者 45.3%，新規の治験参加者 34.5%）が，ベースライン時 SALT スコア 100%を指標とする AT/AU に分類された。

- ベースライン時の SALT スコアの平均値（SD）は，先行試験から移行した治験参加者で 90.5（14.5），新規の治験参加者で 74.5（27.3）であった。

- 非 AT/AU の治験参加者のベースライン時の SALT スコアの平均値（SD）は，先行試験から移行した治験参加者で 82.7（15.8），新規の治験参加者で 61.1（24.7）であった。

25.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

- 新規の治験参加者では，第 1 ヵ月（200 mg 投与）の投与前の平均血漿中リトレシチニブ濃度は，第 3 ヵ月（50 mg 投与）の投与前の平均血漿中濃度と比較して高かった。

- 先行試験から移行した治験参加者では，投与前の平均血漿中リトレシチニブ濃度は第 1 ヵ月（50 mg 投与）および第 3 ヵ月（50 mg 投与）で同程度であった。

- 薬力学の結果は 25.2.4.6 項に示した。

25.2.3. 有効性の結果[a]

中間報告の CSR には，Table 25-1 に示した AA SALT スコアを除く副次評価項目および探索的評価項目である BRIEF®2 の，2022 年 2 月 28 日（データカットオフ日）時点の結果を含む。

第 24 ヵ月および第 28 ヵ月に達した治験参加者の数は限られており，第 36 ヵ月に達した治験参加者は認められなかった。これらの時点では治験参加者数が少ないため，特に指定のない限り，データ解釈には限界がある。

新規の治験参加者および先行試験から移行した治験参加者のいずれも，以下に示したように臨床的に意味のある毛髪再生および患者中心のアウトカムの改善を示した。

新規の治験参加者

- SALT スコア≤10 を達成した治験参加者の割合は経時的に増加した。第 18 ヵ月に，SALT スコア≤10 を達成した治験参加者の割合は 59.2%であった。

- SALT スコア≤20 を達成した治験参加者の割合は経時的に増加した。第 18 ヵ月に，SALT スコア≤20 を達成した治験参加者の割合は 69.4%であった。

- SALT75 を達成した治験参加者の割合は経時的に増加した。

- 経時的に SALT スコアの平均値は低下し，ベースラインからの変化量は増加した（マイナスの絶対値が大きくなり，改善を示した）。

- EBA 改善および ELA 改善の達成割合は，経時的に増加し，第 18 ヵ月にそれぞれ 60.3%および 59.1%に達した。

- 治験参加者の大部分が PGI-C 改善（「中程度に改善」または「大いに改善」と定義）を達成した。PGI-C 改善達成割合は，経時的に増加し，第 18 ヵ月に 81.6%であった。

[a] 総括報告書 Table 14.2.1.5.1 より補足

- 第 18 ヵ月まで経時的に AAPPO の脱毛が改善した。感情面の症状および活動制限スコアの平均値（SD）のベースラインからの変化量は，第 18 ヵ月にそれぞれ-1.19（1.226）および-0.40（0.870）であった。

- ベースライン時の不安および抑うつスコアの平均値（4.8，2.7）がいずれも「正常」に該当する値を示したため，当該スコアの平均値のベースラインからの変化量からは結論を得られなかった。

- ベースライン時の HADS 下位尺度スコアが不安を示唆した治験参加者の過半数（第 1 ヵ月時 51.1%および第 12 ヵ月時 54.4%）が「正常」に改善した。

- ベースライン時の HADS 下位尺度スコアが抑うつを示唆した治験参加者の過半数（第 1 ヵ月時 53.1%および第 12 ヵ月時 58.6%）が「正常」に改善した。

- BRIEF®2（探索的評価項目）の解析により，ベースラインから第 6 ヵ月までの変化量は最小限であり，リトレシチニブ投与が青少年の行動制御指数（Behavior Regulation Index：BRI），情緒制御指数（Emotional Regulation Index：ERI）および認知制御指数（Cognitive Regulation Index：CRI）スコアに顕著な影響を及ぼさないことが示唆されたが，症例数が少ないため結果の解釈は限界がある。

<u>先行試験から移行した治験参加者</u>

- SALT スコア≤10 を達成した治験参加者の割合は経時的に増加した。第 18 ヵ月に，SALT スコア≤10 を達成した治験参加者の割合は 47.8%であった。

- SALT スコア≤20 を達成した治験参加者の割合は経時的に増加した。第 18 ヵ月に，SALT スコア≤20 を達成した治験参加者の割合は 58.1%であった。

- SALT75 を達成した治験参加者の割合は経時的に増加した。

- 経時的に SALT スコアの平均値は低下し，ベースラインからの変化量は増加した（マイナスの絶対値が大きくなり，改善を示した）。

- EBA 改善および ELA 改善の達成割合は，経時的に増加し，第 18 ヵ月にそれぞれ 70.8%および 67.3%に達した。

- 治験参加者の大部分が PGI-C 改善を達成した。PGI-C 改善達成割合は，経時的に増加し，第 18 ヵ月に 75.0%であった。

- 第 18 ヵ月まで AAPPO の脱毛が経時的に改善した。感情面の症状および活動制限スコアの平均値（SD）のベースラインからの変化量は，第 18 ヵ月にそれぞれ-1.12（1.102）および-0.47（0.773）であった。

- ベースライン時の不安および抑うつスコアの平均値（4.7，2.9）がいずれも「正常」に該当する値を示したため，当該スコアの平均値のベースラインからの変化量からは結論を得られなかった。

- ベースライン時の HADS 下位尺度スコアが不安を示唆した治験参加者の過半数（第 1 ヵ月時 54.2%および第 12 ヵ月時 62.6%）が「正常」に改善した。

- ベースライン時の HADS 下位尺度スコアが抑うつを示唆した治験参加者の過半数（第 1 ヵ月時 56.9%および第 12 ヵ月時 70.0%）が「正常」に改善した。

- BRIEF®2（探索的評価項目）の解析により，ベースラインから第 6 ヵ月までの変化量は最小限であり，リトレシチニブ投与が青少年の BRI，ERI および CRI スコアに顕著な影響を及ぼさないことが示唆されたが，症例数が少ないため結果の解釈は限界がある。

25.2.4. 安全性の結果

25.2.4.1. 有害事象[a]

治験薬との因果関係を問わない有害事象の要約を Table 25-5 に示した。

- 全体で 798 例（76.0%）に有害事象が認められ，このうち 350 例（78.3%）が新規の治験参加者，448 例（74.3%）が先行試験から移行した治験参加者であった。

- 43 例（4.1%）に重篤な有害事象が認められた。

- 52 例（5.0%）に重度の有害事象が認められた。

- 48 例（4.6%）が有害事象により治験または治験薬の投与を中止した。

[a] 総括報告書本文 12.2 項より補足

Table 25-5. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number (%) of Participants	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) n (%)	Ritlecitinib 50 mg (roll-over) n (%)	Total n (%)
Participants evaluable for adverse events	447	603	1050
Number of adverse events	1448	1442	2890
Participants with adverse events	350 (78.3)	448 (74.3)	798 (76.0)
Participants with serious adverse events	18 (4.0)	25 (4.1)	43 (4.1)
Participants with severe adverse events	24 (5.4)	28 (4.6)	52 (5.0)
Participants discontinued from study or study drug due to adverse events [a]	22 (4.9)	26 (4.3)	48 (4.6)
Participants with temporary drug discontinuation due to adverse events	91 (20.4)	99 (16.4)	190 (18.1)

Includes all data collected since the first dose of study drug. Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
Except for the Number of Adverse Events participants are counted only once per treatment in each row.
a. Participants who have an AE record that indicates that the AE caused the participant to be discontinued from the study or that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn.
One participant experienced 2 events which were reported as resulting in discontinuation in Study B7981032: (1) a Study B7981015 TEAE (PT=myalgia; SOC=Musculoskeletal and connective tissue disorders) which continued to Study B7981032 and (2) a Study B7981032 TEAE (PT=fatigue; SOC=General disorders and administration site conditions).
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18MAR2022 (11:43) Source Data: adae Table Generation: 11APR2022 (10:38)
(Data cutoff date : 28FEB2022 Database snapshot date : 18MAR2022) Output File: ./nda1_cdisc/B7981032_NDA/adae_s010
Table 14.3.1.2.1 Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

いずれかの投与群で 5%以上に認められた，治験薬との因果関係を問わない有害事象を Table 25-6 に示した。

- 最も多く報告された有害事象は，ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性（全体 12.4%；新規の治験参加者 13.4%，先行試験から移行した治験参加者 11.6%），頭痛（全体 12.0%；新規の治験参加者 16.3%，先行試験から移行した治験参加者 8.8%）およびざ瘡（全体 7.6%；新規の治験参加者 11.6%，先行試験から移行した治験参加者 4.6%）であった。

- ほとんどの有害事象は軽度または中等度であった。重度の有害事象は 52 例（5.0%）に認められ，内訳は新規の治験参加者で 24 例，先行試験から移行した治験参加者で 28 例であった。

- 最も多く報告された（2 例以上に報告された）重度の有害事象は，妊娠［4 例（0.4%）］，ＣＯＶＩＤ－１９［3 例（0.3%）］，ならびにＣＯＶＩＤ－１９肺炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，乳癌，頭痛，急性呼吸不全，虫垂炎およびＣＯＶＩＤ－１９の疑い［各 2 例（0.2%）］であった。

Table 25-6. Treatment-Emergent Adverse Events ≥ 5% in Any Treatment Group by Preferred Term (All Causalities) – SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs Number (%) of Participants: by Preferred Term	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447) n (%)	Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603) n (%)	Total (N=1050) n (%)
ざ瘡	52 (11.6)	28 (4.6)	80 (7.6)
咳嗽	26 (5.8)	34 (5.6)	60 (5.7)
疲労	30 (6.7)	19 (3.2)	49 (4.7)
頭痛	73 (16.3)	53 (8.8)	126 (12.0)
上咽頭炎	38 (8.5)	20 (3.3)	58 (5.5)
発熱	35 (7.8)	30 (5.0)	65 (6.2)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	60 (13.4)	70 (11.6)	130 (12.4)
上気道感染	26 (5.8)	34 (5.6)	60 (5.7)
蕁麻疹	36 (8.1)	12 (2.0)	48 (4.6)

Source：総括報告書本文 Table 20
Participants are only counted once per treatment per event.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied. MedDRA/J (v24.1) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18MAR2022 (11:43) Source Data: adae Table Generation: 11APR2022 (10:21)
(Data cutoff date : 28FEB2022 Database snapshot date : 18MAR2022) Output
File: ./nda1_cdisc/B7981032_NDA/adae_s030
Table 14.3.1.2.2 Ritlecitinib is for Pfizer internal use.

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象を，それぞれ Table 25-8 および Table 25-9 に示した。

25.2.4.2. 死亡

2 例に死亡が認められた。新規の治験参加者の 1 例は乳癌のために死亡し，先行試験から移行した治験参加者の 1 例は急性呼吸不全および心肺停止のために死亡した。これらの有害事象は，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

25.2.4.3. 重篤な有害事象

全体で，43 例（4.1%）に 51 件の重篤な有害事象が認められ，内訳は新規の治験参加者 18 例に 21 件，先行試験から移行した治験参加者 25 例に 30 件であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は，急性呼吸不全および虫垂炎（各 3 例）ならびに自然流産，乳癌，ＣＯＶＩＤ－１９およびＣＯＶＩＤ－１９肺炎（各 2 例）であった。

重篤な有害事象が認められた 43 例のうち，7 例（自然流産 2 例，ならびに過敏症，腎盂腎炎，乳癌，悪性黒色腫および精巣癌各 1 例）が治験薬と関連ありと判断された。治験薬と関連のある重篤な有害事象は，乳癌（軽快）および悪性黒色腫（未回復）を除き，すべて回復した。

25.2.4.4. 有害事象による投与中止

48 例（4.6%）が有害事象により治験または治験薬の投与を中止した。

25.2.4.5. 注目すべき安全性事象

重篤な感染症：10 例（1.0%）に重篤な感染症の虫垂炎（3 例），ＣＯＶＩＤ－１９（2 例），ＣＯＶＩＤ－１９肺炎（重篤な感染症の敗血症性ショックも発現した 1 例を含む 2 例）ならびにブドウ球菌性敗血症，腎盂腎炎および外陰部膿瘍（各 1 例）が認められた。

虫垂炎の 1 件（軽快）を除きいずれの事象も回復し，腎盂腎炎の 1 例は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

日和見感染：外部の日和見感染判定委員会により日和見感染の基準に該当すると判定された事象はなかった。

結核：結核に関連する有害事象の大部分は軽度であり，いずれも重篤ではなかった。活動性結核はいずれの治験参加者にも認められなかった。

- 結核に関連する有害事象は全体で 26 例（2.5%）［新規の治験参加者 8 例（1.8%），先行試験から移行した治験参加者 18 例（3.0%）］に認められた。
    - 11 例は潜伏結核と診断された。
    - 15 例に結核菌検査陽性（潜伏結核および活動性結核のいずれも否定された，または診断がつかなかった）が認められた。
- 他の 2 例（活動性結核および潜伏結核の既往歴なし）は結核菌検査陽性であったが，本 CSR 作成時点で，治験実施計画書で規定した専門家による評価が保留であった。

帯状疱疹：10 例（1.0%）［新規の治験参加者 4 例（0.9%），先行試験から移行した治験参加者 6 例（1.0%）］に 11 件［帯状疱疹（基本語）10 件，ヘルペス後神経痛 1 件］の帯状疱疹に関連した有害事象が認められた。

- 帯状疱疹に関連する有害事象は 20～71 歳の治験参加者に認められ，1 例を除き全員が女性であった。11 件の帯状疱疹に関連した有害事象のうち 4 件は軽度であり，それ以外はすべて中等度であった。1 件（軽快，治験薬と関連あり，治験薬の投与中止に至った）を除きすべての事象が回復した。
- 10 件の帯状疱疹のうち 8 件は，単一の皮膚分節のみに認められたため，外部の日和見感染判定委員会の評価を受ける基準に該当しなかった。2 件の帯状疱疹は，2 つの隣接皮膚分節に認められたため，外部の日和見感染判定委員会の評価を受ける基準に該当したが，いずれも日和見感染の基準に該当しなかった。
- 1 件のヘルペス後神経痛は外部の日和見感染判定委員会の評価を受ける基準に該当しなかった。
- いずれの帯状疱疹も重篤ではなく，播種性もなかった。

単純ヘルペス：17 例（1.6%）［新規の治験参加者 11 例（2.5%），先行試験から移行した治験参加者 6 例（1.0%）］に 27 件の単純ヘルペスに関連する有害事象が認められた。27 件のうち，21 件が口腔ヘルペス（基本語），4 件が単純ヘルペス（基本語），2 件が鼻ヘルペス（基本語）であった。また，単純ヘルペス（基本語）が認められた 4 例中 1 例（前額単純ヘルペス）では，ヘルペス眼感染（眼瞼単純ヘルペス）も認められた。

- 単純ヘルペスはいずれも軽度および中等度であった。これらの事象により治験薬の投与を中止した治験参加者はいなかった。これらの事象はいずれも重篤ではなかった。

- これらの事象はいずれも外部の日和見感染判定委員会の評価を受ける基準に該当しなかった。

心血管関連事象および血栓塞栓関連事象：3 例が外部の心血管判定委員会により心血管関連事象および血栓塞栓関連事象の基準に該当すると判定された。3 例はいずれも心血管関連事象の既知のリスク因子を有していた。

- 先行試験から移行した治験参加者の 1 例（50 代女性）に，致死性の心血管性突然死の基準に該当すると判定された事象が 2 件（基本語：急性呼吸不全，心肺停止）認められた。

- 新規の治験参加者の 1 例（40 代男性）に，非致死性の心筋梗塞の基準に該当すると判定された事象が 1 件（基本語：急性心筋梗塞）認められた。本治験参加者は心筋梗塞に対して，非致死性の心血管関連事象の基準に該当すると判定された心臓カテーテル法［冠動脈血行再建（経皮的冠動脈形成術）］を受けた。

- 新規の治験参加者の 1 例（40 代女性）に，非致死性の虚血性脳卒中の基準に該当すると判定された事象が 2 件（基本語：網膜動脈閉塞，抗リン脂質抗体症候群）認められた。

神経関連事象および聴覚関連事象：神経関連事象および聴覚関連事象の可能性のある事象が，外部の神経安全性事象判定委員会で評価され，神経安全性事象の基準に該当すると判定された事象は以下のとおりであった。

本治験は実施中であるため，データカットオフ時点で判定が決定していない事象もあった。

- 神経関連事象：神経関連事象の基準に該当すると判定された有害事象が 50 例に認められた。5 例超に認められた高位語［Customized MedDRA Query（CMQ）を用いて同定した］のうち，頭痛が 10 例（新規の治験参加者 4 例および先行試験から移行した治験参加者 6 例）に認められ，錯感覚および異常感覚が 13 例（新規の治験参加者 6 例および先行試験から移行した治験参加者 7 例）に認められた。

- 聴覚関連事象：聴覚関連事象として報告された有害事象は，治験実施計画書に規定した聴覚検査の結果（自発的に報告された難聴に関連する有害事象が認められない場合を含む）および自発的に報告された難聴に関連する有害事象を対象とした。

    - 感音性難聴と判定された難聴に関連する有害事象が 9 例に認められた。このうち，2 例が新規の治験参加者であり，7 例が先行試験から移行した治験参加者であった。

- 感音性難聴の基準に該当すると判定された有害事象のうち，1 例は規定来院の聴覚検査時に難聴を報告した。感音性難聴の基準に該当すると判定された残りの有害事象は，治験実施計画書に規定した聴覚検査の結果から該当すると判定されており，いずれも治験参加者が自発的に報告したものではなかった。

- 神経安全性事象判定委員会により中枢性聴覚障害の基準に該当すると判定された事象はなかった。

悪性腫瘍

- 非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍：悪性腫瘍の判定基準に該当する有害事象が 5 件（乳癌の基準に該当すると判定された事象が 2 件，甲状腺癌，黒色腫および精巣癌の基準に該当すると判定された事象が各 1 件）認められた。5 件すべてが重篤な有害事象であった。これらの事象により治験薬の投与が中止され，治験参加者は治験を中止した。

  - 新規の治験参加者 1 例（60 代女性）に，重篤な有害事象である乳房の紡錘細胞癌（医師報告用語）が認められた。転帰は死亡であり，治験責任医師により重度で治験薬と関連なしと判断された。

  - 先行試験から移行した治験参加者 1 例（60 代女性）に，重篤な有害事象である乳癌（転帰は軽快であり，治験責任医師により重度で治験薬と関連ありと判断された）が認められた。

  - 新規の治験参加者 1 例（20 代男性）に，重篤な有害事象である甲状腺乳頭癌（転帰は未回復であり，治験責任医師により重度で治験薬と関連なしと判断された）が認められた。

  - 先行試験から移行した治験参加者 1 例（50 代女性）に，重篤な有害事象である悪性黒色腫（転帰は未回復であり，治験責任医師により中等度で治験薬と関連ありと判断された）が認められた。

  - 新規の治験参加者 1 例（20 代男性）に，重篤な有害事象である精巣癌（転帰は回復であり，治験責任医師により重度で治験薬と関連ありと判断された）が認められた。

- 非黒色腫皮膚癌：非黒色腫皮膚癌の判定基準に該当する有害事象が 3 例に 3 件（基底細胞癌の基準に該当すると判定された事象 2 件，皮膚有棘細胞癌の基準に該当すると判定された事象 1 件）認められた。いずれも重篤な有害事象であり，転帰は回復であった。治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。1 例が基底細胞癌により治験薬の投与を中断した。

皮膚関連事象：治験薬投与後に発現した皮膚関連事象（CMQ を用いて同定した）が 262 例（25.0%）に認められた。

- 最も多く報告された（治験参加者の 2%以上で報告された）皮膚関連事象（基本語）は，ざ瘡（7.6%），蕁麻疹（4.6%）および毛包炎（3.6%）であった。

- 最も多く報告された高位語は，ざ瘡（8.3%），皮膚炎および湿疹（各 6.8%），蕁麻疹（4.6%），細菌感染 NEC（3.6%）ならびに発疹，皮疹および発疹 NEC（各 2.0%）であった。

- いずれの皮膚関連事象も重篤ではなかった。

- 3 例が皮膚関連事象［帯状疱疹，ざ瘡および湿疹（各 1 例）］のために中止した。

妊娠中の曝露[a]：15 例（新規の治験参加者 10 例および先行試験から移行した治験参加者 5 例）に妊娠中の曝露が認められた。女性治験参加者で 9 件，男性治験参加者の女性パートナーで 6 件が認められた。自然流産 2 件（重篤）および妊娠 1 件（いずれも女性治験参加者に認められた）を除き，いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。なお，自然流産の重症度は重篤とすることを治験実施計画書で規定している。

妊娠した 9 例の女性治験参加者はいずれも治験薬の投与を中止し，治験を中止した。妊娠した 8 例の女性治験参加者は，避妊に関する治験実施計画書の要件を遵守していなかった。妊娠した 1 例の女性治験参加者は，妊娠を意図して治験薬の投与を中止したが，避妊が中止された日付は不明である。

COVID-19 関連の有害事象：COVID-19 関連の有害事象の大部分は軽度または中等度であった。重篤なＣＯＶＩＤ－１９が 2 件，重篤なＣＯＶＩＤ－１９肺炎が 2 件認められた。10 件の COVID-19 関連の有害事象は治験薬と関連ありと判断された。未回復 4 例および軽快 7 例を除き，すべての有害事象が回復した。COVID-19 の結果として発現した急性呼吸不全および肺炎により治験または治験薬の投与を中止した 1 例を含む，3 例が COVID-19 関連の理由により治験薬の投与を中止した。

25.2.4.6. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

血液学的検査値および血液生化学的検査値の異常に関連した重篤な有害事象は認められなかった。

血液学的検査：血液学的検査の結果は，有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）（v5）に従ってグレード化した。臨床検査値が CTCAE グレード 3 と判定された事象は，リンパ球数減少，CD4 リンパ球減少，好中球減少およびヘモグロビン低値（貧血）などであった。

ヘモグロビン：ヘモグロビン値は安定していた。先行試験から移行した治験参加者 1 例は，ヘモグロビン値が 9 g/dL 未満の中止基準に該当し，治験薬の投与を中止した。新規の治験参加者 1 例で，ヘモグロビン値が CTCAE グレード 3（8.0 g/dL 未満）となった。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

血小板：ベースラインから第 2 週までに，血小板数にわずかな早期の減少が認められ（新規の治験参加者の変化量の中央値：-40.0×10^3/mm^3，先行試験から移行した治験参加者の変化量の中央値：-43.00×10^3/mm^3），その後，第 21 ヵ月まで低値で安定していた。

白血球：白血球数は第 21 ヵ月まで安定していた。

好中球：好中球数は第 21 ヵ月まで安定していた。7 例にグレード 3（500/mm^3 以上 1000/mm^3 未満）の好中球数減少が認められた。

リンパ球：ベースラインから第 1 ヵ月までに，リンパ球数にわずかな早期の減少が認められ（新規の治験参加者の変化量の中央値：-0.5×10^9/L，先行試験から移行した治験参加者の変化量の中央値：-0.4×10^9/L），その後，第 21 ヵ月まで低値で安定していた。14 例（新規の治験参加者および先行試験から移行した治験参加者各 7 例）にグレード 3（200/mm^3 以上 500/mm^3 未満）のリンパ球数減少が認められた。

リンパ球サブセット：

第 12 ヵ月に，CD3（T リンパ球），CD4（ヘルパーT リンパ球）および CD8（細胞傷害性 T リンパ球）の中央値は，新規の治験参加者および先行試験から移行した治験参加者のいずれでもベースラインから低下した。

- 9 例（新規の治験参加者 4 例，先行試験から移行した治験参加者 5 例）にグレード 3（50/mm^3 以上 200/mm^3 未満）の CD4 リンパ球数減少が認められた。

第 12 ヵ月の CD16/56（NK 細胞）数は新規の治験参加者でベースラインより減少し，ベースラインからの変化量の中央値（×10^9/L）は-0.1 であった。先行試験から移行した治験参加者ではベースラインからの変化はなかった。

第 12 ヵ月の CD19（B リンパ球）数は新規の治験参加者および先行試験から移行した治験参加者のいずれもベースラインからの変化量の中央値に変化はなかった。

脂質：空腹時の総コレステロール，トリグリセリド，高密度リポタンパク質（high-density lipoprotein：HDL）コレステロールおよび低密度リポタンパク質（low-density lipoprotein：LDL）コレステロールの値（ポリエチレングリコール試薬と Friedewald 推定式を用いて算出）のベースラインからの変化量の中央値は経時的に意義のあるものではなかった。

肝機能[a]：基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 3 倍超のアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）値の上昇，ULN の 3 倍超のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）値の上昇，ULN の 1.5 倍超のビリルビン値の上昇，および ULN の 3 倍超のアルカリホスファターゼ値の上昇がそれぞれ 21 例，16 例，17 例および 1 例に認められた。先行試験から移行した治験参加者 1 例は，AST 値が中止基準（連続した 2 回の測定値が ULN の 5 倍超）に該当し，この治験参加者は中止基準に該当する血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象のために治験を中止した。先行試験から移行した治験

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

参加者 2 例は，ALT 値が中止基準（連続した 2 回の測定値が ULN の 5 倍超）に該当し，肝酵素上昇およびトランスアミナーゼ上昇（各 1 例）の有害事象により治験を中止した。

クレアチンキナーゼ：ULN の 2 倍超のクレアチンキナーゼ（creatine kinase：CK）値の上昇が 106 例に認められた。先行試験から移行した治験参加者 1 例は，クレアチンキナーゼ値が中止基準（>10 × ULN）に該当し，血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象により治験を中止した。

免疫グロブリン：ベースライン時に免疫グロブリンの中央値は，いずれの治験参加者も基準範囲内であった。第 12 ヵ月に，新規の治験参加者および先行試験から移行した治験参加者のいずれでも，IgG，IgM および IgA に臨床的に重要な変化はなかった。

臨床検査値異常に関連する有害事象によるその他の中止：5 例は治験実施計画書に規定した中止基準に該当しなかったが，臨床検査値異常に関連する有害事象［好中球減少症，血小板減少症，リンパ球数減少および血中クレアチンホスホキナーゼ増加（先行試験から移行した治験参加者の各 1 例）ならびにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（新規治験参加者の 1 例）］により治験を中止した。

バイタルサイン：収縮期血圧，拡張期血圧および脈拍数の変化量の平均値は臨床的に重要なものではなかった。

心電図：Fridericia 法の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）の変化量の平均値は臨床的に重要なものではなかった。いずれの治験参加者も QTcF が 500 msec を超えなかった。

- 4 例（新規の治験参加者 1 例および先行試験から移行した治験参加者 3 例）で，ベースラインからの QTcF の増加が 60 msec 超となった。このうち 2 例に，中止基準に該当する値が連続して認められた。

身体的検査：青少年で性別および年齢層別の体重および身長の Z スコア（標準偏差値）に臨床的に重要な変化はなかった。

安全性に関連する他の観察項目：タナー段階は，小児および青少年の二次性徴の発現を記録する。概して，タナー段階により，ベースラインから第 12 ヵ月までの治験参加者の思春期の進行が示された。

25.3. 結論

有効性

新規の治験参加者および先行試験から移行した治験参加者はいずれも，以下に示したように，臨床的に意義のある毛髪再生および患者中心アウトカムの改善を示した。

- SALT スコア≤10，SALT スコア≤20，ELA 改善および EBA 改善を達成した治験参加者の割合は経時的に増加した。

- 経時的に SALT スコアの平均値は低下し，ベースラインからの変化量は増加した（マイナスの絶対値が大きくなり，改善を示した）。

- PGI-C 改善（「中程度に改善」または「大いに改善」と定義）達成割合は経時的に増加した。

- 他の PRO はこれらの結果を支持した。

安全性

- 新規治験参加者および先行試験から移行した治験参加者のいずれでも，リトレシチニブは忍容性が良好であり，成人および青少年での使用を支持する安全性プロファイルが示された。

- 最も多く報告された有害事象は，ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性（12.4%），頭痛（12.0%）およびざ瘡（7.6%）であった。大部分の有害事象は軽度または中等度であり，重度のものはほとんどなかった（5.0%）。

- 重篤な有害事象が 4.1%に認められた。

- 死亡が 2 例認められた（1 例は乳癌のためであり，1 例は急性呼吸不全および心肺停止のためであった）。

- 有害事象により治験または治験薬の投与を中止した治験参加者はほとんどいなかった（4.6%）。

- 非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の基準に該当すると判定された事象が 5 例に認められた。

- 心血管関連事象および血栓塞栓関連事象の基準に該当すると判定された事象が 3 例に認められた。

- 日和見感染の基準に該当すると判定された有害事象はなかった。

- 10 例（1.0%）に 11 件の帯状疱疹に関連した有害事象［帯状疱疹（基本語）10 件，ヘルペス後神経痛 1 件］が認められた。2 例に 2 つの隣接皮膚分節に影響を及ぼした帯状疱疹が認められた。このうち 1 例は本事象により治験薬の投与中止に至った。いずれの事象も播種性ではなかった。

- 5 例以上に認められた神経安全性事象と判定された事象は，頭痛，錯感覚および異常感覚ならびに感音性難聴であった。

- 血液学的パラメータ，脂質，肝機能検査値，CK および免疫グロブリンのベースラインからの変化量の中央値は臨床的に重要なものではなかった。

25.4. 付録

25.4.1. B7981032 試験での青少年の治験薬投与継続基準（治験計画書改訂第 4 版より設定）

第 1 日（新規の治験参加者は B7981032 試験，B7981015 試験から移行した治験参加者は B7981015 試験）の来院時点で 12 歳以上 18 歳未満の青少年治験参加者については，治験薬の投与を継続するために，B7981032 試験では以下の基準を満たす必要がある。以下の基準を満たさない青少年治験参加者は，治験薬の投与を永続的に中止するとともに，早期中止時来院およびフォローアップ来院を完了しなければならない。

Table 25-7. B7981032 試験での青少年の治験薬投与継続基準

治験参加者の種類	本 B7981032 試験の 3 ヵ月時またはそれ以前の来院時点*での基準**	本 B7981032 試験の 6 ヵ月時またはそれ以前の来院時点*での基準+
新規の治験参加者	適用されず	SALT スコア（絶対値）≤20
B7981015 試験から移行した治験参加者	B7981015 試験の第 1 日の SALT スコア（絶対値）からの 50%以上の改善 例えば，B7981015 試験の第 1 日の SALT スコア（絶対値）が 78 の治験参加者の場合，治験薬の投与を継続するには，本治験の 3 ヵ月時またはそれ以前の来院時の SALT スコア（絶対値）が 39 以下でなければならない。	SALT スコア（絶対値）≤20

* 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 日以下の治験参加者については，「それ以前の来院」には B7981015 試験の第 48 週または早期中止時来院が含まれる。

** 治験実施医療機関での治験実施計画書改訂第 4 版の承認時点で，本治験の 3 ヵ月時の来院は終了しているが，6 ヵ月時の来院を終了していない参加者については，規定の 6 ヵ月時来院で 6 ヵ月時の基準のみをチェックし，6 ヵ月時またはそれ以前の来院時に SALT スコアが 20 以下に達したかどうかを評価する。

+ 治験実施医療機関での治験実施計画書改訂第 4 版の承認時点で，本治験の 6 ヵ月時来院もすでに終了している治験参加者については，次の規定来院で 6 ヵ月時の基準をチェックすることとし，6 ヵ月時またはそれ以前の来院時に SALT スコアが 20 以下に達したかを評価する。

Source: B7981032 試験 16.1.1 項治験実施計画書 10.12 項 Appendix 12

25.4.2. B7981032 試験で認められた有害事象

25.4.2.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With any adverse event	179 (40.0)	147 (32.9)	24 (5.4)	350 (78.3)	266 (44.1)	154 (25.5)	28 (4.6)	448 (74.3)	445 (42.4)	301 (28.7)	52 (5.0)	798 (76.0)
血液およびリンパ系障害	12 (2.7)	4 (0.9)	0	16 (3.6)	20 (3.3)	5 (0.8)	1 (0.2)	26 (4.3)	32 (3.0)	9 (0.9)	1 (0.1)	42 (4.0)
貧血	3 (0.7)	2 (0.4)	0	5 (1.1)	3 (0.5)	1 (0.2)	0	4 (0.7)	6 (0.6)	3 (0.3)	0	9 (0.9)
抗リン脂質抗体症候群	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
赤血球減少症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
鉄欠乏性貧血	2 (0.4)	1 (0.2)	0	3 (0.7)	2 (0.3)	2 (0.3)	0	4 (0.7)	4 (0.4)	3 (0.3)	0	7 (0.7)
白血球増加症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
白血球減少症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
リンパ節炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
リンパ節症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	3 (0.5)	0	0	3 (0.5)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)
リンパ球減少症	0	0	0	0	7 (1.2)	0	1 (0.2)	8 (1.3)	7 (0.7)	0	1 (0.1)	8 (0.8)
小球性貧血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
好中球減少症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
好中球増加症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
正球性貧血	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
脾嚢胞	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
脾腫	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
心臓障害	7 (1.6)	0	1 (0.2)	8 (1.8)	8 (1.3)	3 (0.5)	1 (0.2)	12 (2.0)	15 (1.4)	3 (0.3)	2 (0.2)	20 (1.9)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
房室ブロック	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
第一度房室ブロック	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
徐脈	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心肺停止	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
動悸	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	4 (0.7)	0	0	4 (0.7)	7 (0.7)	0	0	7 (0.7)
洞房ブロック	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
洞性不整脈	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
洞性徐脈	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
上室性頻脈	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
頻脈	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
心室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
副乳房	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心房中隔欠損症	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
耳および迷路障害	26 (5.8)	3 (0.7)	0	29 (6.5)	35 (5.8)	4 (0.7)	1 (0.2)	40 (6.6)	61 (5.8)	7 (0.7)	1 (0.1)	69 (6.6)
耳垢栓塞	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
伝音難聴	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
難聴	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
両耳難聴	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
感音性難聴	7 (1.6)	0	0	7 (1.6)	4 (0.7)	2 (0.3)	0	6 (1.0)	11 (1.0)	2 (0.2)	0	13 (1.2)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
片耳難聴	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
耳閉	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
耳不快感	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
耳の障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
耳痛	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	3 (0.5)	0	0	3 (0.5)	6 (0.6)	0	0	6 (0.6)
耳管機能障害	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
耳垢分泌過多	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
聴力低下	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	8 (1.3)	0	0	8 (1.3)	11 (1.0)	0	0	11 (1.0)
内耳の炎症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
混合性難聴	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
乗物酔い	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
耳鳴	7 (1.6)	0	0	7 (1.6)	11 (1.8)	2 (0.3)	1 (0.2)	14 (2.3)	18 (1.7)	2 (0.2)	1 (0.1)	21 (2.0)
回転性めまい	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
内分泌障害	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	5 (0.5)	1 (0.1)	0	6 (0.6)
甲状腺腫	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
甲状腺機能低下症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
甲状腺腫瘤	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
甲状腺炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
眼障害	16 (3.6)	4 (0.9)	0	20 (4.5)	8 (1.3)	0	0	8 (1.3)	24 (2.3)	4 (0.4)	0	28 (2.7)
眼瞼炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
眼瞼痙攣	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
霰粒腫	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
結膜出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
アレルギー性結膜炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
角膜びらん	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ドライアイ	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	3 (0.5)	0	0	3 (0.5)	6 (0.6)	0	0	6 (0.6)
眼の障害	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
眼部腫脹	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
眼瞼刺激	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
眼瞼ミオキミア	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
眼瞼浮腫	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
眼瞼下垂	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
眼瞼皮膚乾燥	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
眼の異物感	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
近視	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
眼部不快感	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
仮性近視	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
瞳孔障害	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
瞳孔不同	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
網膜動脈閉塞	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼瞼腫脹	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
睫毛乱生	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
霧視	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
視野欠損	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
眼球乾燥症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
胃腸障害	68 (15.2)	17 (3.8)	1 (0.2)	86 (19.2)	60 (10.0)	24 (4.0)	1 (0.2)	85 (14.1)	128 (12.2)	41 (3.9)	2 (0.2)	171 (16.3)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腹部不快感	5 (1.1)	0	0	5 (1.1)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	7 (0.7)	0	0	7 (0.7)
腹部膨満	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
腹痛	5 (1.1)	1 (0.2)	0	6 (1.3)	7 (1.2)	3 (0.5)	0	10 (1.7)	12 (1.1)	4 (0.4)	0	16 (1.5)
下腹部痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
上腹部痛	6 (1.3)	2 (0.4)	0	8 (1.8)	5 (0.8)	5 (0.8)	0	10 (1.7)	11 (1.0)	7 (0.7)	0	18 (1.7)
アフタ性潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	3 (0.3)
口唇のひび割れ	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
口唇炎	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
慢性胃炎	2 (0.4)	1 (0.2)	0	3 (0.7)	4 (0.7)	0	0	4 (0.7)	6 (0.6)	1 (0.1)	0	7 (0.7)
便秘	5 (1.1)	0	0	5 (1.1)	6 (1.0)	0	0	6 (1.0)	11 (1.0)	0	0	11 (1.0)
クローン病	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
齲歯	0	0	0	0	5 (0.8)	0	0	5 (0.8)	5 (0.5)	0	0	5 (0.5)
歯嚢胞	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
下痢	15 (3.4)	1 (0.2)	0	16 (3.6)	10 (1.7)	3 (0.5)	0	13 (2.2)	25 (2.4)	4 (0.4)	0	29 (2.8)
口内乾燥	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)
十二指腸炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
消化不良	5 (1.1)	2 (0.4)	0	7 (1.6)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	5 (0.5)	3 (0.3)	0	8 (0.8)
心窩部不快感	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
鼓腸	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
食中毒	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	4 (0.4)	1 (0.1)	0	5 (0.5)
胃炎	3 (0.7)	2 (0.4)	0	5 (1.1)	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	3 (0.3)	4 (0.4)	0	7 (0.7)
胃腸出血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃食道逆流性疾患	5 (1.1)	4 (0.9)	0	9 (2.0)	4 (0.7)	0	0	4 (0.7)	9 (0.9)	4 (0.4)	0	13 (1.2)
歯肉痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
歯肉腫脹	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
血便排泄	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
イレウス	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
排便回数減少	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
過敏性腸症候群	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
大腸ポリープ	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
口唇乾燥	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
口唇腫脹	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
マロリー・ワイス症候群	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
悪心	15 (3.4)	3 (0.7)	0	18 (4.0)	12 (2.0)	2 (0.3)	0	14 (2.3)	27 (2.6)	5 (0.5)	0	32 (3.0)
嚥下痛	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	5 (0.5)	1 (0.1)	0	6 (0.6)
口腔内痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
口内丘疹	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
直腸出血	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
口内炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
埋伏歯	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
歯の吸収症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
歯痛	4 (0.9)	0	0	4 (0.9)	3 (0.5)	1 (0.2)	0	4 (0.7)	7 (0.7)	1 (0.1)	0	8 (0.8)
臍ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
嘔吐	6 (1.3)	1 (0.2)	0	7 (1.6)	7 (1.2)	1 (0.2)	0	8 (1.3)	13 (1.2)	2 (0.2)	0	15 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	63 (14.1)	14 (3.1)	2 (0.4)	79 (17.7)	44 (7.3)	23 (3.8)	2 (0.3)	69 (11.4)	107 (10.2)	37 (3.5)	4 (0.4)	148 (14.1)
適用部位疼痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
無力症	7 (1.6)	3 (0.7)	0	10 (2.2)	0	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.5)	7 (0.7)	5 (0.5)	1 (0.1)	13 (1.2)
腋窩痛	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
胸部不快感	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
胸痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
悪寒	5 (1.1)	0	0	5 (1.1)	3 (0.5)	2 (0.3)	0	5 (0.8)	8 (0.8)	2 (0.2)	0	10 (1.0)
嚢胞破裂	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
疲労	26 (5.8)	4 (0.9)	0	30 (6.7)	15 (2.5)	4 (0.7)	0	19 (3.2)	41 (3.9)	8 (0.8)	0	49 (4.7)
熱感	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
炎症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
注射部位疼痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
倦怠感	5 (1.1)	0	0	5 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	3 (0.5)	6 (0.6)	2 (0.2)	0	8 (0.8)
医療機器による疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
非心臓性胸痛	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	3 (0.5)	3 (0.3)	2 (0.2)	0	5 (0.5)
浮腫	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
末梢性浮腫	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
疼痛	10 (2.2)	1 (0.2)	0	11 (2.5)	4 (0.7)	0	0	4 (0.7)	14 (1.3)	1 (0.1)	0	15 (1.4)
末梢腫脹	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
発熱	28 (6.3)	6 (1.3)	1 (0.2)	35 (7.8)	21 (3.5)	9 (1.5)	0	30 (5.0)	49 (4.7)	15 (1.4)	1 (0.1)	65 (6.2)
顔面腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
ワクチン接種部位紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ワクチン接種部位硬結	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ワクチン接種部位浮腫	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ワクチン接種部位疼痛	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
ワクチン接種部位そう痒感	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ワクチン接種部位腫脹	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
乾燥症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	5 (0.8)	2 (0.3)	0	7 (1.2)	8 (0.8)	2 (0.2)	0	10 (1.0)
胆石症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
胆嚢ポリープ	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
肝線維症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
脂肪肝	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	4 (0.7)	1 (0.2)	0	5 (0.8)	6 (0.6)	1 (0.1)	0	7 (0.7)
免疫系障害	7 (1.6)	2 (0.4)	0	9 (2.0)	0	4 (0.7)	1 (0.2)	5 (0.8)	7 (0.7)	6 (0.6)	1 (0.1)	14 (1.3)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
動物アレルギー	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
食物アレルギー	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
過敏症	3 (0.7)	1 (0.2)	0	4 (0.9)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)	0	5 (0.5)
ダニアレルギー	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
季節性アレルギー	2 (0.4)	1 (0.2)	0	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	3 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.3)	0	6 (0.6)
感染症および寄生虫症	114 (25.5)	62 (13.9)	4 (0.9)	180 (40.3)	140 (23.2)	54 (9.0)	8 (1.3)	202 (33.5)	254 (24.2)	116 (11.0)	12 (1.1)	382 (36.4)
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ダニ皮膚炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
膿疱性ざ瘡	1 (0.2)	2 (0.4)	0	3 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.3)	0	6 (0.6)
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
虫垂炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.5)	0	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)
無症候性細菌尿	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
細菌感染	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
細菌尿	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
気管支炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	3 (0.3)	2 (0.2)	0	5 (0.5)
熱傷部感染	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (0.8)	3 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.3)	7 (0.7)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
子宮頚管炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
クラミジア感染	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
慢性副鼻腔炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
結膜炎	0	0	0	0	3 (0.5)	0	0	3 (0.5)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
膀胱炎	1 (0.2)	3 (0.7)	0	4 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.4)	0	6 (0.6)
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
憩室炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
耳感染	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.5)	0	4 (0.7)	3 (0.3)	3 (0.3)	0	6 (0.6)
エプスタイン・バーウイルス感染	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
外耳蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
毛包炎	14 (3.1)	2 (0.4)	0	16 (3.6)	21 (3.5)	1 (0.2)	0	22 (3.6)	35 (3.3)	3 (0.3)	0	38 (3.6)
真菌感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
せつ	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
胃感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
胃腸炎	5 (1.1)	2 (0.4)	0	7 (1.6)	3 (0.5)	2 (0.3)	0	5 (0.8)	8 (0.8)	4 (0.4)	0	12 (1.1)
ウイルス性胃腸炎	4 (0.9)	0	0	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	5 (0.5)	0	0	5 (0.5)
消化管感染	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
歯肉炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
手足口病	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ヘリコバクター感染	0	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	3 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	3 (0.3)
ヘルペス眼感染	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
単純ヘルペス	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	4 (0.4)
帯状疱疹	1 (0.2)	3 (0.7)	0	4 (0.9)	2 (0.3)	4 (0.7)	0	6 (1.0)	3 (0.3)	7 (0.7)	0	10 (1.0)
麦粒腫	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
膿痂疹	1 (0.2)	2 (0.4)	0	3 (0.7)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	0	4 (0.4)
咬傷感染	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
感染性嚢腫	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
感染性皮膚嚢腫	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
感染	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
インフルエンザ	4 (0.9)	5 (1.1)	0	9 (2.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	6 (0.6)	6 (0.6)	0	12 (1.1)
腎感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
喉頭炎	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
咽喉頭炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
潜伏結核	1 (0.2)	2 (0.4)	0	3 (0.7)	7 (1.2)	0	0	7 (1.2)	8 (0.8)	2 (0.2)	0	10 (1.0)
限局性感染	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
下気道感染	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
リンパ節感染	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
鼻ヘルペス	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
上咽頭炎	31 (6.9)	7 (1.6)	0	38 (8.5)	16 (2.7)	4 (0.7)	0	20 (3.3)	47 (4.5)	11 (1.0)	0	58 (5.5)
爪真菌症	2 (0.4)	1 (0.2)	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	4 (0.4)
口腔カンジダ症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
口腔ヘルペス	10 (2.2)	0	0	10 (2.2)	4 (0.7)	0	0	4 (0.7)	14 (1.3)	0	0	14 (1.3)
外耳炎	1 (0.2)	2 (0.4)	0	3 (0.7)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	0	4 (0.4)
中耳炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	4 (0.4)
急性中耳炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
爪囲炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)	0	4 (0.7)	3 (0.3)	2 (0.2)	0	5 (0.5)
耳下腺炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
歯周炎	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
腹膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
扁桃周囲膿瘍	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
咽頭炎	4 (0.9)	2 (0.4)	0	6 (1.3)	5 (0.8)	2 (0.3)	0	7 (1.2)	9 (0.9)	4 (0.4)	0	13 (1.2)
細菌性咽頭炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	3 (0.5)	0	0	3 (0.5)	5 (0.5)	0	0	5 (0.5)
肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
ウイルス性肺炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
処置後感染	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
術後創感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
歯髄炎	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
穿刺部位感染	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
膿疱	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
気道感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ウイルス性気道感染	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
鼻炎	6 (1.3)	5 (1.1)	0	11 (2.5)	4 (0.7)	3 (0.5)	0	7 (1.2)	10 (1.0)	8 (0.8)	0	18 (1.7)
敗血症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
敗血症性ショック	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
副鼻腔炎	4 (0.9)	5 (1.1)	0	9 (2.0)	8 (1.3)	2 (0.3)	0	10 (1.7)	12 (1.1)	7 (0.7)	0	19 (1.8)
皮膚細菌感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
皮膚感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	2 (0.4)	4 (0.9)	1 (0.2)	7 (1.6)	4 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.2)	7 (1.2)	6 (0.6)	6 (0.6)	2 (0.2)	14 (1.3)
足部白癬	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
癜風	2 (0.4)	1 (0.2)	0	3 (0.7)	3 (0.5)	0	0	3 (0.5)	5 (0.5)	1 (0.1)	0	6 (0.6)
扁桃炎	5 (1.1)	2 (0.4)	0	7 (1.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	6 (0.6)	3 (0.3)	0	9 (0.9)
歯膿瘍	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	4 (0.4)
歯感染	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	3 (0.5)	0	0	3 (0.5)	3 (0.3)	2 (0.2)	0	5 (0.5)
気管炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
上気道感染	20 (4.5)	6 (1.3)	0	26 (5.8)	28 (4.6)	6 (1.0)	0	34 (5.6)	48 (4.6)	12 (1.1)	0	60 (5.7)
細菌性上気道感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
クラミジア性尿道炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
尿路感染	15 (3.4)	6 (1.3)	0	21 (4.7)	16 (2.7)	5 (0.8)	0	21 (3.5)	31 (3.0)	11 (1.0)	0	42 (4.0)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腟感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ウイルス感染	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	3 (0.5)	1 (0.2)	0	4 (0.7)	3 (0.3)	2 (0.2)	0	5 (0.5)
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ウイルス性副鼻腔炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ウイルス性上気道感染	4 (0.9)	0	0	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	5 (0.5)	0	0	5 (0.5)
外陰部膿瘍	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
外陰腟真菌感染	2 (0.4)	1 (0.2)	0	3 (0.7)	0	3 (0.5)	0	3 (0.5)	2 (0.2)	4 (0.4)	0	6 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	34 (7.6)	12 (2.7)	0	46 (10.3)	41 (6.8)	20 (3.3)	4 (0.7)	65 (10.8)	75 (7.1)	32 (3.0)	4 (0.4)	111 (10.6)
動物咬傷	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
足関節部骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
節足動物咬傷	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
背部損傷	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
咬刺傷	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
第２度熱傷	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
殿部損傷	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
鎖骨骨折	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
閉鎖性眼球損傷	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
脳振盪	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
挫傷	5 (1.1)	0	0	5 (1.1)	7 (1.2)	2 (0.3)	0	9 (1.5)	12 (1.1)	2 (0.2)	0	14 (1.3)
角膜擦過傷	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
耳部損傷	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
眼瞼損傷	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
転倒	7 (1.6)	2 (0.4)	0	9 (2.0)	10 (1.7)	6 (1.0)	0	16 (2.7)	17 (1.6)	8 (0.8)	0	25 (2.4)
筋膜断裂	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腓骨骨折	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
足骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
手骨折	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
頭部損傷	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
熱射病	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
関節脱臼	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	3 (0.5)	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.5)
関節損傷	3 (0.7)	1 (0.2)	0	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	4 (0.4)	1 (0.1)	0	5 (0.5)
靱帯損傷	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
靱帯断裂	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
靱帯捻挫	7 (1.6)	1 (0.2)	0	8 (1.8)	3 (0.5)	1 (0.2)	0	4 (0.7)	10 (1.0)	2 (0.2)	0	12 (1.1)
四肢損傷	2 (0.4)	1 (0.2)	0	3 (0.7)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	4 (0.4)	1 (0.1)	0	5 (0.5)
下肢骨折	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
半月板損傷	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	4 (0.4)
筋損傷	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
筋断裂	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肉離れ	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
爪損傷	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
処置による疼痛	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	3 (0.3)
橈骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肋骨骨折	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
交通事故	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚擦過傷	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
皮膚損傷	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
皮膚裂傷	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.3)	4 (0.7)	0	6 (1.0)	2 (0.2)	5 (0.5)	0	7 (0.7)
軟部組織損傷	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
表在性異物	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ストレス骨折	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
サンバーン	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腱損傷	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腱断裂	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
熱傷	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)
脛骨骨折	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
歯牙破折	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	4 (0.4)
外傷性血腫	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
ワクチン接種合併症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	4 (0.7)	0	0	4 (0.7)	5 (0.5)	0	0	5 (0.5)
創傷	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
手首関節骨折	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
臨床検査	69 (15.4)	28 (6.3)	3 (0.7)	100 (22.4)	107 (17.7)	25 (4.1)	3 (0.5)	135 (22.4)	176 (16.8)	53 (5.0)	6 (0.6)	235 (22.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.6)	1 (0.2)	0	8 (1.8)	9 (1.5)	1 (0.2)	0	10 (1.7)	16 (1.5)	2 (0.2)	0	18 (1.7)
抗甲状腺抗体	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.1)	0	0	5 (1.1)	6 (1.0)	0	0	6 (1.0)	11 (1.0)	0	0	11 (1.0)
聴力図異常	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Ｂリンパ球数減少	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
血中重炭酸塩減少	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
血中コレステロール異常	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中コレステロール増加	0	0	0	0	5 (0.8)	0	0	5 (0.8)	5 (0.5)	0	0	5 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.9)	4 (0.9)	0	8 (1.8)	13 (2.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	16 (2.7)	17 (1.6)	5 (0.5)	2 (0.2)	24 (2.3)
血中葉酸減少	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
血中鉄減少	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
血圧上昇	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	4 (0.7)	0	0	4 (0.7)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)
血中尿酸増加	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
尿中血陽性	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
体温低下	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
体温上昇	3 (0.7)	1 (0.2)	0	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	4 (0.4)	1 (0.1)	0	5 (0.5)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
骨密度減少	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ＣＤ８リンパ球減少	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心電図ＱＲＳ群延長	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
心電図異常	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
結核菌検査偽陽性	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	2 (0.4)	1 (0.2)	0	3 (0.7)	2 (0.3)	2 (0.3)	0	4 (0.7)	4 (0.4)	3 (0.3)	0	7 (0.7)
心拍数増加	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
肝酵素上昇	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
高比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
インターフェロンγ応答測定	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
インターフェロンγ応答測定陽性	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	5 (0.8)	0	0	5 (0.8)	8 (0.8)	0	0	8 (0.8)
肝機能検査	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
リンパ節触知	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
リンパ球数減少	2 (0.4)	5 (1.1)	0	7 (1.6)	4 (0.7)	1 (0.2)	0	5 (0.8)	6 (0.6)	6 (0.6)	0	12 (1.1)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
結核菌群検査陽性	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
好中球数異常	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
好中球数減少	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)
好中球数増加	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
好中球百分率増加	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血小板数減少	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
尿中赤血球陽性	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗体検査陽性	2 (0.4)	3 (0.7)	0	5 (1.1)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	4 (0.4)	3 (0.3)	0	7 (0.7)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	46 (10.3)	13 (2.9)	1 (0.2)	60 (13.4)	55 (9.1)	15 (2.5)	0	70 (11.6)	101 (9.6)	28 (2.7)	1 (0.1)	130 (12.4)
子宮頚部スミア異常	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Ｔリンパ球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (0.2)	3 (0.5)	0	4 (0.7)	1 (0.1)	3 (0.3)	0	4 (0.4)
ツベルクリン反応陽性	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
尿検査異常	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
体重増加	2 (0.4)	1 (0.2)	0	3 (0.7)	6 (1.0)	0	0	6 (1.0)	8 (0.8)	1 (0.1)	0	9 (0.9)
白血球数減少	2 (0.4)	2 (0.4)	0	4 (0.9)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	4 (0.4)
白血球数増加	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
尿中白血球陽性	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
代謝および栄養障害	13 (2.9)	2 (0.4)	0	15 (3.4)	22 (3.6)	6 (1.0)	0	28 (4.6)	35 (3.3)	8 (0.8)	0	43 (4.1)
異常体重減少	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
食欲減退	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)
脱水	0	0	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
糖尿病	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
脂質異常症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
耐糖能障害	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
高コレステロール血症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	4 (0.7)	0	0	4 (0.7)	5 (0.5)	0	0	5 (0.5)
高血糖	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
高カリウム血症	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高脂血症	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
高トリグリセリド血症	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
高尿酸血症	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
低血糖	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
低カリウム血症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
食欲亢進	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
インスリン抵抗性	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
鉄欠乏	0	0	0	0	3 (0.5)	1 (0.2)	0	4 (0.7)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	4 (0.4)
代謝症候群	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
肥満	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
２型糖尿病	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
過少体重	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
ビタミンD欠乏	2 (0.4)	1 (0.2)	0	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	3 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.3)	0	6 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	55 (12.3)	18 (4.0)	2 (0.4)	75 (16.8)	65 (10.8)	19 (3.2)	0	84 (13.9)	120 (11.4)	37 (3.5)	2 (0.2)	159 (15.1)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
関節痛	9 (2.0)	3 (0.7)	1 (0.2)	13 (2.9)	13 (2.2)	1 (0.2)	0	14 (2.3)	22 (2.1)	4 (0.4)	1 (0.1)	27 (2.6)
関節炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	3 (0.5)	0	0	3 (0.5)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	4 (0.4)
関節障害	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
背部障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
背部痛	11 (2.5)	3 (0.7)	0	14 (3.1)	12 (2.0)	2 (0.3)	0	14 (2.3)	23 (2.2)	5 (0.5)	0	28 (2.7)
骨痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
滑液包炎	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
肋軟骨炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
デュプイトラン拘縮	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
外骨腫	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
筋膜炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
側腹部痛	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
足変形	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
鼡径部痛	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
出血性関節症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
椎間板突出	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.2)
関節硬直	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
四肢不快感	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	3 (0.5)	1 (0.2)	0	4 (0.7)	4 (0.4)	1 (0.1)	0	5 (0.5)
筋拘縮	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
筋痙縮	8 (1.8)	0	0	8 (1.8)	5 (0.8)	2 (0.3)	0	7 (1.2)	13 (1.2)	2 (0.2)	0	15 (1.4)
筋緊張	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
筋攣縮	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
筋力低下	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	3 (0.5)	0	0	3 (0.5)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
筋骨格痛	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
筋骨格硬直	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
筋肉痛	9 (2.0)	2 (0.4)	0	11 (2.5)	14 (2.3)	4 (0.7)	0	18 (3.0)	23 (2.2)	6 (0.6)	0	29 (2.8)
頚部痛	3 (0.7)	1 (0.2)	0	4 (0.9)	0	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	0	4 (0.4)
変形性関節症	1 (0.2)	2 (0.4)	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	4 (0.4)
骨壊死	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
骨粗鬆症	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
閉経後骨粗鬆症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
四肢痛	10 (2.2)	1 (0.2)	0	11 (2.5)	12 (2.0)	2 (0.3)	0	14 (2.3)	22 (2.1)	3 (0.3)	0	25 (2.4)
顎痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
関節周囲炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
足底筋膜炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
脊椎靭帯骨化症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
滑液嚢腫	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
顎関節症候群	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腱炎	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	5 (0.5)	0	0	5 (0.5)
腱鞘炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
狭窄性腱鞘炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
弾発指	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8 (1.8)	5 (1.1)	3 (0.7)	16 (3.6)	12 (2.0)	2 (0.3)	2 (0.3)	16 (2.7)	20 (1.9)	7 (0.7)	5 (0.5)	32 (3.0)
基底細胞癌	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
甲状腺の良性新生物	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ボーエン病	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
乳癌	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
大腸腺腫	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
線維性組織球腫	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
乳管内乳頭腫	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
脂肪線維腫	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
脂肪腫	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
悪性黒色腫	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
卵巣胚細胞良性奇形腫	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
甲状腺乳頭癌	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
化膿性肉芽腫	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
脂漏性角化症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
皮膚乳頭腫	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	3 (0.5)	1 (0.2)	0	4 (0.7)	6 (0.6)	1 (0.1)	0	7 (0.7)
精巣癌	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
子宮平滑筋腫	2 (0.4)	1 (0.2)	0	3 (0.7)	3 (0.5)	0	0	3 (0.5)	5 (0.5)	1 (0.1)	0	6 (0.6)
神経系障害	82 (18.3)	23 (5.1)	3 (0.7)	108 (24.2)	53 (8.8)	25 (4.1)	2 (0.3)	80 (13.3)	135 (12.9)	48 (4.6)	5 (0.5)	188 (17.9)
味覚消失	9 (2.0)	2 (0.4)	0	11 (2.5)	2 (0.3)	2 (0.3)	0	4 (0.7)	11 (1.0)	4 (0.4)	0	15 (1.4)
無嗅覚	9 (2.0)	3 (0.7)	0	12 (2.7)	2 (0.3)	2 (0.3)	0	4 (0.7)	11 (1.0)	5 (0.5)	0	16 (1.5)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ベル麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
頚動脈瘤	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
手根管症候群	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
頚髄神経根障害	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
有痛性攣縮・線維束性収縮症候群	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
注意力障害	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
浮動性めまい	7 (1.6)	2 (0.4)	0	9 (2.0)	6 (1.0)	0	0	6 (1.0)	13 (1.2)	2 (0.2)	0	15 (1.4)
体位性めまい	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
異常感覚	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
味覚不全	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)
ジスキネジア	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
蟻走感	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
頭痛	55 (12.3)	16 (3.6)	2 (0.4)	73 (16.3)	35 (5.8)	18 (3.0)	0	53 (8.8)	90 (8.6)	34 (3.2)	2 (0.2)	126 (12.0)
知覚過敏	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
反射亢進	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
感覚鈍麻	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	4 (0.4)	1 (0.1)	0	5 (0.5)
味覚減退	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
嗅覚減退	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
嗜眠	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
記憶障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
精神的機能障害	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
片頭痛	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.9)	2 (0.3)	2 (0.3)	0	4 (0.7)	4 (0.4)	3 (0.3)	1 (0.1)	8 (0.8)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ミオクローヌス	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
神経圧迫	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.2)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
錯感覚	7 (1.6)	1 (0.2)	0	8 (1.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	8 (0.8)	2 (0.2)	0	10 (1.0)
パーキンソン病	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腓骨神経麻痺	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ヘルペス後神経痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
失神寸前の状態	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	4 (0.4)
坐骨神経痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.2)
傾眠	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
脊髄髄膜嚢胞	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
失神	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
味覚障害	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
緊張性頭痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
振戦	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	3 (0.7)	0	3 (0.7)	6 (1.3)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.5)	0	4 (0.4)	9 (0.9)
自然流産	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.2)
妊娠	3 (0.7)	0	3 (0.7)	6 (1.3)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.5)	0	4 (0.4)	9 (0.9)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	16 (3.6)	10 (2.2)	3 (0.7)	29 (6.5)	22 (3.6)	10 (1.7)	1 (0.2)	33 (5.5)	38 (3.6)	20 (1.9)	4 (0.4)	62 (5.9)
適応障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	3 (0.3)
不安	6 (1.3)	2 (0.4)	0	8 (1.8)	1 (0.2)	6 (1.0)	0	7 (1.2)	7 (0.7)	8 (0.8)	0	15 (1.4)
不安障害	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
注意欠如・多動性障害	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
双極１型障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
双極性障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
歯ぎしり	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
譫妄	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
抑うつ気分	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
うつ病	4 (0.9)	5 (1.1)	0	9 (2.0)	9 (1.5)	1 (0.2)	0	10 (1.7)	13 (1.2)	6 (0.6)	0	19 (1.8)
摂食障害	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
不眠症	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	5 (0.8)	0	0	5 (0.8)	8 (0.8)	0	0	8 (0.8)
大うつ病	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
混合性不安抑うつ障害	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
パニック発作	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
睡眠障害	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	3 (0.3)
睡眠時驚愕	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ストレス	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
自殺念慮	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
腎および尿路障害	6 (1.3)	0	0	6 (1.3)	7 (1.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	10 (1.7)	13 (1.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	16 (1.5)
膀胱結石	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
尿路結石	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
結晶尿	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
排尿困難	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
血尿	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
水腎症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
緊張性膀胱	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ケトン尿	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腎結石症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腎下垂症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
頻尿	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
蛋白尿	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腎嚢胞	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腎障害	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
尿閉	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
尿路閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	19 (4.3)	4 (0.9)	0	23 (5.1)	19 (3.2)	6 (1.0)	0	25 (4.1)	38 (3.6)	10 (1.0)	0	48 (4.6)
異常子宮出血	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腺筋症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
無月経	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
乳房石灰化	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
乳房嚢胞	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
乳房痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
乳房圧痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
月経困難症	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
子宮内膜症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
重度月経出血	4 (0.9)	1 (0.2)	0	5 (1.1)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	6 (0.6)	1 (0.1)	0	7 (0.7)
月経中間期出血	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
閉経期症状	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
月経遅延	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
不規則月経	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	3 (0.5)	0	0	3 (0.5)	6 (0.6)	0	0	6 (0.6)
非感染性卵巣炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
希発月経	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
卵巣嚢胞	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
卵巣機能不全	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
卵巣出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
骨盤痛	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
閉経後出血	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
前立腺炎	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
子宮ポリープ	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腟分泌物	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
腟出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
外陰腟不快感	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
外陰腟乾燥	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
外陰腟痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
外陰腟そう痒症	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	58 (13.0)	15 (3.4)	1 (0.2)	74 (16.6)	58 (9.6)	19 (3.2)	1 (0.2)	78 (12.9)	116 (11.0)	34 (3.2)	2 (0.2)	152 (14.5)
急性呼吸不全	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)
アレルギー性咳嗽	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
失声症	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
喘息	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)	0	4 (0.7)	4 (0.4)	2 (0.2)	0	6 (0.6)
喘息クリーゼ	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
気管支反応性亢進	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
気管支閉塞	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
慢性気管支炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
気管支痙攣	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
咳嗽	22 (4.9)	4 (0.9)	0	26 (5.8)	25 (4.1)	9 (1.5)	0	34 (5.6)	47 (4.5)	13 (1.2)	0	60 (5.7)
発声障害	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	3 (0.5)	0	0	3 (0.5)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)
呼吸困難	5 (1.1)	3 (0.7)	0	8 (1.8)	4 (0.7)	1 (0.2)	0	5 (0.8)	9 (0.9)	4 (0.4)	0	13 (1.2)
鼻出血	9 (2.0)	0	0	9 (2.0)	5 (0.8)	1 (0.2)	0	6 (1.0)	14 (1.3)	1 (0.1)	0	15 (1.4)
鼻閉	10 (2.2)	0	0	10 (2.2)	8 (1.3)	2 (0.3)	0	10 (1.7)	18 (1.7)	2 (0.2)	0	20 (1.9)
口腔咽頭不快感	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
口腔咽頭痛	13 (2.9)	5 (1.1)	0	18 (4.0)	16 (2.7)	6 (1.0)	0	22 (3.6)	29 (2.8)	11 (1.0)	0	40 (3.8)
副鼻腔不快感	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
湿性咳嗽	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
肺うっ血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
呼吸障害	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
呼吸不全	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
アレルギー性鼻炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	3 (0.3)
鼻漏	7 (1.6)	1 (0.2)	0	8 (1.8)	12 (2.0)	1 (0.2)	0	13 (2.2)	19 (1.8)	2 (0.2)	0	21 (2.0)
副鼻腔うっ血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	4 (0.7)	0	0	4 (0.7)	5 (0.5)	0	0	5 (0.5)
副鼻腔痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
上気道うっ血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
上気道咳症候群	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
声帯萎縮	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	109 (24.4)	38 (8.5)	1 (0.2)	148 (33.1)	100 (16.6)	20 (3.3)	1 (0.2)	121 (20.1)	209 (19.9)	58 (5.5)	2 (0.2)	269 (25.6)
ざ瘡	34 (7.6)	18 (4.0)	0	52 (11.6)	22 (3.6)	6 (1.0)	0	28 (4.6)	56 (5.3)	24 (2.3)	0	80 (7.6)
嚢胞性ざ瘡	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
光線角化症	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
脱毛症	6 (1.3)	0	0	6 (1.3)	6 (1.0)	1 (0.2)	0	7 (1.2)	12 (1.1)	1 (0.1)	0	13 (1.2)
円形脱毛症	5 (1.1)	1 (0.2)	0	6 (1.3)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	7 (0.7)	1 (0.1)	0	8 (0.8)
アンドロゲン性脱毛症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
頭部粃糠疹	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
褥瘡性潰瘍	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
皮膚嚢腫	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	4 (0.4)
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	4 (0.7)	0	0	4 (0.7)	6 (0.6)	0	0	6 (0.6)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	3 (0.5)	0	0	3 (0.5)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)
アトピー性皮膚炎	4 (0.9)	3 (0.7)	0	7 (1.6)	4 (0.7)	1 (0.2)	0	5 (0.8)	8 (0.8)	4 (0.4)	0	12 (1.1)
接触皮膚炎	5 (1.1)	1 (0.2)	0	6 (1.3)	6 (1.0)	0	0	6 (1.0)	11 (1.0)	1 (0.1)	0	12 (1.1)
びまん性脱毛症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
薬疹	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
皮膚乾燥	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	4 (0.4)
異汗性湿疹	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
斑状出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
湿疹	8 (1.8)	0	0	8 (1.8)	7 (1.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	9 (1.5)	15 (1.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	17 (1.6)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
貨幣状湿疹	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
紅斑	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	4 (0.4)	1 (0.1)	0	5 (0.5)
皮下出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
毛髪成長異常	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
手皮膚炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
多汗症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
過角化	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
間擦疹	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
網状皮斑	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
睫毛眉毛脱落症	2 (0.4)	0	1 (0.2)	3 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	6 (0.6)
汗疹	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
爪色素沈着	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
爪線状隆起	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
寝汗	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
皮膚疼痛	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
口囲皮膚炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
光線過敏性反応	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
そう痒症	7 (1.6)	2 (0.4)	0	9 (2.0)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	9 (0.9)	2 (0.2)	0	11 (1.0)
発疹	9 (2.0)	0	0	9 (2.0)	4 (0.7)	0	0	4 (0.7)	13 (1.2)	0	0	13 (1.2)
斑状皮疹	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
麻疹様発疹	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
丘疹性皮疹	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
そう痒性皮疹	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
酒さ	0	0	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
脂漏	4 (0.9)	0	0	4 (0.9)	7 (1.2)	0	0	7 (1.2)	11 (1.0)	0	0	11 (1.0)
脂漏性皮膚炎	5 (1.1)	1 (0.2)	0	6 (1.3)	4 (0.7)	1 (0.2)	0	5 (0.8)	9 (0.9)	2 (0.2)	0	11 (1.0)
皮膚びらん	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
皮膚剥脱	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
皮膚色素過剰	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
皮膚刺激	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
皮膚病変	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
皮膚腫瘤	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
皮膚臭異常	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
蕁麻疹	25 (5.6)	11 (2.5)	0	36 (8.1)	10 (1.7)	2 (0.3)	0	12 (2.0)	35 (3.3)	13 (1.2)	0	48 (4.6)
尋常性白斑	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
乾皮症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
社会環境	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.9)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	6 (0.6)
パートナーの妊娠	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.9)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	6 (0.6)
血管障害	17 (3.8)	2 (0.4)	0	19 (4.3)	6 (1.0)	6 (1.0)	1 (0.2)	13 (2.2)	23 (2.2)	8 (0.8)	1 (0.1)	32 (3.0)
大動脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
潮紅	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
血腫	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高血圧	6 (1.3)	2 (0.4)	0	8 (1.8)	4 (0.7)	1 (0.2)	0	5 (0.8)	10 (1.0)	3 (0.3)	0	13 (1.2)
低血圧	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
起立性低血圧	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
蒼白	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
末梢循環不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
末梢冷感	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
末梢静脈疾患	0	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	3 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	3 (0.3)
レイノー現象	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	0	0	0	0	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
表在性静脈血栓症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
静脈瘤	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
血管痙攣	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

Table 25-8. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (All Causalities) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total preferred term events	1106	312	30	1448	1074	333	35	1442	2180	645	65	2890

Source：総括報告書 14.3.1.2.5
a. If the same participant in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is counted.
Participants are counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the participant experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild.
Treatment (Trt) column gives study treatment at time of adverse event.
Includes all data collected since the first dose of study drug. Maximum severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied. MedDRA/J (v24.1) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18MAR2022 (11:43) Source Data: adae Table Generation: 31MAR2022 (09:32)
(Data cutoff date : 28FEB2022 Database snapshot date : 18MAR2022) Output
File: ./nda1_cdisc/B7981032_NDA/adae_s041

25.4.2.2. 治験薬と関連のある有害事象

Table 25-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (Treatment-Related) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With any adverse event	100 (22.4)	58 (13.0)	2 (0.4)	160 (35.8)	99 (16.4)	36 (6.0)	6 (1.0)	141 (23.4)	199 (19.0)	94 (9.0)	8 (0.8)	301 (28.7)
血液およびリンパ系障害	3 (0.7)	1 (0.2)	0	4 (0.9)	11 (1.8)	3 (0.5)	1 (0.2)	15 (2.5)	14 (1.3)	4 (0.4)	1 (0.1)	19 (1.8)
貧血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
赤血球減少症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

Table 25-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (Treatment-Related) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	3 (0.3)
白血球増加症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
白血球減少症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
リンパ節炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
リンパ節症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
リンパ球減少症	0	0	0	0	5 (0.8)	0	1 (0.2)	6 (1.0)	5 (0.5)	0	1 (0.1)	6 (0.6)
好中球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
心臓障害	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
耳および迷路障害	5 (1.1)	1 (0.2)	0	6 (1.3)	10 (1.7)	2 (0.3)	1 (0.2)	13 (2.2)	15 (1.4)	3 (0.3)	1 (0.1)	19 (1.8)
感音性難聴	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	3 (0.5)	2 (0.3)	0	5 (0.8)	5 (0.5)	2 (0.2)	0	7 (0.7)
耳閉	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
耳不快感	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
耳痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
耳垢分泌過多	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
聴力低下	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
混合性難聴	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
耳鳴	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (0.8)	6 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.1)	8 (0.8)
眼障害	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
ドライアイ	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
眼部不快感	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
睫毛乱生	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

Table 25-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (Treatment-Related) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害	16 (3.6)	5 (1.1)	0	21 (4.7)	15 (2.5)	4 (0.7)	0	19 (3.2)	31 (3.0)	9 (0.9)	0	40 (3.8)
腹部不快感	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
腹部膨満	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腹痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
上腹部痛	0	0	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
アフタ性潰瘍	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
口唇炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
慢性胃炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
下痢	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	5 (0.5)	0	0	5 (0.5)
口内乾燥	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
消化不良	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	3 (0.3)
心窩部不快感	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
鼓腸	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
胃炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
歯肉痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
排便回数減少	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
悪心	6 (1.3)	1 (0.2)	0	7 (1.6)	3 (0.5)	0	0	3 (0.5)	9 (0.9)	1 (0.1)	0	10 (1.0)
口内炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
嘔吐	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (1.8)	1 (0.2)	0	9 (2.0)	1 (0.2)	3 (0.5)	0	4 (0.7)	9 (0.9)	4 (0.4)	0	13 (1.2)
無力症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
疲労	5 (1.1)	1 (0.2)	0	6 (1.3)	0	0	0	0	5 (0.5)	1 (0.1)	0	6 (0.6)

Table 25-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (Treatment-Related) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
炎症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
倦怠感	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
末梢性浮腫	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
発熱	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
顔面腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
免疫系障害	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
過敏症	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	39 (8.7)	23 (5.1)	0	62 (13.9)	41 (6.8)	10 (1.7)	1 (0.2)	52 (8.6)	80 (7.6)	33 (3.1)	1 (0.1)	114 (10.9)
膿疱性ざ瘡	1 (0.2)	2 (0.4)	0	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)	0	5 (0.5)
気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
蜂巣炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
慢性副鼻腔炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
膀胱炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
エプスタイン・バーウイルス感染	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
外耳蜂巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
毛包炎	8 (1.8)	1 (0.2)	0	9 (2.0)	11 (1.8)	1 (0.2)	0	12 (2.0)	19 (1.8)	2 (0.2)	0	21 (2.0)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
胃腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
歯肉炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ヘルペス眼感染	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
単純ヘルペス	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
帯状疱疹	1 (0.2)	2 (0.4)	0	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	3 (0.5)	2 (0.2)	4 (0.4)	0	6 (0.6)

Table 25-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (Treatment-Related) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
麦粒腫	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
膿痂疹	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
咽喉頭炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
潜伏結核	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
鼻ヘルペス	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
上咽頭炎	8 (1.8)	3 (0.7)	0	11 (2.5)	4 (0.7)	2 (0.3)	0	6 (1.0)	12 (1.1)	5 (0.5)	0	17 (1.6)
爪真菌症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
口腔ヘルペス	6 (1.3)	0	0	6 (1.3)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	8 (0.8)	0	0	8 (0.8)
外耳炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
中耳炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
扁桃周囲膿瘍	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
咽頭炎	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
細菌性咽頭炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
処置後感染	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
鼻炎	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
副鼻腔炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
皮膚細菌感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
皮膚感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
足部白癬	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

Table 25-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (Treatment-Related) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
癜風	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
扁桃炎	3 (0.7)	1 (0.2)	0	4 (0.9)	0	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	0	4 (0.4)
歯感染	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
気管炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
上気道感染	6 (1.3)	3 (0.7)	0	9 (2.0)	11 (1.8)	2 (0.3)	0	13 (2.2)	17 (1.6)	5 (0.5)	0	22 (2.1)
細菌性上気道感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
尿路感染	6 (1.3)	2 (0.4)	0	8 (1.8)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	8 (0.8)	2 (0.2)	0	10 (1.0)
腟感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ウイルス感染	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ウイルス性副鼻腔炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ウイルス性上気道感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
外陰腟真菌感染	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
転倒	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
熱射病	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
サンバーン	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
臨床検査	12 (2.7)	11 (2.5)	0	23 (5.1)	24 (4.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	28 (4.6)	36 (3.4)	14 (1.3)	1 (0.1)	51 (4.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.3)	0	0	6 (1.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	8 (0.8)	1 (0.1)	0	9 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.9)	0	0	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	5 (0.5)	0	0	5 (0.5)

Table 25-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (Treatment-Related) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ｂリンパ球数減少	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
血中コレステロール増加	0	0	0	0	3 (0.5)	0	0	3 (0.5)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	7 (1.2)	0	1 (0.2)	8 (1.3)	7 (0.7)	0	1 (0.1)	8 (0.8)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	3 (0.5)	0	0	3 (0.5)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
ＣＤ８リンパ球減少	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心電図異常	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
肝酵素上昇	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
インターフェロンγ応答測定	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
リンパ球数減少	2 (0.4)	5 (1.1)	0	7 (1.6)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	4 (0.4)	6 (0.6)	0	10 (1.0)
好中球数減少	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
好中球数増加	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
好中球百分率増加	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血小板数減少	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

Table 25-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (Treatment-Related) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	2 (0.4)	2 (0.4)	0	4 (0.9)	3 (0.5)	0	0	3 (0.5)	5 (0.5)	2 (0.2)	0	7 (0.7)
Ｔリンパ球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
体重増加	2 (0.4)	1 (0.2)	0	3 (0.7)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	4 (0.4)	1 (0.1)	0	5 (0.5)
白血球数減少	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
白血球数増加	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
代謝および栄養障害	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	5 (0.8)	0	0	5 (0.8)	7 (0.7)	0	0	7 (0.7)
食欲減退	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
脂質異常症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
高コレステロール血症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
高脂血症	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
２型糖尿病	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	10 (2.2)	0	0	10 (2.2)	7 (1.2)	2 (0.3)	0	9 (1.5)	17 (1.6)	2 (0.2)	0	19 (1.8)
関節痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
関節障害	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
デュプイトラン拘縮	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
筋痙縮	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	3 (0.5)	5 (0.5)	1 (0.1)	0	6 (0.6)
筋攣縮	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
筋骨格硬直	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
筋肉痛	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	3 (0.5)	0	0	3 (0.5)	5 (0.5)	0	0	5 (0.5)
四肢痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
顎痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

Table 25-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (Treatment-Related) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.7)	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	6 (0.6)
乳癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
悪性黒色腫	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
皮膚乳頭腫	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
精巣癌	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
神経系障害	17 (3.8)	5 (1.1)	1 (0.2)	23 (5.1)	6 (1.0)	6 (1.0)	0	12 (2.0)	23 (2.2)	11 (1.0)	1 (0.1)	35 (3.3)
注意力障害	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
浮動性めまい	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
異常感覚	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
味覚不全	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
ジスキネジア	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
頭痛	11 (2.5)	4 (0.9)	1 (0.2)	16 (3.6)	3 (0.5)	4 (0.7)	0	7 (1.2)	14 (1.3)	8 (0.8)	1 (0.1)	23 (2.2)
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
片頭痛	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ミオクローヌス	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
錯感覚	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
ヘルペス後神経痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
傾眠	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)

Table 25-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (Treatment-Related) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
味覚障害	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.2)
自然流産	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.2)
妊娠	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
精神障害	2 (0.4)	2 (0.4)	0	4 (0.9)	3 (0.5)	1 (0.2)	0	4 (0.7)	5 (0.5)	3 (0.3)	0	8 (0.8)
不眠症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
混合性不安抑うつ障害	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
パニック発作	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
睡眠障害	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	3 (0.3)
腎および尿路障害	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
排尿困難	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
蛋白尿	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	5 (1.1)	0	0	5 (1.1)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	7 (0.7)	0	0	7 (0.7)
無月経	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
乳房痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
月経困難症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
不規則月経	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
外陰腟そう痒症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (2.5)	1 (0.2)	0	12 (2.7)	7 (1.2)	1 (0.2)	0	8 (1.3)	18 (1.7)	2 (0.2)	0	20 (1.9)
失声症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
喘息	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
咳嗽	4 (0.9)	1 (0.2)	0	5 (1.1)	3 (0.5)	0	0	3 (0.5)	7 (0.7)	1 (0.1)	0	8 (0.8)

Table 25-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (Treatment-Related) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発声障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
呼吸困難	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
鼻出血	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)
鼻閉	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
口腔咽頭痛	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	4 (0.4)	1 (0.1)	0	5 (0.5)
呼吸障害	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
副鼻腔うっ血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	35 (7.8)	19 (4.3)	0	54 (12.1)	17 (2.8)	5 (0.8)	0	22 (3.6)	52 (5.0)	24 (2.3)	0	76 (7.2)
ざ瘡	18 (4.0)	13 (2.9)	0	31 (6.9)	6 (1.0)	4 (0.7)	0	10 (1.7)	24 (2.3)	17 (1.6)	0	41 (3.9)
嚢胞性ざ瘡	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
脱毛症	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
円形脱毛症	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)	0	0	2 (0.3)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
紅斑	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
皮下出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
毛髪成長異常	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
多汗症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
網状皮斑	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
寝汗	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
そう痒症	3 (0.7)	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
脂漏	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)

Table 25-9. Ritlecitinib Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity (Treatment-Related) - SAS (Protocol B7981032)

Number of Participants Evaluable for AEs	Ritlecitinib 200/50 mg (de novo) (N=447)				Ritlecitinib 50 mg (roll-over) (N=603)				Total (N=1050)			
Severity[a]	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total	Mild	Mod.	Sev.	Total
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚刺激	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
皮膚病変	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
蕁麻疹	4 (0.9)	4 (0.9)	0	8 (1.8)	3 (0.5)	0	0	3 (0.5)	7 (0.7)	4 (0.4)	0	11 (1.0)
血管障害	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	4 (0.4)
末梢冷感	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)
表在性静脈血栓症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
静脈瘤	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
Total preferred term events	218	81	3	302	184	53	7	244	402	134	10	546

Source：総括報告書 14.3.1.3.5
a. If the same participant in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is counted.
Participants are counted only once per treatment per event. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the participant experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild.
Treatment (Trt) column gives study treatment at time of adverse event.
Includes all data collected since the first dose of study drug. Maximum severity at any dictionary level is calculated after the report subset criteria is applied.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied. MedDRA/J (v24.1) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18MAR2022 (11:43) Source Data: adae Table Generation: 30MAR2022 (01:28)
(Data cutoff date : 28FEB2022 Database snapshot date : 18MAR2022) Output
File: ./nda1_cdisc/B7981032_NDA/adae_s043

26. B7981019 試験（5.3.5.4.7，参考資料）

治験の標題：活動性非分節型尋常性白斑患者を対象に，PF-06651600 の有効性および安全性プロファイルを評価する後期第 2 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同，用量設定試験，ならびに PF-06651600 および PF-06700841 の有効性および安全性を評価する部分的盲検下継続投与試験

26.1. 試験概要

治験実施施設：80 施設（オーストラリア 6 施設，ベルギー3 施設，カナダ 16 施設，ドイツ 6 施設，イタリア 1 施設，日本 5 施設，韓国 5 施設，スペイン 5 施設，台湾 3 施設および米国 30 施設）

公表文献：なし

治験期間：2018 年 11 月 26 日～2021 年 2 月 5 日

開発段階：後期第 2 相

26.1.1. 目的

本試験の用量設定期間および継続投与期間の目的および評価項目を，それぞれ Table 26-1 および Table 26-2 に示した。

Table 26-1. 用量設定期間の目的および評価項目, Protocol B7981019

分類	目的	評価項目
主要		
有効性	活動性非分節型尋常性白斑を有する成人患者を対象に，第 24 週時の PF-06651600（リトレシチニブ）の各用法・用量の有効性を評価する。	• 第 24 週時の中央判定による F-VASI のベースラインからの変化率
安全性	活動性非分節型尋常性白斑を有する成人患者を対象に，リトレシチニブの安全性および忍容性を経時的に評価する。	• 第 24 週までの有害事象および重篤な有害事象の発現割合 • 第 24 週までの特定の臨床検査値異常（貧血，好中球数減少，血小板数減少，リンパ球数減少，脂質プロファイルの変化および肝機能検査を含むがこれに限定されない）の発現割合

Table 26-1. 用量設定期間の目的および評価項目, Protocol B7981019

分類	目的	評価項目
副次		
重要な副次		
有効性	活動性非分節型尋常性白斑を有する成人患者を対象に，リトレシチニブの有効性を第 24 週の F-VASI に基づきプラセボと比較し評価する。	• 第 24 週時の中央判定による F-VASI75（F-VASI のベースラインから 75%以上の改善と定義）を達成した治験参加者の割合
その他の副次		
有効性	活動性非分節型尋常性白斑を有する成人患者を対象に，リトレシチニブの有効性を他の臨床評価項目を測定することによりプラセボと比較し経時的に評価する。	• 第 24 週時に T-VASI50（T-VASI のベースラインから 50%以上の改善と定義）を達成した治験参加者の割合 • 各時点での，T-VASI，中央判定および治験実施医療機関での評価による F-VASI，および SA-VES のベースラインからの変化率，ならびに T-VASI のベースラインからの変化量（中央判定による F-VASI の第 24 週を除く） • 各時点での，T-VASI50/75/90/100（T-VASI のベースラインから 50%，75%，90%以上または 100%の改善と定義），ならびに中央判定および治験実施医療機関での評価による F-VASI50/75/90/100（F-VASI のベースラインから 50%，75%，90%以上または 100%の改善と定義）を達成した治験参加者の割合（T-VASI50 および中央判定による F-VASI75 の第 24 週を除く） • 各時点での VitiQoL におけるベースラインからの変化量 • 第 24 週時に医師による sIGA スコアが 0 または 1 と判定され，かつ 2 ポイント以上の改善を達成した治験参加者の割合

Table 26-1. 用量設定期間の目的および評価項目, Protocol B7981019

分類	目的	評価項目
重要な探索		
有効性	活動性非分節型尋常性白斑を有する成人患者を対象に，リトレシチニブの有効性を他の有効性マーカーによりプラセボと比較評価する。	• 各時点での中央判定および治験実施医療機関での評価による F-VASI および VES のベースラインからの変化量 • PGIC-V で「very much improved（大いに改善した）」または「much improved（大きく改善した）」を達成した治験参加者の割合 • VNS でスコア 4［a lot less noticeable（かなり目立たなくなった）］またはスコア 5［no longer noticeable（もう目立たなくなった）］を達成した治験参加者の割合 • 標的病変の色素脱失の程度の変化量
PD	活動性非分節型尋常性白斑を有する成人患者を対象に，経時的な PD および疾患関連バイオマーカーを評価する。	• 治験実施計画書に規定された第 24 週までの各時点での PD，ならびに疾患関連タンパク質または核酸バイオマーカーのベースラインからの変化量（IP-10 を含むが，これに限定されない） • 治験実施計画書に規定された第 24 週までの各時点でのリンパ球サブセット（T 細胞，B 細胞および NK 細胞）のベースラインからの変化率および変化量 • 治験実施計画書に規定された第 24 週までの各時点での Ig（総 Ig，IgA，IgG および IgM）のベースラインからの変化量
PK	活動性非分節型尋常性白斑を有する成人患者を対象に，リトレシチニブの 24 週間の PK を検討する。	• 治験実施計画書に規定された第 24 週までの各時点でのリトレシチニブの血漿中濃度

Abbreviations: F-VASI = facial-vitiligo area scoring index; Ig = immunoglobulin; IP-10 = interferon gamma-induced protein 10; NK = natural killer; PD = pharmacodynamics; PGIC-V = patient global impression of change in vitiligo; PK = pharmacokinetics; SA-VES = Self-Assessment Vitiligo Extent Score; sIGA = static investigator global assessment; T-VASI = total-vitiligo area scoring index; VES = vitiligo extent score; VitiQoL = vitiligo specific quality of life;VNS = Vitiligo Noticeability Scale.

Table 26-2. 継続投与期間の目的および評価項目, Protocol B7981019

分類	目的	評価項目
主要		
安全性	活動性非分節型尋常性白斑を有する成人患者を対象に，リトレシチニブおよびPF-06700841（brepocitinib）の安全性および忍容性を評価する。	• 継続投与期間での有害事象および重篤な有害事象の発現割合 • 継続投与期間での特定の臨床検査値異常（貧血，好中球数減少，血小板数減少，リンパ球数減少，脂質プロファイルの変化および肝機能検査を含むがこれに限定されない）の発現割合
重要な探索		
有効性	• 活動性非分節型尋常性白斑を有する成人患者を対象に，リトレシチニブの長期的有効性ならびにリトレシチニブおよびnbUVB 併用療法の有効性を評価する。 • 活動性非分節型尋常性白斑を有する成人患者のサブグループを対象に，brepocitinib の有効性を評価する。	• 継続投与期間での T-VASI のベースラインからの変化率 • 継続投与期間に T-VASI50/75/90/100 ならびに中央判定および治験実施医療機関での評価による F-VASI50/75/90/100 を達成した治験参加者の割合 • 継続投与期間の，T-VASI，中央判定および治験実施医療機関での評価による F-VASI，VES ならびに SA-VES のベースラインからの変化率，T-VASI，中央判定および治験実施医療機関での評価による F-VASI，ならびに VES のベースラインからの変化量 • 継続投与期間での VitiQoL のベースラインからの変化量 • 継続投与期間に sIGA スコアが 0 または 1 と判定され，かつ 2 ポイント以上の改善を達成した治験参加者の割合 • PGIC-V で「very much improved（大いに改善した）」または「much improved（大きく改善した）」を達成した治験参加者の割合 • VNS でスコア 4［a lot less noticeable（かなり目立たなくなった）］またはスコア 5［no longer noticeable（もう目立たなくなった）］を達成した治験参加者の割合
PD	活動性非分節型尋常性白斑を有する成人患者を対象	• 治験実施計画書に規定された継続投与期間の各時点での PD および疾患関連タンパク質または核酸

Table 26-2. 継続投与期間の目的および評価項目, Protocol B7981019

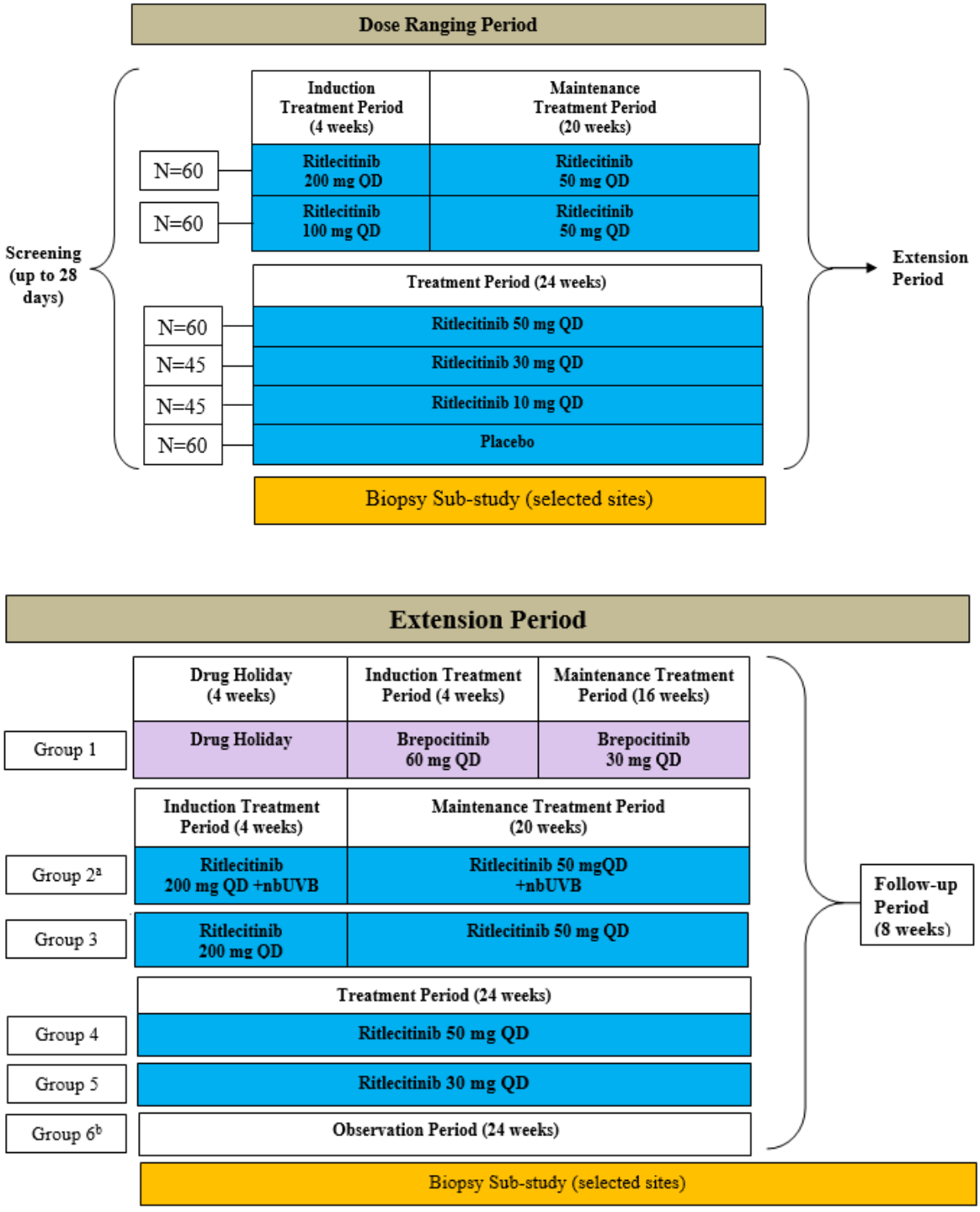
分類	目的	評価項目
	に，PD および疾患関連バイオマーカーを評価する。	バイオマーカーのベースラインからの変化量（IP-10 を含むが，これに限定されない） • 治験実施計画書に規定された継続投与期間の各時点でのリンパ球サブセット（T 細胞，B 細胞および NK 細胞）のベースラインからの変化率および変化量 • 治験実施計画書に規定された継続投与期間の各時点での Ig（総 Ig，IgA，IgG，IgM）のベースラインからの変化量
PK	活動性非分節型尋常性白斑を有する成人患者を対象に，リトレシチニブおよび brepocitinib の PK を検討する。	• 治験実施計画書に規定された各時点でのリトレシチニブおよび brepocitinib の血漿中濃度

Abbreviations: F-VASI = facial-vitiligo area scoring index; Ig = immunoglobulin; IP-10 = interferon gamma-induced protein 10; nbUVB = narrow band ultraviolet B; NK = natural killer; PD = pharmacodynamics; PGIC-V = patient global impression of change in vitiligo; PK = pharmacokinetics; SA-VES = Self-Assessment Vitiligo Extent Score; sIGA = static investigator global assessment; T-VASI = total-vitiligo area scoring index; VES = vitiligo extent score; VitiQoL = vitiligo specific quality of life; VNS = Vitiligo Noticeability Scale.

26.1.2. 治験デザイン

本治験は，活動性非分節型尋常性白斑患者を対象にリトレシチニブの安全性，忍容性，有効性，薬物動態（pharmacokinetics：PK）および薬力学（pharmacodynamics：PD）を評価する後期第 2 相試験であった。本治験では継続投与期間を設け，リトレシチニブを単剤もしくはナローバンド UVB（narrow band ultraviolet B：nbUVB）療法と併用投与，または brepocitinib を単剤投与した。治験デザインの概略を Figure 26-1 に示した。

Figure 26-1. Study Design for Dose Ranging Period and Extension Period, Protocol B7981019



a. 用量設定期間の第 24 週をベースライン値とした継続第 12 週における T-VASI の改善率が 10%未満の治験参加者は投与を中止し，早期中止 およびフォローアップ期間に移行する。
b. 治験終了時またはベースラインの T-VASI スコアから 30%以上の色素脱失が認められるまでのいずれか短い期間，4 週ごとに来院する。フォローアップ来院は実施しない。

24 週間の二重盲検，用量設定期間では，活動性非分節型尋常性白斑患者を対象にリトレシチニブの有効性および安全性を評価した。治験参加者は，6 つの投与群（5 つのリトレシチニブ群またはプラセボ群）に無作為に割り付けた。2 つのリトレシチニブ群では，リトレシチニブの導入用量［200 mg 1 日 1 回（once daily：QD）または 100 mg QD］を 4 週間投与後に，維持用量 50 mg QD を 20 週間投与した（以降，200/50 mg 群または 100/50 mg 群）。3 つのリトレシチニブ群では，リトレシチニブ（50 mg QD，30 mg QD または 10 mg QD）を 24 週間投与した（以降，50 mg 群，30 mg 群または 10 mg 群）。プラセボ群ではプラセボを 24 週間投与した。

継続投与期間では，リトレシチニブを単独投与または nbUVB 療法と併用投与し，リトレシチニブの追加の安全性および忍容性を評価した。また，brepocitinib を単独投与し，brepocitinib の安全性，有効性および忍容性を評価した。brepocitinib 群では，用量設定期間と継続投与期間の投与の間に 4 週間の休薬期間（治験薬投与なし）を設けた。なお，リトレシチニブと nbUVB 療法の併用投与群では，継続第 12 週の T-VASI の改善率が 10%未満の治験参加者は治験薬の投与を中止した。

継続投与期間では，6 つの群を設け，そのうち 5 群では QD 投与，1 群では観察のみを行った。リトレシチニブと nbUVB 療法の併用投与群［導入用量 200 mg を 4 週間投与後，維持用量 50 mg を 20 週間投与（EX200/50mg +nbUVB 群）］および brepocitinib 単独投与群［導入用量 60 mg を 4 週間投与後，維持用量 30 mg を 16 週間投与（EX brepocitinib 60/30mg 群）］の 2 つの投与群は非盲検とした。残りの 3 つのリトレシチニブ単独投与群［導入用量 200 mg を 4 週間投与後，維持用量 50 mg を 20 週間投与（EX 200/50mg 群），50 mg を 24 週間投与（EX 50 mg 群），30 mg を 24 週間投与（EX 30 mg 群）］は盲検化した。観察のみ（治験薬投与なし）の群は非盲検とした。24 週間の用量設定期間を完了した治験参加者は継続投与期間に移行することができた。第 24 週の来院前に中止した治験参加者は，継続投与期間に移行できなかった。

継続投与期間では，用量設定期間の第 16 週の効果［レスポンダー（T-VASI がベースラインから 50%以上改善）またはノンレスポンダー（T-VASI のベースラインからの改善が 50%未満）］に基づき，各群に割り当てた。

26.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18 歳以上 65 歳以下の，男性および女性の活動性非分節型尋常性白斑患者を本治験に組み入れることとした。

26.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

26.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号等の情報を Table 26-3 に示した。

Table 26-3. Study Intervention Description, Protocol B7981019

Study Intervention Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength /Potency	Dosage Form
Placebo 6 mm Tablet	not applicable (N/A)	17-002906	0 mg	Tablet
Placebo 10 mm Tablet	N/A	17-002907	0 mg	Tablet
Placebo 10 mm Tablet	N/A	17-002908	0 mg	Tablet
Placebo 10 mm Tablet	N/A	17-002909	0 mg	Tablet
PF-06651600-15 10 mg Round White to Off-White Tablet	N/A	17-004591	10 mg	Tablet
PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	N/A	18-000211	50 mg	Tablet
PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	N/A	18-001308	50 mg	Tablet
Placebo 10 mm Tablet	N/A	18-001560	0 mg	Tablet
Placebo 10 mm Tablet	N/A	18-001561	0 mg	Tablet
Placebo 6 mm Tablet	N/A	18-003539	0 mg	Tablet
PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	N/A	18-003615	50 mg	Tablet
Placebo 10 mm Tablet	N/A	19-000972	0 mg	Tablet
PF-06651600-15 50 mg Round White to Off-White Tablet	N/A	19-001388	50 mg	Tablet
PF-06651600-15 10 mg Round White to Off-White Tablet	N/A	18-003410	10 mg	Tablet
Placebo 10 mm Tablet	N/A	18-003540	0 mg	Tablet
Placebo 10 mm Tablet	N/A	17-001174	0 mg	Tablet
Placebo 10 mm Tablet	N/A	17-001175	0 mg	Tablet
PF-06700841-15 5 mg Round White to Off-White Tablet	N/A	18-000453	5 mg	Tablet
PF-06700841-15 25 mg Round White to Off-White Tablet	N/A	18-000455	25 mg	Tablet
PF-06700841-15 5 mg Round White to Off-White Tablet	N/A	19-000338	5 mg	Tablet
PF-06700841-15 25 mg Round White to Off-White Tablet	N/A	19-000340	25 mg	Tablet

26.1.4.2. 用法および用量

治験参加者は，Figure 26-1 に示した割り付けられた投与群に従って，盲検化されたリトレシチニブ 10 mg 錠もしくは 50 mg 錠，対応するプラセボ，または非盲検の brepocitinib 5 mg 錠もしくは 25 mg 錠を投与された。いずれも経口投与および QD 投与であった。

26.1.4.3. 投与期間

26.1.2 項を参照。

26.1.5. 評価項目

26.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬物動態

26.1.1 項および総括報告書 16.1.1 項を参照。

薬力学

26.1.1 項および総括報告書 16.1.1 項を参照。

26.1.5.2. 有効性の評価項目

26.1.1 項および総括報告書 16.1.1 項を参照。

26.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性の評価には，有害事象，重篤な有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，聴力検査および皮膚関連の有害事象に関する特別な安全性評価が含まれた（26.1.1 項）。

26.1.6. 統計解析方法

26.1.6.1. 症例数の設定根拠

総括報告書 16.1.1 項を参照。

26.1.6.2. 解析対象集団

安全性解析対象集団には，治験薬を 1 回以上投与されたすべての治験参加者と定義した。ベースラインは用量設定期間の第 1 日とした。

Extension Analysis Set には，継続投与期間に治験薬を 1 回以上投与されたすべての治験参加者と定義した。ベースラインは用量設定期間の第 24 週時（またはそれより前の来院時）とした。

その他の解析対象集団は総括報告書 9.7 項に示した。

26.1.6.3. 統計解析

有効性

総括報告書 16.1.1 項および 16.1.9 項を参照。

薬物動態

総括報告書 16.1.1 項および 16.1.9 項を参照。

薬力学

総括報告書 16.1.1 項および 16.1.9 項を参照。

安全性

有害事象を適切な集計，記述統計，カテゴリー別の要約およびグラフにより記述的に要約した。有害事象以外の安全性データを投与群別に一覧表にまとめた。

26.2. 試験結果

26.2.1. 治験参加者の内訳および特性

計 578 例をスクリーニングし，366 例が本治験に組み入れられた。

用量設定期間

用量設定期間の治験参加者の内訳を Table 26-4 に示した。

用量設定期間に無作為化された 366 例のうち，364 例（99.5%）が治験薬の投与を受け安全性解析対象集団に含まれた。治験薬を投与された 364 例のうち，66 例（18.1%）が治験薬の投与を中止した。用量設定期間の治験参加者の年齢の平均値は 44.98 歳であり，53.0%は女性であった。治験参加者の大部分は白人（67.6%）であり，非ヒスパニックまたはラテン系（83.2%）であった。

Table 26-4. Disposition Events Summary During DR Period (Safety Analysis Set) (Protocol B7981019)

Number (%) of Subjects	PF-06651600 200mg-50mg QD (N=65) n (%)	PF-06651600 100mg-50mg QD (N=67) n (%)	PF-06651600 50mg QD (N=67) n (%)	PF-06651600 30mg QD (N=50) n (%)	PF-06651600 10mg QD (N=49) n (%)	Placebo (N=66) n (%)	Total (N=364) n (%)
Disposition phase: Dose Ranging							
Discontinued [a]	12 (18.5)	9 (13.4)	13 (19.4)	14 (28.0)	7 (14.3)	11 (16.7)	66 (18.1)
Reason for discontinuation							
Adverse Event	2 (3.1)	4 (6.0)	5 (7.5)	2 (4.0)	3 (6.1)	3 (4.5)	19 (5.2)
Lack of Efficacy	0	1 (1.5)	0	1 (2.0)	0	0	2 (0.5)
Lost to Follow-Up	2 (3.1)	0	1 (1.5)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (3.0)	7 (1.9)
Protocol Deviation	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.3)
Withdrawal By Subject	8 (12.3)	4 (6.0)	3 (4.5)	9 (18.0)	2 (4.1)	3 (4.5)	29 (8.0)
Medication Error Without Associated Adverse Event	0	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.3)
No Longer Meets Eligibility Criteria	0	0	1 (1.5)	0	1 (2.0)	0	2 (0.5)
Other	0	0	2 (3.0)	0	0	3 (4.5)	5 (1.4)
Completed	53 (81.5)	58 (86.6)	54 (80.6)	36 (72.0)	42 (85.7)	55 (83.3)	298 (81.9)

Source: 総括報告書本文 Table 7
N = number of subjects with at least one dose of study medication; n (%) = number of subjects in each assessment category (Percentage based on N).
a. Discontinued from treatment.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25JUN2021 (00:13) Source Data: adds Table Generation: 29JUN2021 (07:37) Output File: ./nda1_cdisc/B7981019_CSR/adds_s001
Table 14.1.1.2.2.1 PF-06651600; PF-06700841 is for Pfizer internal use.

継続投与期間

継続投与期間の治験参加者の内訳を Table 26-5 に示した。

295 例が継続投与期間に移行し，そのうち 293 例が第 16 週時の効果に基づき各群に割り当てられ（EX brepocitinib 60/30mg 群，n = 55；EX200/50mg +nbUVB 群，n = 43；EX200/50mg 群，n =

187；EX50 mg 群，n = 6； EX30 mg 群，n = 2；EX 観察群，n = 0）， Extension analysis set に含まれた。このうち，56 例（19.1%）が治験薬の投与を中止した。EX brepocitinib 60/30mg 群の女性参加者の割合（38.2%）は，EX200/50mg +nbUVB 群（55.8%）および EX200/50mg 群（57.2%）と比較して低かった。

Table 26-5. Disposition Events Summary During Extension Period (EAS) (Protocol B7981019)

Number (%) of Subjects	EX PF-06700841 60mg-30mg QD (N=55) n (%)	EX PF-06651600 200mg-50mg QD + nbUVB (N=43) n (%)	EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=187) n (%)	EX PF-06651600 50mg QD (N=6) n (%)	EX PF-06651600 30mg QD (N=2) n (%)	Total (N=293) n (%)
Disposition phase: Extension						
Discontinued [a]	8 (14.5)	16 (37.2)	29 (15.5)	3 (50.0)	0	56 (19.1)
Reason for discontinuation						
Adverse Event	3 (5.5)	1 (2.3)	6 (3.2)	0	0	10 (3.4)
Lack of Efficacy	1 (1.8)	9 (20.9)	2 (1.1)	0	0	12 (4.1)
Discontinuation criteria met*	0	9 (20.9)	0	0	0	9 (3.1)
Lost to Follow-Up	0	0	2 (1.1)	0	0	2 (0.7)
Protocol Deviation	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
Withdrawal By Subject	3 (5.5)	3 (7.0)	12 (6.4)	3 (50.0)	0	21 (7.2)
Medication Error	0	1 (2.3)	1 (0.5)	0	0	2 (0.7)
Without Associated Adverse Event						
No Longer Meets Eligibility Criteria	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)
Other	1 (1.8)	2 (4.7)	4 (2.1)	0	0	7 (2.4)
Completed	47 (85.5)	27 (62.8)	158 (84.5)	3 (50.0)	2 (100.0)	237 (80.9)

Source: 総括報告書本文 Table 8
*Subjects in Extension Group 2 who had < 10% improvement in percent change in VASI at Extension Week 12 from the baseline value at Dose Ranging Period Week 24 were discontinued from the treatment and entered Follow-up Period. One subject met discontinuation criteria but continued beyond Extension Week 12.
N = number of subjects in EAS population; n (%) = number of subjects in each assessment category (Percentage based on N).
a. Discontinued from treatment.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25JUN2021 (00:13) Source Data: adds Table Generation: 29JUN2021 (07:37) Output File: ./nda1_cdisc/B7981019_CSR/adds_s001_e
Table 14.1.1.2.2.2 PF-06651600; PF-06700841 is for Pfizer internal use.

26.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

総括報告書本文 11 項を参照。

26.2.3. 有効性の結果

総括報告書本文 11 項を参照。

26.2.4. 安全性の結果

26.2.4.1. 有害事象

26.2.4.1.1. 用量設定期間[a]

用量設定期間で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象の要約を Table 26-6 に，治験薬と関連のある有害事象の要約を Table 26-7 に示した。

概して，6 つの投与群間で有害事象に用量依存性は認められなかった。

全体として，277 例（76.1%）に 756 件の治験薬との因果関係を問わない有害事象が認められ，126 例（34.6%）に 195 件の治験薬と関連のある有害事象が認められた。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象が 4 例（1.1%）に認められ，いずれも治験薬と関連なしと判断された。

すべての投与群で，有害事象（治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象）の大部分は軽度または中等度であった。重度の有害事象が 11 例（3.0%）に認められ，そのうち 3 例は治験薬と関連ありと判断された。

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象により治験を中止した治験参加者は，それぞれ 19 例（5.2%）および 12 例（3.3%）であった。治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象により，それぞれ 27 例（7.4%）および 8 例（2.2%）が減量または投与の一時中止となった。

新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019：COVID-19）関連の理由により，11 例（3.0%）が治験薬の投与を中止した。

[a] 総括報告書本文 12.2.1.1 項および Table 14.3.1.4.1 より補足

Table 26-6. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) During DR Period (Safety Analysis Set) (Protocol B7981019)

Number (%) of Subjects	PF-06651600 200mg-50mg QD n (%)	PF-06651600 100mg-50mg QD n (%)	PF-06651600 50mg QD n (%)	PF-06651600 30mg QD n (%)	PF-06651600 10mg QD n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	65	67	67	50	49	66	364
Number of adverse events	166	131	132	88	95	144	756
Subjects with adverse events	56 (86.2)	45 (67.2)	54 (80.6)	30 (60.0)	40 (81.6)	52 (78.8)	277 (76.1)
Subjects with serious adverse events	0	0	1 (1.5)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.5)	4 (1.1)
Subjects with severe adverse events	2 (3.1)	0	5 (7.5)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (3.0)	11 (3.0)
Subjects discontinued from study due to adverse events[a]	2 (3.1)	4 (6.0)	5 (7.5)	2 (4.0)	3 (6.1)	3 (4.5)	19 (5.2)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	4 (6.2)	4 (6.0)	6 (9.0)	4 (8.0)	3 (6.1)	6 (9.1)	27 (7.4)

Source：総括報告書本文 Table 23
Includes data up to lag days after last dose of study drug in DR period.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
One subject in PF-06651600 200mg-50mg QD group, one subject in PF-06651600 10mg QD group and one subject in Placebo group did not have a follow up visit.
One subject in PF-06651600 10mg QD group was discontinued from the study due to a pre-existing exclusionary medical condition. This subject was erroneously categorized as discontinued from the
study drug due to AE and continued in the study.
a. Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25JUN2021 (04:03) Source Data: adae Table Generation: 29JUN2021 (23:03) Output File: ./nda1_cdisc/B7981019_CSR/adae_s010_1
Table 14.3.1.2.1.1 PF-06651600; PF-06700841 is for Pfizer internal use.

Table 26-7. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) During DR Period (Safety Analysis Set) (Protocol B7981019)

Number (%) of Subjects	PF-06651600 200mg-50mg QD n (%)	PF-06651600 100mg-50mg QD n (%)	PF-06651600 50mg QD n (%)	PF-06651600 30mg QD n (%)	PF-06651600 10mg QD n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	65	67	67	50	49	66	364
Number of adverse events	58	26	25	25	30	31	195
Subjects with adverse events	32 (49.2)	19 (28.4)	20 (29.9)	17 (34.0)	18 (36.7)	20 (30.3)	126 (34.6)
Subjects with serious adverse events	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with severe adverse events	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)	3 (0.8)
Subjects discontinued from study due to adverse events[a]	2 (3.1)	2 (3.0)	4 (6.0)	1 (2.0)	2 (4.1)	1 (1.5)	12 (3.3)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	2 (3.1)	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (4.0)	0	1 (1.5)	8 (2.2)

Source：総括報告書本文 Table 29
Includes data up to lag days after last dose of study drug in DR period.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
One subject in PF-06651600 200mg-50mg QD group and one subject in PF-06651600 10mg QD group did not have a follow up visit.
a. Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25JUN2021 (04:03) Source Data: adae Table Generation: 29JUN2021 (23:03) Output File: ./nda1 cdisc/B7981019 CSR/adae s011 1
Table 14.3.1.3.1.1 PF-06651600; PF-06700841 is for Pfizer internal use.

なお，導入用量を投与した 200/50mg 群および 100/50mg 群の有害事象の発現割合は，4 週間の導入期でそれぞれ 43.1%および 44.8%，20 週間の維持期でそれぞれ 70.8%および 53.7%であった。重篤な有害事象は両群ともに認められず，重度の有害事象は 200/50 mg 群の維持期に 2 例（3.1%）で認められた。有害事象による試験中止は，200/50 mg 群および 100/50 mg 群の導入期でそれぞれ 1 例（1.5%）および 2 例（3.0%），維持期でそれぞれ 1 例（1.5%）および 2 例（3.0%）に認められた。有害事象による治験薬の減量または投与一時中止は，200/50 mg 群および 100/50 mg 群の導入期でそれぞれ 2 例（3.1%）および 1 例（1.5%），維持期でそれぞれ 2 例（3.1%）および 3 例（4.5%）に認められた。

用量設定期間に，いずれかの投与群で 5%以上に認められた，治験薬との因果関係を問わない有害事象を Table 26-8 に，治験薬と関連のある有害事象を Table 26-9 に示した。

最も多く報告された有害事象は，治験薬との因果関係を問わない有害事象では，上咽頭炎，上気道感染および頭痛であり，治験薬と関連のある有害事象では，上咽頭炎，下痢および頭痛であった。

Table 26-8. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) by Descending Frequency in >= 5% of Subjects During DR Period (Safety Analysis Set) (Protocol B7981019)

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	PF-06651600 200mg-50mg QD (N=65) n (%)	PF-06651600 100mg-50mg QD (N=67) n (%)	PF-06651600 50mg QD (N=67) n (%)	PF-06651600 30mg QD (N=50) n (%)	PF-06651600 10mg QD (N=49) n (%)	Placebo (N=66) n (%)	Total (N=364) n (%)
With Any Adverse Event	31 (47.7)	35 (52.2)	32 (47.8)	23 (46.0)	22 (44.9)	37 (56.1)	180 (49.5)
感染症および寄生虫症	17 (26.2)	23 (34.3)	24 (35.8)	17 (34.0)	13 (26.5)	28 (42.4)	122 (33.5)
気管支炎	0	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (6.0)	0	0	5 (1.4)
毛包炎	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (2.0)	0	4 (6.1)	7 (1.9)
胃腸炎	2 (3.1)	0	1 (1.5)	3 (6.0)	1 (2.0)	1 (1.5)	8 (2.2)
上咽頭炎	8 (12.3)	10 (14.9)	16 (23.9)	5 (10.0)	5 (10.2)	14 (21.2)	58 (15.9)
上気道感染	5 (7.7)	10 (14.9)	5 (7.5)	8 (16.0)	6 (12.2)	8 (12.1)	42 (11.5)
尿路感染	4 (6.2)	4 (6.0)	2 (3.0)	2 (4.0)	3 (6.1)	3 (4.5)	18 (4.9)
皮膚および皮下組織障害	8 (12.3)	9 (13.4)	7 (10.4)	4 (8.0)	5 (10.2)	7 (10.6)	40 (11.0)
ざ瘡	4 (6.2)	1 (1.5)	4 (6.0)	1 (2.0)	0	0	10 (2.7)
皮膚乾燥	1 (1.5)	4 (6.0)	0	2 (4.0)	1 (2.0)	2 (3.0)	10 (2.7)
そう痒症	3 (4.6)	2 (3.0)	2 (3.0)	1 (2.0)	2 (4.1)	5 (7.6)	15 (4.1)
蕁麻疹	2 (3.1)	3 (4.5)	1 (1.5)	0	3 (6.1)	0	9 (2.5)
神経系障害	4 (6.2)	7 (10.4)	8 (11.9)	1 (2.0)	4 (8.2)	8 (12.1)	32 (8.8)
頭痛	4 (6.2)	7 (10.4)	8 (11.9)	1 (2.0)	4 (8.2)	8 (12.1)	32 (8.8)
胃腸障害	1 (1.5)	5 (7.5)	3 (4.5)	4 (8.0)	4 (8.2)	7 (10.6)	24 (6.6)
腹痛	0	1 (1.5)	2 (3.0)	0	1 (2.0)	4 (6.1)	8 (2.2)
下痢	0	5 (7.5)	2 (3.0)	4 (8.0)	1 (2.0)	1 (1.5)	13 (3.6)
消化不良	1 (1.5)	0	0	0	3 (6.1)	3 (4.5)	7 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	3 (4.6)	3 (4.5)	6 (9.0)	0	1 (2.0)	3 (4.5)	16 (4.4)
背部痛	3 (4.6)	3 (4.5)	6 (9.0)	0	1 (2.0)	3 (4.5)	16 (4.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (9.2)	1 (1.5)	2 (3.0)	0	1 (2.0)	1 (1.5)	11 (3.0)
疲労	6 (9.2)	1 (1.5)	2 (3.0)	0	1 (2.0)	1 (1.5)	11 (3.0)
精神障害	1 (1.5)	0	1 (1.5)	3 (6.0)	0	1 (1.5)	6 (1.6)
不眠症	1 (1.5)	0	1 (1.5)	3 (6.0)	0	1 (1.5)	6 (1.6)

Table 26-8. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) by Descending Frequency in >= 5% of Subjects During DR Period (Safety Analysis Set) (Protocol B7981019)

Number of Subjects Evaluable for AEs	PF-06651600 200mg-50mg QD (N=65)	PF-06651600 100mg-50mg QD (N=67)	PF-06651600 50mg QD (N=67)	PF-06651600 30mg QD (N=50)	PF-06651600 10mg QD (N=49)	Placebo (N=66)	Total (N=364)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

Source：総括報告書本文 Table 26
Subjects are counted only once per treatment per event.
Adverse events are shown by descending frequency by the total column.
Includes data up to lag days after last dose of study drug in DR period.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v24.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25JUN2021 (04:03) Source Data: adae Table Generation: 29JUN2021 (23:03)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981019_CSR/adae_s041_1_it
Table 14.3.1.2.1.5 PF-06651600; PF-06700841 is for Pfizer internal use.

Table 26-9. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) by Descending Frequency in >= 5% of Subjects During DR Period (Safety Analysis Set) (Protocol B7981019)

Number of Subjects Evaluable for AEs	PF-06651600 200mg-50mg QD (N=65)	PF-06651600 100mg-50mg QD (N=67)	PF-06651600 50mg QD (N=67)	PF-06651600 30mg QD (N=50)	PF-06651600 10mg QD (N=49)	Placebo (N=66)	Total (N=364)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
With Any Adverse Event	2 (3.1)	8 (11.9)	4 (6.0)	6 (12.0)	5 (10.2)	3 (4.5)	28 (7.7)
感染症および寄生虫症	0	6 (9.0)	3 (4.5)	1 (2.0)	2 (4.1)	3 (4.5)	15 (4.1)
上咽頭炎	0	6 (9.0)	3 (4.5)	1 (2.0)	2 (4.1)	3 (4.5)	15 (4.1)
胃腸障害	0	2 (3.0)	0	4 (8.0)	1 (2.0)	0	7 (1.9)
下痢	0	2 (3.0)	0	4 (8.0)	1 (2.0)	0	7 (1.9)
神経系障害	2 (3.1)	0	1 (1.5)	1 (2.0)	3 (6.1)	0	7 (1.9)
頭痛	2 (3.1)	0	1 (1.5)	1 (2.0)	3 (6.1)	0	7 (1.9)

Source：総括報告書本文 Table 30
Subjects are counted only once per treatment per event.
Adverse events are shown by descending frequency by the total column.
Includes data up to lag days after last dose of study drug in DR period.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v24.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25JUN2021 (04:03) Source Data: adae Table Generation: 29JUN2021 (23:03)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981019_CSR/adae_s043_1_it
Table 14.3.1.3.1.4 PF-06651600; PF-06700841 is for Pfizer internal use.

26.2.4.1.2. 継続投与期間[a]

継続投与期間で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象の要約を Table 26-10 に，治験薬と関連のある有害事象の要約を Table 26-11 に示した。

全体として，3 つの群（EX brepocitinib 60/30mg 群，EX200/50mg +nbUVB 群，　EX200/50mg 群）の間で有害事象に特定の傾向は認められなかった。

全体として，194 例（66.2%）に 454 件の治験薬との因果関係を問わない有害事象が認められ，68 例（23.2%）に 99 件の治験薬と関連のある有害事象が認められた。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象が 2 例（0.7%）に認められ，1 例（EX brepocitinib 60/30mg 群）は治験薬と関連ありと判断された。

すべての投与群で，有害事象（治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象）の大部分は軽度または中等度であった。重度の有害事象が 8 例（2.7%，EX brepocitinib 60/30mg 群 2 例および EX200/50mg 群　6 例）に認められ，このうち 1 例（EX brepocitinib 60/30mg 群）は治験薬と関連ありと判断された。

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象により治験を中止した治験参加者は，それぞれ 10 例（3.4%）および 8 例（2.7%）であった。治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象により，それぞれ 18 例（6.1%）および 7 例（2.4%）が減量または投与の一時中止となった。

COVID-19 関連の理由により，9 例（3.1%）が治験薬の投与を中止した。

[a] 総括報告書本文 12.2.1.2 項および Table 14.3.1.4.3 より補足

Table 26-10. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) During Extension Period (EAS) (Protocol B7981019)

Number (%) of Subjects	EX PF-06700841 60mg-30mg QD n (%)	EX PF-06651600 200mg-50mg QD + nbUVB n (%)	EX PF-06651600 200mg-50mg QD n (%)	EX PF-06651600 50mg QD n (%)	EX PF-06651600 30mg QD n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	55	43	187	6	2	293
Number of adverse events	83	84	274	8	5	454
Subjects with adverse events	38 (69.1)	32 (74.4)	119 (63.6)	3 (50.0)	2 (100.0)	194 (66.2)
Subjects with serious adverse events	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0	0	2 (0.7)
Subjects with severe adverse events	2 (3.6)	0	6 (3.2)	0	0	8 (2.7)
Subjects discontinued from study due to adverse events[a]	3 (5.5)	1 (2.3)	6 (3.2)	0	0	10 (3.4)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	2 (3.6)	5 (11.6)	10 (5.3)	1 (16.7)	0	18 (6.1)

Source: 総括報告書本文 Table 24
Includes data up to lag days after last dose of study drug in extension period.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
One subject, in the PF-06700481 60mg-30mg QD group, did not have a follow up visit.
a. Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25JUN2021 (04:03) Source Data: adae Table Generation: 29JUN2021 (23:03)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981019_CSR/adae_s010_e
Table 14.3.1.2.2.1 PF-06651600; PF-06700841 is for Pfizer internal use.

Table 26-11. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) During Extension Period (EAS) (Protocol B7981019)

Number (%) of Subjects	EX PF-06700841 60mg-30mg QD n (%)	EX PF-06651600 200mg-50mg QD + nbUVB n (%)	EX PF-06651600 200mg-50mg QD n (%)	EX PF-06651600 50mg QD n (%)	EX PF-06651600 30mg QD n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	55	43	187	6	2	293
Number of adverse events	29	21	49	0	0	99
Subjects with adverse events	20 (36.4)	12 (27.9)	36 (19.3)	0	0	68 (23.2)
Subjects with serious adverse events	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.3)
Subjects with severe adverse events	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.3)
Subjects discontinued from study due to adverse events[a]	2 (3.6)	0	6 (3.2)	0	0	8 (2.7)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	1 (1.8)	4 (9.3)	2 (1.1)	0	0	7 (2.4)

Source: 総括報告書本文 Table 31
Includes data up to lag days after last dose of study drug in extension period.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
a. Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25JUN2021 (04:03) Source Data: adae Table Generation: 29JUN2021 (23:03)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981019_CSR/adae_s011_e
Table 14.3.1.3.2.1 PF-06651600; PF-06700841 is for Pfizer internal use.

なお，導入用量を投与した EX200/50mg +nbUVB 群および EX200/50mg 群の有害事象の発現割合は，4 週間の導入期でそれぞれ 41.9%および 29.4%，20 週間の維持期でそれぞれ 55.8%および 51.3%であった。重篤な有害事象は EX200/50mg 群の維持期に 1 例（0.5%），重度な有害事象は EX200/50mg 群の導入期と維持期にそれぞれ 2 例（1.1%）および 5 例（2.7%）で認められた。有害事象による試験中止は，EX200/50mg +nbUVB 群の導入期に 1 例（2.3%），EX200/50mg 群の導入期と維持期にそれぞれ 4 例（2.1%）および 1 例（0.5%）で認められた。有害事象による治験薬の減量または投与一時中止の割合は，EX200/50mg +nbUVB および EX200/50mg 群の導入期でそれぞれ 1 例（2.3%）および 6 例（3.2%），維持期でそれぞれ 5 例（11.6%）および 4 例（2.1%）であった。

EX brepocitinib 60/30mg 群の有害事象の発現割合は導入期と維持期でそれぞれ 45.5%および 41.8%であった。

継続投与期間に，いずれかの投与群で 3%以上に認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象を Table 26-12 に，いずれかの投与群で 3%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象を Table 26-13 に示した。

最も多く報告された治験薬との因果関係を問わない有害事象は，尿路感染，上気道感染および頭痛であった。全体で 1.0%超の治験参加者に認められた治験薬と関連のある有害事象は，好中球数減少および頭痛であった。

Table 26-12. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) by Descending Frequency in >= 3% of Subjects During Extension Period (EAS) (Protocol B7981019)

Number of Subjects Evaluable for AEs	EX PF-06700841 60mg-30mg QD (N=55)	EX PF-06651600 200mg-50mg QD + nbUVB (N=43)	EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=187)	EX PF-06651600 50mg QD (N=6)	EX PF-06651600 30mg QD (N=2)	Total (N=293)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	24 (43.6)	20 (46.5)	57 (30.5)	3 (50.0)	2 (100.0)	106 (36.2)
感染症および寄生虫症	12 (21.8)	7 (16.3)	34 (18.2)	1 (16.7)	2 (100)	56 (19.1)
気管支炎	1 (1.8)	0	0	0	1 (50.0)	2 (0.7)
COVID-19	0	0	2 (1.1)	0	1 (50.0)	3 (1.0)
胃腸炎	0	2 (4.7)	0	0	0	2 (0.7)
インフルエンザ	3 (5.5)	0	2 (1.1)	0	0	5 (1.7)
上咽頭炎	3 (5.5)	0	8 (4.3)	0	0	11 (3.8)
爪真菌症	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (0.3)
口腔ヘルペス	0	2 (4.7)	3 (1.6)	0	0	5 (1.7)
上気道感染	4 (7.3)	2 (4.7)	9 (4.8)	0	0	15 (5.1)
尿路感染	1 (1.8)	3 (7.0)	12 (6.4)	1 (16.7)	1 (50.0)	18 (6.1)
皮膚および皮下組織障害	4 (7.3)	6 (14.0)	12 (6.4)	0	1 (50.0)	23 (7.8)
ざ瘡	2 (3.6)	0	5 (2.7)	0	0	7 (2.4)
ざ瘡様皮膚炎	2 (3.6)	0	1 (0.5)	0	0	3 (1.0)
光線過敏性反応	0	3 (7.0)	0	0	0	3 (1.0)
そう痒症	0	3 (7.0)	5 (2.7)	0	0	8 (2.7)
発疹	0	1 (2.3)	1 (0.5)	0	1 (50.0)	3 (1.0)
臨床検査	6 (10.9)	5 (11.6)	6 (3.2)	0	0	17 (5.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (5.5)	4 (9.3)	3 (1.6)	0	0	10 (3.4)
好中球数減少	2 (3.6)	1 (2.3)	3 (1.6)	0	0	6 (2.0)
神経系障害	4 (7.3)	3 (7.0)	8 (4.3)	0	0	15 (5.1)
頭痛	4 (7.3)	3 (7.0)	8 (4.3)	0	0	15 (5.1)

Table 26-12. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) by Descending Frequency in >= 3% of Subjects During Extension Period (EAS) (Protocol B7981019)

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	EX PF-06700841 60mg-30mg QD (N=55) n (%)	EX PF-06651600 200mg-50mg QD + nbUVB (N=43) n (%)	EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=187) n (%)	EX PF-06651600 50mg QD (N=6) n (%)	EX PF-06651600 30mg QD (N=2) n (%)	Total (N=293) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.6)	3 (7.0)	7 (3.7)	1 (16.7)	0	13 (4.4)
関節痛	1 (1.8)	2 (4.7)	4 (2.1)	0	0	7 (2.4)
背部痛	1 (1.8)	2 (4.7)	4 (2.1)	0	0	7 (2.4)
脊髄分節機能不全	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (7.3)	2 (4.7)	4 (2.1)	1 (16.7)	0	11 (3.8)
咳嗽	3 (5.5)	2 (4.7)	3 (1.6)	0	0	8 (2.7)
呼吸困難	2 (3.6)	0	1 (0.5)	0	0	3 (1.0)
鼻出血	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (0.3)
鼻閉	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (0.7)
胃腸障害	2 (3.6)	4 (9.3)	0	0	0	6 (2.0)
口内乾燥	0	2 (4.7)	0	0	0	2 (0.7)
悪心	2 (3.6)	2 (4.7)	0	0	0	4 (1.4)
血管障害	1 (1.8)	0	2 (1.1)	1 (16.7)	0	4 (1.4)
高血圧	1 (1.8)	0	2 (1.1)	1 (16.7)	0	4 (1.4)
腎および尿路障害	2 (3.6)	0	1 (0.5)	0	0	3 (1.0)
血尿	2 (3.6)	0	1 (0.5)	0	0	3 (1.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (0.3)
貧血	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (0.3)
耳痛	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (0.3)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (0.3)
高コレステロール血症	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (0.3)

Source: 総括報告書本文 Table 27
Subjects are counted only once per treatment per event.
Adverse events are shown by descending frequency by the total column.
Includes data up to lag days after last dose of study drug in extension period.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v24.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25JUN2021 (04:03) Source Data: adae Table Generation: 29JUN2021 (23:03)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981019_CSR/adae_s041_e_it
Table 14.3.1.2.2.5 PF-06651600; PF-06700841 is for Pfizer internal use.

Table 26-13. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) by Descending Frequency in >= 3% of Subjects During Extension Period (EAS) (Protocol B7981019)

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	EX PF-06700841 60mg-30mg QD (N=55) n (%)	EX PF-06651600 200mg-50mg QD + nbUVB (N=43) n (%)	EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=187) n (%)	EX PF-06651600 50mg QD (N=6) n (%)	EX PF-06651600 30mg QD (N=2) n (%)	Total (N=293) n (%)
With Any Adverse Event	9 (16.4)	5 (11.6)	4 (2.1)	0	0	18 (6.1)
臨床検査	2 (3.6)	1 (2.3)	2 (1.1)	0	0	5 (1.7)
好中球数減少	2 (3.6)	1 (2.3)	2 (1.1)	0	0	5 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.6)	2 (4.7)	1 (0.5)	0	0	5 (1.7)
ざ瘡様皮膚炎	2 (3.6)	0	1 (0.5)	0	0	3 (1.0)
光線過敏性反応	0	2 (4.7)	0	0	0	2 (0.7)
神経系障害	2 (3.6)	0	2 (1.1)	0	0	4 (1.4)
頭痛	2 (3.6)	0	2 (1.1)	0	0	4 (1.4)
感染症および寄生虫症	2 (3.6)	0	1 (0.5)	0	0	3 (1.0)
上気道感染	2 (3.6)	0	1 (0.5)	0	0	3 (1.0)
胃腸障害	0	2 (4.7)	0	0	0	2 (0.7)
口内乾燥	0	2 (4.7)	0	0	0	2 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (0.7)
呼吸困難	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (0.7)

Source: 総括報告書本文 Table 32
Subjects are counted only once per treatment per event.
Adverse events are shown by descending frequency by the total column.
Includes data up to lag days after last dose of study drug in extension period.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v24.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25JUN2021 (04:03) Source Data: adae Table Generation: 29JUN2021 (23:03)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981019_CSR/adae_s043_e_it
Table 14.3.1.3.2.4 PF-06651600; PF-06700841 is for Pfizer internal use.

26.2.4.1.3. EX200/50mg 群（用量設定期間および継続投与期間）

EX200/50mg 群に割り当てられた治験参加者で全期間（用量設定期間および継続投与期間）に認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象の要約を Table 26-14 に，治験薬と関連のある有害事象の要約を Table 26-15 に示した。

全体として，162 例（86.6%）に 647 件の治験薬との因果関係を問わない有害事象が認められ，82 例（43.9%）に 152 件の治験薬と関連のある有害事象が認められた。

重篤な有害事象が 4 例（2.1%）に認められ，いずれも治験薬と関連なしと判断された。

治験期間全体を通して，有害事象（治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象）の大部分は軽度または中等度であった。重度の有害事象が 12 例（6.4%）に認められ，いずれも治験薬と関連なしと判断された。重度の有害事象の発現割合は，用量設定期間（3.7%）および継続投与期間（3.2%）で同程度であった。

EX200/50mg 群の 6 例（3.2%）は，有害事象のために治験を中止した（すべて治験薬と関連のある有害事象であり，5 例は継続投与期間に報告された有害事象のために中止した）。治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象により，それぞれ 20 例（10.7%）および 3 例（1.6%）が減量または投与の一時中止となった。

Table 26-14. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) for Subjects in Extension Group 3 by DR and Extension Period (EASG3) (Protocol B7981019)

Number (%) of Subjects	PF-06651600 200mg-50mg QD-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			PF-06651600 100mg-50mg QD-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			PF-06651600 50mg QD-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			PF-06651600 30mg QD-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			PF-06651600 10mg QD-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			Placebo-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			Total		
	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)
Subjects evaluable for adverse events	32	32	32	33	33	33	29	29	29	26	26	26	32	32	32	35	35	35	187	187	187
Number of adverse events	76	43	115	70	40	105	65	51	113	44	35	75	57	47	103	87	58	136	399	274	647
Subjects with adverse events	28 (87.5)	18 (56.3)	28 (87.5)	23 (69.7)	20 (60.6)	26 (78.8)	22 (75.9)	20 (69.0)	27 (93.1)	16 (61.5)	16 (61.5)	21 (80.8)	26 (81.3)	20 (62.5)	29 (90.6)	29 (82.9)	25 (71.4)	31 (88.6)	144 (77.0)	119 (63.6)	162 (86.6)
Subjects with serious adverse events	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (3.4)	1 (3.8)	0	1 (3.8)	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (2.9)	0	1 (2.9)	3 (1.6)	1 (0.5)	4 (2.1)
Subjects with severe adverse events	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (6.3)	0	0	0	4 (13.8)	3 (10.3)	6 (20.7)	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (7.7)	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.7)	7 (3.7)	6 (3.2)	12 (6.4)
Subjects discontinued from study due to adverse events[a]	0	0	0	0	2 (6.1)	2 (6.1)	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	2 (5.7)	2 (5.7)	1 (0.5)	5 (2.7)	6 (3.2)

Table 26-14. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) for Subjects in Extension Group 3 by DR and Extension Period (EASG3) (Protocol B7981019)

Number (%) of Subjects	PF-06651600 200mg-50mg QD-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			PF-06651600 100mg-50mg QD-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			PF-06651600 50mg QD-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			PF-06651600 30mg QD-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			PF-06651600 10mg QD-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			Placebo-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			Total		
	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	2 (6.3)	1 (3.1)	3 (9.4)	2 (6.1)	2 (6.1)	3 (9.1)	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (6.9)	2 (7.7)	1 (3.8)	3 (11.5)	2 (6.3)	0	2 (6.3)	2 (5.7)	5 (14.3)	7 (20.0)	11 (5.9)	10 (5.3)	20 (10.7)

Source: 総括報告書本文 Table 25
Number of adverse events: Reported values represent the number of unique adverse events (AEs) with start dates in the specified period. Because the same type of AE can occur in both the DR and Extension periods, the number of AEs in overall Treatment Period (Day 1 to Week 48) can be less than the sum of AEs from each period.
Subjects with adverse events: Reported values represent the number of unique subjects with AEs with start dates in the specified period. Because the same subject can have an AE in both the DR and Extension periods, the number of subjects with AEs in overall Treatment Period (Day 1 to Week 48) can be less than the sum of subjects from each period.
Includes data up to lag days after last dose of study drug in extension period.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment arm in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
a. Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25JUN2021 (04:03) Source Data: adae Table Generation: 29JUN2021 (23:03)
Output File: ./nda1 cdisc/B7981019 CSR/adae s010 l del
Table 14.3.1.2.4.5 PF-06651600; PF-06700841 is for Pfizer internal use.

Table 26-15. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) for Subjects in Extension Group 3 by DR and Extension Period (EASG3) (Protocol B7981019)

Number (%) of Subjects	PF-06651600 200mg-50mg QD-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			PF-06651600 100mg-50mg QD-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			PF-06651600 50mg QD-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			PF-06651600 30mg QD-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			PF-06651600 10mg QD-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			Placebo-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			Total		
	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)
Subjects evaluable for adverse events	32	32	32	33	33	33	29	29	29	26	26	26	32	32	32	35	35	35	187	187	187
Number of adverse events	25	4	28	13	9	22	12	10	22	14	8	22	22	6	28	20	12	30	106	49	152
Subjects with adverse events	15 (46.9)	4 (12.5)	15 (46.9)	9 (27.3)	8 (24.2)	12 (36.4)	8 (27.6)	7 (24.1)	13 (44.8)	8 (30.8)	4 (15.4)	10 (38.5)	13 (40.6)	4 (12.5)	16 (50.0)	12 (34.3)	9 (25.7)	16 (45.7)	65 (34.8)	36 (19.3)	82 (43.9)
Subjects with serious adverse events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events[a]	0	0	0	0	2 (6.1)	2 (6.1)	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0	2 (5.7)	2 (5.7)	1 (0.5)	5 (2.7)	6 (3.2)

Table 26-15. Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) for Subjects in Extension Group 3 by DR and Extension Period (EASG3) (Protocol B7981019)

Number (%) of Subjects	PF-06651600 200mg-50mg QD-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			PF-06651600 100mg-50mg QD-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			PF-06651600 50mg QD-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			PF-06651600 30mg QD-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			PF-06651600 10mg QD-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			Placebo-> EX PF-06651600 200mg-50mg QD			Total		
	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)	DR n (%)	Ext n (%)	Overall n (%)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.6)

Source: 総括報告書本文 Table 33
Number of adverse events: Reported values represent the number of unique adverse events (AEs) with start dates in the specified period. Because the same type of AE can occur in both the DR and Extension periods, the number of AEs in overall Treatment Period (Day 1 to Week 48) can be less than the sum of AEs from each period.
Subjects with adverse events: Reported values represent the number of unique subjects with AEs with start dates in the specified period. Because the same subject can have an AE in both the DR and
Extension periods, the number of subjects with AEs in overall Treatment Period (Day 1 to Week 48) can be less than the sum of subjects from each period.
Includes data up to lag days after last dose of study drug in extension period.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment arm in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
a. Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25JUN2021 (04:03) Source Data: adae Table Generation: 29JUN2021 (23:03)
Output File: ./nda1_cdisc/B7981019_CSR/adae_s011_1_del
Table 14.3.1.3.3.5 PF-06651600; PF-06700841 is for Pfizer internal use.

EX200/50mg 群に割り当てられた治験参加者の全期間（用量設定期間および継続投与期間）に，いずれかの投与群で 5%以上に認められた，治験薬との因果関係を問わない有害事象を Table 26-16 に，治験薬と関連のある有害事象を Table 26-17 に示した。

最も多く報告された有害事象（治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の両方）は，上咽頭炎，上気道感染および頭痛であった。

Table 26-16. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) by Descending Frequency in >= 5% of Subjects in Extension Group 3 (EASG3) (Protocol B7981019)

Number of Subjects Evaluable for AEs	PF-06651600 200mg-50mg QD->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=32)	PF-06651600 100mg-50mg QD->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=33)	PF-06651600 50mg QD->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=29)	PF-06651600 30mg QD->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=26)	PF-06651600 10mg QD->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=32)	Placebo->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=35)	Total (N=187)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
With Any Adverse Event	23 (71.9)	22 (66.7)	22 (75.9)	17 (65.4)	26 (81.3)	31 (88.6)	141 (75.4)
感染症および寄生虫症	14 (43.8)	15 (45.5)	15 (51.7)	12 (46.2)	17 (53.1)	26 (74.3)	99 (52.9)
気管支炎	0	0	0	2 (7.7)	0	0	2 (1.1)
COVID-19	2 (6.3)	0	0	0	0	0	2 (1.1)
毛包炎	1 (3.1)	1 (3.0)	1 (3.4)	1 (3.8)	1 (3.1)	4 (11.4)	9 (4.8)
胃腸炎	2 (6.3)	0	1 (3.4)	2 (7.7)	1 (3.1)	0	6 (3.2)
単純ヘルペス	1 (3.1)	0	2 (6.9)	0	0	0	3 (1.6)
帯状疱疹	2 (6.3)	0	0	0	0	1 (2.9)	3 (1.6)
インフルエンザ	0	0	2 (6.9)	0	1 (3.1)	3 (8.6)	6 (3.2)
上咽頭炎	5 (15.6)	6 (18.2)	7 (24.1)	2 (7.7)	7 (21.9)	11 (31.4)	38 (20.3)
口腔ヘルペス	1 (3.1)	0	1 (3.4)	0	0	2 (5.7)	4 (2.1)
副鼻腔炎	3 (9.4)	1 (3.0)	1 (3.4)	0	1 (3.1)	2 (5.7)	8 (4.3)
上気道感染	3 (9.4)	8 (24.2)	2 (6.9)	7 (26.9)	5 (15.6)	7 (20.0)	32 (17.1)
尿路感染	4 (12.5)	4 (12.1)	1 (3.4)	4 (15.4)	4 (12.5)	2 (5.7)	19 (10.2)
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	1 (3.1)	2 (5.7)	3 (1.6)
胃腸障害	5 (15.6)	5 (15.2)	6 (20.7)	6 (23.1)	6 (18.8)	7 (20.0)	35 (18.7)
腹部不快感	0	0	0	0	0	2 (5.7)	2 (1.1)
腹痛	0	1 (3.0)	2 (6.9)	0	1 (3.1)	2 (5.7)	6 (3.2)
上腹部痛	0	1 (3.0)	2 (6.9)	1 (3.8)	1 (3.1)	1 (2.9)	6 (3.2)
便秘	1 (3.1)	1 (3.0)	1 (3.4)	1 (3.8)	1 (3.1)	2 (5.7)	7 (3.7)
下痢	0	3 (9.1)	3 (10.3)	2 (7.7)	1 (3.1)	2 (5.7)	11 (5.9)
消化不良	0	0	0	0	2 (6.3)	2 (5.7)	4 (2.1)

Table 26-16. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) by Descending Frequency in >= 5% of Subjects in Extension Group 3 (EASG3) (Protocol B7981019)

Number of Subjects Evaluable for AEs	PF-06651600 200mg-50mg QD->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=32)	PF-06651600 100mg-50mg QD->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=33)	PF-06651600 50mg QD->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=29)	PF-06651600 30mg QD->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=26)	PF-06651600 10mg QD->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=32)	Placebo->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=35)	Total (N=187)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃食道逆流性疾患	3 (9.4)	0	1 (3.4)	0	0	0	4 (2.1)
悪心	1 (3.1)	1 (3.0)	0	2 (7.7)	2 (6.3)	1 (2.9)	7 (3.7)
皮膚および皮下組織障害	4 (12.5)	5 (15.2)	4 (13.8)	5 (19.2)	3 (9.4)	11 (31.4)	32 (17.1)
ざ瘡	2 (6.3)	0	3 (10.3)	1 (3.8)	1 (3.1)	2 (5.7)	9 (4.8)
接触皮膚炎	0	2 (6.1)	0	1 (3.8)	0	1 (2.9)	4 (2.1)
皮膚乾燥	0	2 (6.1)	0	0	1 (3.1)	2 (5.7)	5 (2.7)
そう痒症	2 (6.3)	1 (3.0)	1 (3.4)	3 (11.5)	0	5 (14.3)	12 (6.4)
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (3.1)	2 (5.7)	3 (1.6)
神経系障害	5 (15.6)	5 (15.2)	5 (17.2)	2 (7.7)	6 (18.8)	6 (17.1)	29 (15.5)
浮動性めまい	3 (9.4)	0	0	0	1 (3.1)	1 (2.9)	5 (2.7)
頭痛	3 (9.4)	5 (15.2)	4 (13.8)	2 (7.7)	5 (15.6)	6 (17.1)	25 (13.4)
片頭痛	0	0	2 (6.9)	0	1 (3.1)	0	3 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	5 (15.6)	5 (15.2)	5 (17.2)	3 (11.5)	5 (15.6)	2 (5.7)	25 (13.4)
関節痛	1 (3.1)	1 (3.0)	1 (3.4)	1 (3.8)	3 (9.4)	0	7 (3.7)
背部痛	4 (12.5)	2 (6.1)	4 (13.8)	1 (3.8)	1 (3.1)	2 (5.7)	14 (7.5)
椎間板突出	0	0	1 (3.4)	1 (3.8)	2 (6.3)	0	4 (2.1)
筋肉痛	1 (3.1)	3 (9.1)	1 (3.4)	0	0	0	5 (2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.3)	2 (6.1)	3 (10.3)	1 (3.8)	2 (6.3)	3 (8.6)	13 (7.0)
咳嗽	2 (6.3)	2 (6.1)	1 (3.4)	1 (3.8)	1 (3.1)	3 (8.6)	10 (5.3)
口腔咽頭痛	1 (3.1)	1 (3.0)	2 (6.9)	0	1 (3.1)	1 (2.9)	6 (3.2)
耳および迷路障害	1 (3.1)	1 (3.0)	2 (6.9)	1 (3.8)	3 (9.4)	3 (8.6)	11 (5.9)
感音性難聴	0	0	0	0	1 (3.1)	2 (5.7)	3 (1.6)
耳不快感	0	0	2 (6.9)	0	0	0	2 (1.1)
耳鳴	1 (3.1)	1 (3.0)	0	1 (3.8)	2 (6.3)	2 (5.7)	7 (3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (9.4)	1 (3.0)	3 (10.3)	1 (3.8)	1 (3.1)	0	9 (4.8)

Table 26-16. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) by Descending Frequency in >= 5% of Subjects in Extension Group 3 (EASG3) (Protocol B7981019)

Number of Subjects Evaluable for AEs	PF-06651600 200mg-50mg QD->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=32)	PF-06651600 100mg-50mg QD->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=33)	PF-06651600 50mg QD->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=29)	PF-06651600 30mg QD->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=26)	PF-06651600 10mg QD->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=32)	Placebo->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=35)	Total (N=187)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
疲労	3 (9.4)	1 (3.0)	3 (10.3)	1 (3.8)	1 (3.1)	0	9 (4.8)
臨床検査	1 (3.1)	2 (6.1)	2 (6.9)	1 (3.8)	2 (6.3)	1 (2.9)	9 (4.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.1)	1 (3.0)	0	1 (3.8)	2 (6.3)	1 (2.9)	6 (3.2)
体重増加	0	1 (3.0)	2 (6.9)	0	0	0	3 (1.6)
血管障害	0	3 (9.1)	0	2 (7.7)	0	1 (2.9)	6 (3.2)
高血圧	0	3 (9.1)	0	2 (7.7)	0	1 (2.9)	6 (3.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	2 (6.3)	2 (5.7)	4 (2.1)
足骨折	0	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (1.1)
サンバーン	0	0	0	0	0	2 (5.7)	2 (1.1)
精神障害	0	2 (6.1)	0	0	0	0	2 (1.1)
睡眠障害	0	2 (6.1)	0	0	0	0	2 (1.1)

Source: 総括報告書本文 Table 28
Subjects are counted only once per treatment per event.
Adverse events are shown by descending frequency by the total column.
Includes data up to lag days after last dose of study drug in extension period.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v24.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25JUN2021 (04:03) Source Data: adae Table Generation: 29JUN2021 (23:03) Output File: ./nda1_cdisc/B7981019_CSR/adae_s041_1_it
Table 14.3.1.2.4.4 PF-06651600; PF-06700841 is for Pfizer internal use.

Table 26-17. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) by Descending Frequency in >= 5% of Subjects in Extension Group 3 (EASG3) (Protocol B7981019)

Number of Subjects Evaluable for AEs	PF-06651600 200mg-50mg QD->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=32)	PF-06651600 100mg-50mg QD->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=33)	PF-06651600 50mg QD->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=29)	PF-06651600 30mg QD->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=26)	PF-06651600 10mg QD->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=32)	Placebo->EX PF-06651600 200mg-50mg QD (N=35)	Total (N=187)
Number (%) of Subjects: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
With Any Adverse Event	5 (15.6)	5 (15.2)	4 (13.8)	6 (23.1)	10 (31.3)	11 (31.4)	41 (21.9)
感染症および寄生虫症	4 (12.5)	3 (9.1)	2 (6.9)	1 (3.8)	3 (9.4)	7 (20.0)	20 (10.7)
帯状疱疹	2 (6.3)	0	0	0	0	1 (2.9)	3 (1.6)
上咽頭炎	0	3 (9.1)	2 (6.9)	0	2 (6.3)	2 (5.7)	9 (4.8)
口腔ヘルペス	1 (3.1)	0	0	0	0	2 (5.7)	3 (1.6)
上気道感染	1 (3.1)	0	0	1 (3.8)	1 (3.1)	2 (5.7)	5 (2.7)
胃腸障害	0	1 (3.0)	0	3 (11.5)	4 (12.5)	2 (5.7)	10 (5.3)
下痢	0	1 (3.0)	0	2 (7.7)	1 (3.1)	0	4 (2.1)
消化不良	0	0	0	0	2 (6.3)	2 (5.7)	4 (2.1)
悪心	0	0	0	1 (3.8)	2 (6.3)	0	3 (1.6)
神経系障害	1 (3.1)	0	1 (3.4)	2 (7.7)	3 (9.4)	0	7 (3.7)
頭痛	1 (3.1)	0	1 (3.4)	2 (7.7)	3 (9.4)	0	7 (3.7)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (3.8)	2 (6.3)	3 (8.6)	6 (3.2)
感音性難聴	0	0	0	0	1 (3.1)	2 (5.7)	3 (1.6)
耳鳴	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.1)	2 (5.7)	4 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (3.0)	2 (6.9)	0	1 (3.1)	0	4 (2.1)
疲労	0	1 (3.0)	2 (6.9)	0	1 (3.1)	0	4 (2.1)

Source: 総括報告書本文 Table 34
Subjects are counted only once per treatment per event.
Adverse events are shown by descending frequency by the total column.
Includes data up to lag days after last dose of study drug in extension period.
MedDRA v24.0 coding dictionary applied. MedDRA/J (v24.0) is applied for Japanese translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 25JUN2021 (04:03) Source Data: adae Table Generation: 29JUN2021 (23:03) Output File: ./nda1_cdisc/B7981019_CSR/adae_s043_1_it
Table 14.3.1.3.3.4 PF-06651600; PF-06700841 is for Pfizer internal use.

26.2.4.2. 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

26.2.4.3. 重篤な有害事象[a]

用量設定期間に，重篤な有害事象が 4 例（1.1%）に認められ（50 mg 群の片頭痛，30 mg 群の食道痙攣，10 mg 群の片頭痛およびプラセボ群の神経因性膀胱），いずれも治験薬と関連なしと判断された。

継続投与期間に，重篤な有害事象が 2 例（0.7%）に認められ［EX brepocitinib 60/30mg 群の多神経分節性（播種性）帯状疱疹ウイルス感染，EX200/50mg 群の子宮平滑筋腫］，このうち 1 例（EX brepocitinib 60/30mg 群）の重篤な有害事象は治験薬と関連ありと判断された。

EX 200/50mg 群に割り当てられた治験参加者では，全期間（用量設定期間および継続投与期間）をとおして，重篤な有害事象が 4 例（2.1%）に認められた［用量設定期間に発現した片頭痛（50 mg 群→ EX 200/50mg 群），食道痙攣（30 mg 群→ EX 200/50mg 群）および神経因性膀胱（プラセボ群→ EX 200/50mg 群），ならびに継続投与期間に発現した子宮平滑筋腫（10 mg 群→ EX 200/50mg 群）］。これらの重篤な有害事象は，いずれも治験薬と関連なしと判断された。

26.2.4.4. 有害事象による投与中止

用量設定期間に，治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象により治験を中止した治験参加者は，それぞれ 19 例（5.2%）および 12 例（3.3%）であった（Table 26-6，Table 26-7）。治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象により，それぞれ 27 例（7.4%）および 8 例（2.2%）が減量または投与の一時中止となった）。

継続投与期間に，治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象により治験を中止した治験参加者は，それぞれ 10 例（3.4%）および 8 例（2.7%）であった（Table 26-10，Table 26-11）。治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象により，それぞれ 18 例（6.1%）および 7 例（2.4%）が減量または投与の一時中止となった。

EX 200/50mg 群に割り当てられた治験参加者では，全期間（用量設定期間および継続投与期間）をとおして，6 例（3.2%）が有害事象のために治験を中止した（すべて治験薬と関連のある有害事象であった。5 例は継続投与期間に報告された有害事象のために中止した）（Table 26-14，Table 26-15）。治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象により，それぞれ 20 例（10.7%）および 3 例（1.6%）が減量または投与の一時中止となった。

[a] 総括報告書本文 12.3.1.2 項より補足

26.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

ベースライン値の異常の有無に関係なく，用量設定期間の 233 例（64.0%）および継続投与期間の 208 例（71.5%）が臨床検査値異常を発現した。発現割合は，用量設定期間および継続投与期間共に群間で類似していた。

血液生化学検査

用量設定期間および継続投与期間ともに，いずれの群でも脂質プロファイルに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

用量設定期間および継続投与期間ともに，クレアチンキナーゼ（creatine kinase：CK）値とリトレシチニブ投与の間に傾向は認められなかった。用量設定期間の 27 例および継続投与期間の 15 例で，CK 値が基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 3 倍超であった。本治験の治験参加者の 7 例（用量設定期間の 4 例，継続投与期間の 3 例）は，CK 値が ULN の 10 倍超であった。臨床的に重要なミオグロビン尿，急性腎不全および心不全は認められなかった。

リトレシチニブ群の 15 例で，血清クレアチニン値に基づく推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）に，単独かつ一過性のベースラインからの 30%以上の低下が認められた。いずれも，シスタチン C に基づく eGFR は同様の変化を示しておらず，腎有害事象の発現および治験を中止した治験参加者はなかった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよび総ビリルビンに傾向は認められず，Hy’s law の基準を満たす症例は認められなかった。

血液学的検査

すべての治験参加者で，血液学的パラメータ（血小板，リンパ球，好中球，ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球および網状赤血球／赤血球）の絶対数の平均値は，用量設定期間および継続投与期間共におおむね基準範囲内であった。

有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE，バージョン 5.0）のグレード 2 以上の血小板減少症は認められなかった。グレード 1 の血小板減少症（1 例）および血小板数減少（1 例）が，他の臨床症状を伴わずに単独で認められた。

CTCAE グレード 4 以上のリンパ球関連事象は認められなかった。有害事象としてリンパ球関連事象が 6 例報告されたが，いずれも重度ではなかった。

CTCAE グレード 4 以上の好中球関連事象は，リトレシチニブ群では認められなかった。有害事象として好中球関連事象が 12 例報告されたが，いずれも重度ではなかった。

CTCAE グレード 3 または 4 のヘモグロビン値異常は認められなかった。CTCAE グレード 2 のヘモグロビン値異常が 2 例に認められた。

その他の安全性評価

聴力のベースラインからの臨床的に重要な改善が 6 例に認められ，ベースラインからの臨床的に重要な悪化が 4 例に認められた。ベースラインからの臨床的に重要な悪化が認められた 4 例は，いずれも片側性かつ軽度であり，外部の専門医により，治験薬と関連なしと判断された。

非黒色腫皮膚癌が 2 例に認められたが，いずれも治験薬と関連なしと判断された。

7 例が単純ヘルペスと確定診断された。

5 例が帯状疱疹と確定診断された。

12 例に発疹が認められた。

26 例が判定され，内訳は悪性腫瘍（2 例），特に注目すべき日和見感染（3 例），病理組織学的事象（1 例），神経聴覚学的事象（3 例）および神経学的事象（18 例）であった。

4 例が COVID-19 と確定診断された。

臨床的に重要なバイタルサインの異常は認められなかった。

12 誘導心電図の臨床的に意義のある変化が 2 例に認められたが，いずれも治験薬と関連なしと判断された。

26.3. 結論

有効性

総括報告書本文 13 項を参照。

安全性

- 24 週間の用量設定期間中，リトレシチニブはおおむね安全で忍容性も良好であり，リトレシチニブを 48 週間継続して投与された治験参加者においても予期せぬ安全性所見は認められなかった。
    - 用量設定期間および継続投与期間ともに，重篤な有害事象，重度の有害事象，投与中止に至った有害事象，その他の重要な有害事象（感染症，帯状疱疹などの皮膚症状，聴覚検査異常）および主な有害事象の発現に用量依存的な傾向は認められなかった。リトレシチニブと関連ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。また，死亡は認められなかった。
    - 導入投与期間および維持投与期間で有害事象の発現割合は同程度であった。用量設定期間および継続投与期間の両方で200 mgの導入投与を受けた治験参加者（200/50 mg群→ EX 200/50mg群）に，有害事象の増加は認められなかった。
    - 全体的な有害事象の発現割合および発現件数は，用量設定期間（第1日～第24週）と比較して，継続投与期間（第24週～第48週）で低かった。

- 24 週間の用量設定期間にリトレシチニブを投与された治験参加者では，血液学的検査値，肝機能検査値，腎機能検査値，脂質検査値および血液生化学検査値に臨床的に意義のある傾向は認められず，リトレシチニブを 48 週間継続投与された治験参加者でも，臨床検査値に臨床的に意義のある新たな傾向は認められなかった。

- 継続投与期間に brepocitinib を投与された治験参加者 55 例の有害事象（重篤な有害事象，重度の有害事象，投与中止に至った有害事象，その他の重要な有害事象を含む）の発現割合は，継続投与期間の他の投与群と同程度であり，血液学的検査値，肝機能検査値，腎機能検査値，脂質検査値および血液生化学検査値に臨床的に意義のある新たな傾向は認められなかった。