

審査報告書

令和8年4月28日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ①オルミエント錠 1 mg、②同錠 2 mg、③同錠 4 mg、④同内用懸濁液 2 mg/mL
[一般名] バリシチニブ
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] ①②③令和7年7月31日、④令和8年3月24日¹⁾
[剤形・含量] ①②③1錠中にバリシチニブ 1 mg、2 mg 又は 4 mg を含有する錠剤
④ 1 mL 中にバリシチニブ 2 mg を含有する内用懸濁液剤
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の12歳以上の小児における脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の円形脱毛症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

アトピー性皮膚炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）

円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

（変更なし）

¹⁾ 令和7年■月■日に剤形追加及び円形脱毛症の新用量に係る医薬品として申請されていたが、内用懸濁液 2 mg/mL 製剤が令和8年3月に承認されたことから、令和8年3月に円形脱毛症の新用量に係る医薬品として再申請された。

[用法及び用量]

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎（成人）~~、円形脱毛症~~〉

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

〈アトピー性皮膚炎（小児）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

通常、2歳以上の患者には体重に応じバリシチニブとして以下の投与量を1日1回経口投与する。

- ・ 30 kg以上：通常、4 mgとし、患者の状態に応じて2 mgに減量すること。
- ・ 30 kg未満：通常、2 mgとし、患者の状態に応じて1 mgに減量すること。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

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

〈円形脱毛症〉

通常、成人及び12歳以上かつ体重30 kg以上の小児にはバリシチニブとして4 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2 mgに減量すること。

(下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和8年4月1日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①オルミエント錠 1 mg、②同錠 2 mg、③同錠 4 mg、④同内用懸濁液 2 mg/mL
[一般名] バリシチニブ
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] ①②③令和7年7月31日、④令和8年3月24日¹⁾
[剤形・含量] ①②③1錠中にバリシチニブ 1 mg、2 mg 又は 4 mg を含有する錠剤
④ 1 mL 中にバリシチニブ 2 mg を含有する内用懸濁液剤

[申請時の効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

アトピー性皮膚炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）

円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

（変更なし）

[申請時の用法・用量]

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎（成人） ←円形脱毛症〉

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

〈アトピー性皮膚炎（小児）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

通常、2 歳以上の患者には体重に応じバリシチニブとして以下の投与量を 1 日 1 回経口投与する。

- ・ 30 kg 以上：通常、4 mg とし、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。
- ・ 30 kg 未満：通常、2 mg とし、患者の状態に応じて 1 mg に減量すること。

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

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

¹⁾ 令和7年■月■日に剤形追加及び円形脱毛症の新用量に係る医薬品として申請されていたが、内用懸濁液 2 mg/mL 製剤が令和8年3月に承認されたことから、令和8年3月に円形脱毛症の新用量に係る医薬品として再申請された。

〈円形脱毛症〉

通常、成人及び12歳以上かつ体重30 kg以上の小児にはバリシチニブとして4 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2 mgに減量すること。

(下線部追加、取消線部削除)

[目次]

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	23
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	23
10. その他	23

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「オルミエント錠 1mg」他（本剤）の有効成分であるバリシチニブ（本薬）は、米国 Incyte 社が創製したヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬である。本邦では、2017年7月に関節リウマチ（RA）（対象：成人）に係る効能・効果で承認されて以降、アトピー性皮膚炎（AD）（対象：成人及び2歳以上の小児）、SARS-CoV-2による肺炎（対象：成人）、円形脱毛症（AA）（対象：成人）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（pJIA）（対象：成人及び2歳以上の小児）に係る効能・効果で承認されている。

AAは、主に円形から類円形の脱毛斑を生じる後天性かつ非瘢痕性の脱毛症であり、成長期の毛包を主たる標的とする自己免疫疾患である。脱毛症状は頭部だけでなく、眉毛、睫毛等の毛組織が存在する全身のあらゆる部位に生じうる。AAの臨床的分類は、脱毛斑の数、範囲、形態等により、通常型（単発型／多発型）、脱毛巣が全頭部に拡大した全頭型、脱毛症状が全身に拡大した汎発型、頭髪の生え際が帯状に脱毛する蛇行型、側頭部と後頭部を避け、前頭部と頭頂部に帯状に脱毛する逆蛇行型、明瞭な脱毛斑を呈さず頭部全体が脱毛するびまん型に分類される（国内診療ガイドライン）。AA患者は比較的若年層が多く、AA患者の約4割が20歳までに、約8～9割が40歳までに発症すると報告されており、小児におけるAAの発症年齢は5～10歳と報告されている（Clin Cosmet Investig Dermatol 2015; 8: 397-403）。本邦におけるAAの有病率は、JMDCデータベースを用いた調査によると、近年増加傾向にあり、2012年では0.16%、2019年では0.27%と報告され、2019年における小児AAの有病率は、0～11歳で0.16%、12歳～17歳で0.23%と報告されている（J Dermatol 2023; 50: 37-45）。

AAに対する治療は、ステロイド外用療法、ステロイド局所注射療法、経口JAK阻害薬（バリシチニブ（対象：成人））又は経口JAK3/TECファミリーキナーゼ阻害薬（リトレシチニブ（対象：成人及び12歳以上の小児））が推奨されている。その他、局所免疫療法、ステロイド内服療法、カルプロニウム塩化物外用療法、セファランチン内服療法、グリチルリチン・グリシン・メチオニン配合錠内服療法、紫外線療法等も行ってもよいとされている。一方、これらAAに対する治療のうち、小児AA患者ではステロイド局所注射療法、ステロイド内服療法、紫外線療法等の一部の治療は推奨されておらず、小児AA患者に対する治療選択肢は限られている（国内診療ガイドライン）。

本剤の小児AAに対する臨床開発は2023年2月より開始され、今般、6歳以上18歳未満のAA患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（I4V-MC-JAIO試験）の青少年コホート（12歳以上18歳未満）の成績が得られたことから、当該試験成績に基づき、12歳以上18歳未満のAAに対する用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、I4V-MC-JAIO試験の6歳以上12歳未満のAA患者を対象とした小児コホートの試験は現在実施中である。

2026年3月現在、12歳以上18歳未満の小児AAに対する用法・用量は、欧州で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時及び SARS-CoV-2 による肺炎に係る製造販売承認事項一部変更承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度は LC-MS/MS 法により測定された（定量下限：0.20 ng/mL）。

6.2 臨床薬理試験

参考資料として母集団薬物動態解析／曝露－反応解析（CTD 5.3.3.5.1）の成績が提出された。

6.2.1 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5.1）

6 歳以上 18 歳未満の AA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（I4V-MC-JAIO 試験）の青少年コホート（12 歳以上 18 歳未満）（7.1 項参照）から得られた血漿中本薬濃度データ（168 例、799 測定点）を用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM version 7.5.0）が実施された。

12 歳以上 18 歳未満の AA 患者における本薬の薬物動態モデルは、2 歳以上 18 歳未満の pJIA 患者及び AD 患者の血漿中本薬濃度データを用いて構築された、ラグタイムを含む 0 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う、 CL_{nr}/F 及び $eGFR$ を組み込んだ CL_r/F の和で CL/F を表した 2-コンパートメントモデルを構造モデルとして用い、全身クリアランスに関するパラメータ（ CL_{nr}/F 、 CL_r/F 及びコンパートメント間クリアランス）に対しアロメトリック指数 0.75、中心及び末梢コンパートメントの分布容積（ V_1/F 及び V_2/F ）にアロメトリック指数 1 のアロメトリックスケールリングを適用したモデルが最終モデルとされた。

最終モデルにより推定された、本剤 2 又は 4 mg を 1 日 1 回投与したときの 12 歳以上 18 歳未満の AA 患者の薬物動態パラメータの推定値は表 1 のとおりであり、12 歳以上 18 歳未満の AA 患者における定常状態の曝露量（ $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ ）は、成人 AA 患者と同程度であった。また、日本人と外国人患者の推定曝露量を比較したところ、12 歳以上 18 歳未満の日本人 AA 患者において、 $AUC_{\tau,ss}$ がやや低い傾向が認められたものの、血漿中本薬濃度の実測値の分布は、日本人と外国人患者で顕著な違いは認められず、日本人患者の血漿中本薬濃度の実測値の多くは、母集団薬物動態解析モデルで推定された 12 歳以上 18 歳未満の AA 患者における血漿中本薬濃度の 90% 予測区間内に概ね分布しており（図 1）、用量調整が必要となる程の顕著な差ではないと判断された。

表1 12歳以上18歳未満のAA患者及び成人AA患者における本薬の薬物動態パラメータ（推定値）

集団	用法・用量	例数	AUC _{τ,ss} (ng·h/mL)	C _{max,ss} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
12歳以上18歳未満 ^{a)}	2 mg 1日1回	84	161 (35.2)	25.4 (18.7)	10.1 [5.2, 29.3]	12.4 (35.2)	103 (23.6)
日本人		5	124 (25.5)	30.6 (11.7)	8.6 [6.2, 12.3]	16.1 (25.5)	80.1 (7.0)
外国人		79	163 (35.1)	25.1 (18.5)	10.2 [5.2, 29.3]	12.2 (35.1)	105 (23.4)
成人 ^{b)}		211	199 (41.1)	23.3 (21.3)	15.0 [4.5, 40.0]	10.0 (41.1)	124 (20.0)
12歳以上18歳未満 ^{a)}	4 mg 1日1回	84	301 (38.3)	52.5 (25.0)	9.4 [3.6, 36.7]	13.3 (38.3)	93.6 (29.7)
日本人		4	202 (11.9)	55.2 (25.5)	7.4 [4.9, 9.8]	19.8 (11.9)	83.8 (18.6)
外国人		80	307 (38.0)	52.4 (25.2)	9.6 [3.6, 36.7]	13.0 (38.0)	94.2 (30.2)
成人 ^{b)}		307	391 (46.4)	46.5 (22.7)	15.2 [4.5, 65.3]	10.2 (46.4)	125 (18.7)

幾何平均値 (CV%)、t_{1/2}: 幾何平均値 [範囲]

a) 6歳以上18歳未満のAA患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (I4V-MC-JAIO試験) の青少年コホート集団 (12歳以上18歳未満) のデータに基づく事後推定値

b) 成人AA患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (I4V-MC-JAHO試験) のデータに基づく事後推定値

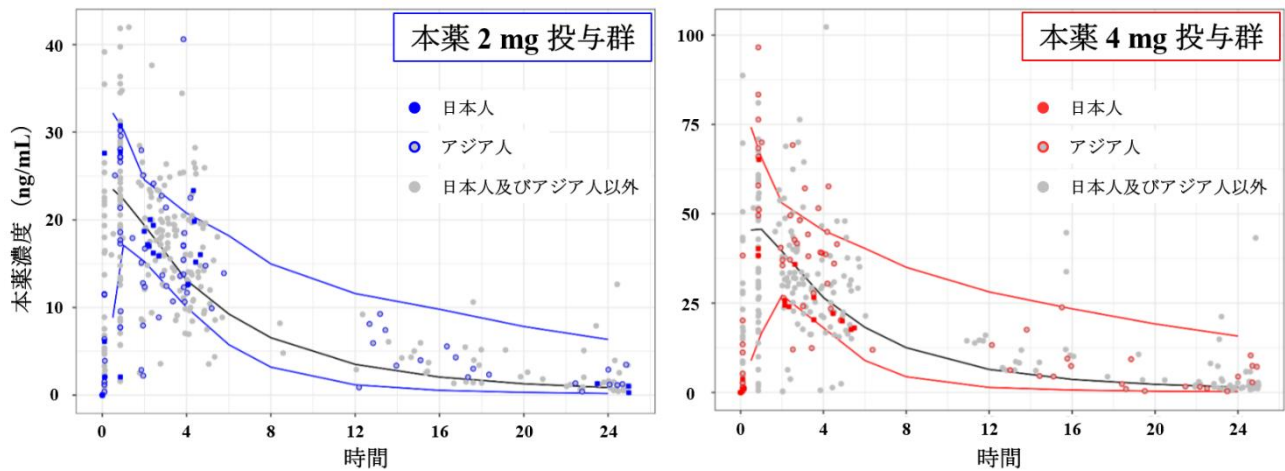


図1 12歳以上18歳未満のAA患者に本剤2又は4mgを1日1回投与したときの血漿中本薬濃度
 実線: 母集団薬物動態解析モデルによる推定値 (黒: 中央値、青又は赤: 90%予測区間)
 点: I4V-MC-JAIO試験における実測値

6.2.2 曝露-反応解析 (CTD 5.3.3.5.1)

6歳以上18歳未満のAA患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (I4V-MC-JAIO試験) の青少年コホート (12歳以上18歳未満) (7.1項参照) から得られた本剤2若しくは4mg又はプラセボ投与例の有効性に係るデータ並びに母集団薬物動態モデルに基づくC_{avg,ss}の個別推定値を用いて、有効性に係る曝露-反応解析が実施された。

曝露量 (C_{avg,ss}) の四分位別の投与36週時点における、脱毛割合に基づきAAの重症度を示す指標であるSALTスコア (定義は10項参照) 20以下達成率は表2のとおりであり、第1及び2四分位群と比較し、第3及び4四分位群で有効性が高い傾向が認められた。

表2 曝露量 (C_{avg,ss}) 四分位別のSALTスコア20以下達成率 (I4V-MC-JAIO試験)

		第1四分位	第2四分位	第3四分位	第4四分位	—
C _{avg,ss} の中央値 [範囲] (ng/mL)		14.4 [9.63, 16.8]	20.5 [16.9, 24.5]	28.3 [24.6, 34.1]	39.5 [34.1, 96.8]	0 (プラセボ)
例数	2 mg	42	29	7	6	88
	4 mg	0	13	35	36	
SALTスコア20以下達成率 (%)		26.2	33.3	42.9	38.1	4.55

6.R 機構における審査の概略

機構は、本剤の臨床使用において、臨床薬理の観点から新たな懸念は示されていないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表3に示す1試験の成績が提出された。

なお、I4V-MC-JAIO試験は6歳以上18歳未満のAA患者を対象とし、小児コホート（6歳以上12歳未満）及び青少年コホート（12歳以上18歳未満）からなる試験であるが、本申請に当たっては青少年コホート（12歳以上18歳未満）の成績のみ提出されていることから、7.1項には青少年コホート（12歳以上18歳未満）に係る内容を記載している。

表3 有効性及び安全性に関する評価資料

相	試験名 (jRCT番号)	実施 地域	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略 (すべて1日1回経口投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
III	I4V-MC-JAIO試験 青少年コホート (jRCT2051220189)	国際 共同	頭部の脱毛部位が広範囲 (SALTスコア50以上)のAA患者 (12歳以上18歳未満かつ体重30kg以上)	①84 ②85 ③88	①本剤2mg ^{a)} ②本剤4mg ^{a)} ③プラセボ ^{a)}	有効性・安全性 【投与36週時におけるSALT スコア20以下達成率】

a) 青少年コホート（12歳以上18歳未満）において実際に投与された用量

7.1 国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.1.1: I4V-MC-JAIO試験 (青少年コホート (12歳以上18歳未満) (2023年2月～継続中 (2025年4月データカットオフ²⁾)))

頭部の脱毛部位が広範囲 (SALTスコア50以上) の6歳以上18歳未満のAA患者³⁾ (表4) (青少年コホート (12歳以上18歳未満) : 目標症例数415例 (プラセボ対照パートにおける目標症例数255例 (本剤低用量群、本剤高用量群、プラセボ群 (各群85例))⁴⁾、安全性追加パートにおける目標症例数160例 (本剤低用量群、本剤高用量群 (各群80例))⁵⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、ポーランド、米国等の10の国又は地域で実施された。

本試験は、主に二重盲検期 (投与36週まで) 及び長期投与期 (投与36週以降投与136週まで) より構成された (図2)。

表4 主な選択・除外基準

<選択基準>
1. 同意取得時に6歳以上18歳未満、かつ年齢に対する体重が5パーセントイル以上 (12歳以上18歳未満の患者では体重30kg以上 ⁶⁾)
2. 以下のすべての条件を満たす頭部の脱毛部位が広範囲のAA患者
・ AAと診断されてから1年以上経過している
・ 現在のAA症状が6か月以上持続しており、脱毛が頭皮の50%以上に及ぶ
・ スクリーニング時及びベースライン時のSALTスコアが50以上
・ 過去6か月間にわたって毛髪其自然再生 (SALTスコアで10ポイント超の改善) が認められない (治験責任 (分担) 医師の見解に基づく)
・ 利用可能な1種類以上のAA治療 (外用剤等) の使用歴及び無効歴がある
・ AAに関連する心理カウンセリングの利用歴がある
・ 患者の難治性AAによる心理的影響が記録されている (治験責任 (分担) 医師、親又は患者からの報告に基づく)
・ 現在の重症のAAの症状が持続している期間が8年未満である。ただし、現在の重症のAAの症状が持続している期間

²⁾ 本試験に組み入れられたすべての12歳以上18歳未満の患者が投与52週の来院を完了又は早期中止した時点

³⁾ 試験への組入れは年齢群 (青少年コホート (12歳以上18歳未満) / 小児コホート (6歳以上12歳未満)) ごとに段階的に行うこととされ、先行して青少年コホート (12歳以上18歳未満) へのAA患者の組入れを行い、当該集団に対するベネフィット及びリスクが確立された後に、小児コホート (6歳以上12歳未満) へのAA患者の組入れを行う計画とされた。そのため、解析はコホートごとにそれぞれ実施する計画とされた。小児コホート (6歳以上12歳未満) (目標症例数180例 (本剤低用量群、本剤高用量群又はプラセボ群 (各群60例))) は現在試験継続中である。

⁴⁾ AA患者を対象とした他の薬剤の臨床試験成績 (JCI Insight 2016; 1: e89776, JCI Insight 2016; 1: e89790) 等を参考に、主要評価項目である投与36週時におけるSALTスコア20以下達成率を本剤低用量群及び高用量群でそれぞれ20%及び34%、プラセボ群で5%と仮定し、有意水準両側5%の下、各用量群において80%以上の検出力が得られる症例数として設定された。

⁵⁾ 12歳以上18歳未満のAA患者における安全性の追加データ取得を目的として設定された。プラセボ対照パートへの組入れ完了後に、12歳以上18歳未満のAA患者160例を二重盲検下で本剤低用量1日1回投与又は本剤高用量1日1回投与に1:1の比で割り付けることとされた。

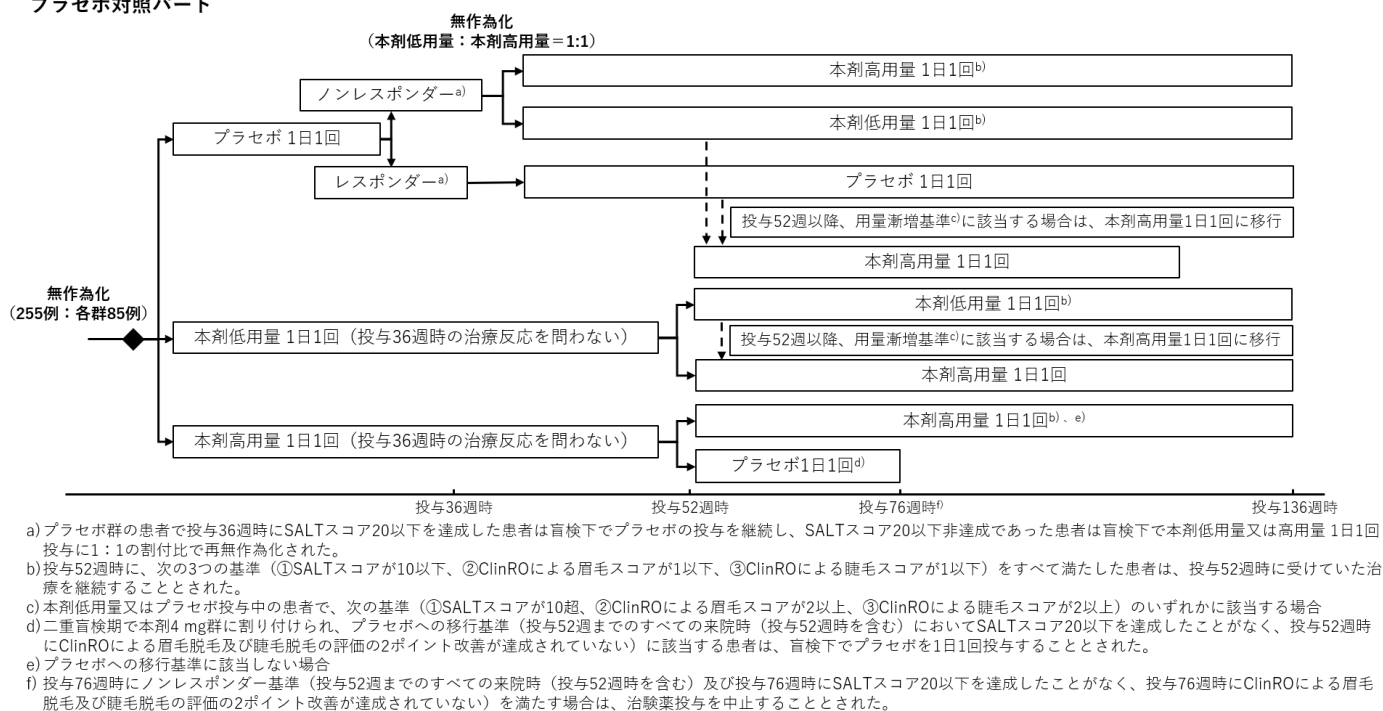
⁶⁾ 試験開始後、治験実施計画書の改訂により選択基準に体重30kg以上が明記された。

が8年を超えている場合は、過去8年間に自然な又は治療による頭皮の脱毛巣の毛髪再生が認められた場合、組入れが許容された

<除外基準>

- 主にびまん型のAA（脱毛が広範囲に広がっていることによって特徴付けられる）を有する
- AA以外の脱毛症を有する（例：抜毛症、休止期脱毛症、化学療法による脱毛症、AAの効果の評価を妨げると考えられる他の併存疾患（例：頭部白癬、尋常性乾癬、エリテマトーデス、第2期梅毒））
- ベースライン前の以下の期間に以下の治療を受けている
 - 約3日：プロベネシド
 - 約1週間：コルチコステロイド（頭皮又は眉毛への外用）
 - 約4週間：JAK阻害薬（頭皮への外用）、AAの治療を目的としたHMG CoA還元酵素阻害薬
 - 約8週間：コルチコステロイド（全身、局所注射又は関節内注射）、JAK阻害剤（経口）、ミノキシジル（経口又は外用）、フィナステリド又はその他の5 α 還元酵素阻害薬、自己多血小板血漿、メトトレキサート、シクロスポリン、フマル酸ジメチル誘導体、ミコフェノール酸モフェチル、IFN- γ 、アザチオプリン、アプレミラスト、ヒドロキシクロロキン、AA治療を目的とした冷却療法及びその他の局所療法（例：アントラリン、diphenylcyclopropeone、タクロリムス）、光線療法（頭皮病変への紫外線療法及びレーザー）
 - 5半減期：その他の免疫抑制剤（モノクローナル抗体（例：ウスデキスマブ、セクキスマブ、アダリムマブ、デュピルマブ、トラロキスマブ））

プラセボ対照パート



安全性追加パート

投与52週時以降はプラセボ対照パートの本剤低用量群及び高用量群と同様



図2 I4V-MC-JAIO 試験（青少年コホート（12歳以上18歳未満））の試験デザイン

I4V-MC-JAIO 試験における用法・用量は、体重区分ごとに本剤低用量若しくは本剤高用量（表5）又はプラセボを1日1回経口投与することと設定された。

青少年コホート（12歳以上18歳未満）の試験開始時には体重に係る基準が設定されていなかったが、治験実施計画書の改訂により12歳以上の患者では体重30kg以上の患者を組み入れることとされたことから、青少年コホートに組み入れられた体重30kg未満の患者は1例のみであった。当該患者はプラセボ群に割り付けられたことから、主要解析時点である投与36週時までに於いて、青少年コホート集団で実際に投与された本剤の用法・用量は本剤2又は4mgを1日1回経口投与であった。

表 5 体重区分別の用法・用量

体重区分	本剤低用量群	本剤高用量群
30 kg 以上	2 mg 1 日 1 回	4 mg 1 日 1 回
30 kg 未満	1 mg 1 日 1 回	2 mg 1 日 1 回

主要評価項目の評価時期である投与 36 週時までの用法・用量は、本剤 2 若しくは 4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することとされた。

投与 36 週以降投与 52 週までの用法・用量は、本剤群の患者及びプラセボ群で投与 36 週時に SALT スコア 20 以下を達成した患者は盲検下で本剤又はプラセボを同一用法・用量で継続投与することとされた。プラセボ群で投与 36 週時に SALT スコア 20 以下非達成の患者は、盲検下で本剤 2 又は 4 mg 1 日 1 回投与に 1:1 の割付比で再無作為化された後、本剤 2 又は 4 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。

投与 52 週時以降の用法・用量は、投与 52 週時に一定の治療反応が認められた⁷⁾患者は投与 52 週時に受けていた治療を継続投与することとされた。投与 52 週時以降、本剤 2 mg 又はプラセボ 1 日 1 回投与を受けている患者で用量漸増基準⁸⁾を満たす場合は、盲検下で本剤 4 mg 1 日 1 回経口投与に移行することとされた。二重盲検期で 4 mg 群に割り付けられ、投与 52 週時にプラセボへの移行基準⁹⁾を満たす患者は盲検下でプラセボ 1 日 1 回投与に移行することとされ、それ以外の患者は本剤 4 mg 1 日 1 回の投与を継続することとされた。投与 76 週時に、ノンレスポonder 基準¹⁰⁾を満たす患者は治験薬投与を中止することとされた。試験期間中は、AA 治療を目的とした治療（外用療法、局所療法又は全身療法）は禁止されたが、ミノキシジル（経口又は外用）の安定した使用（12 カ月間安定した用量で使用しており、投与 36 週まで安定した用量で継続が予測される場合に限る）や有害事象に対する治療のための頭皮、眉毛及び睫毛へのコルチコステロイド外用剤（約 2 週間以内）又は外用カルシニューリン阻害剤の使用は許容された。

プラセボ対照パートに無作為化¹¹⁾された 257 例（2 mg 群 84 例、4 mg 群 85 例、プラセボ群 88 例）が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。このうち治験薬が 1 回以上投与され、かつ治験薬投与後の最初の来院時に「追跡不能」の理由で試験を中止していない 256 例（2 mg 群 83 例、4 mg 群 85 例、プラセボ群 88 例）がプラセボ対照安全性解析対象集団とされた。

投与 36 週までの治験薬投与中止例は、2 mg 群 2.4% (2/84 例)、4 mg 群 5.9% (5/85 例)、プラセボ群 6.8% (6/88 例) に認められ、主な中止理由は、同意撤回 (2 mg 群 0% (0/84 例)、4 mg 群 1.2% (1/85 例)、プラセボ群 3.4% (3/88 例))、有害事象 (2 mg 群 0% (0/84 例)、4 mg 群 1.2% (1/85 例)、プラセボ群 2.3% (2/88 例)) 等であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 16 例（2 mg 群 5 例、4 mg 群 4 例、プラセボ群 7 例）であり、投与 36 週までの治験薬投与中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である投与 36 週時における SALT スコア 20 以下達成率（定義は 10 項参照）は表 6 のとおりであり、プラセボ群と 2 mg 群及び 4 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認

⁷⁾ 次の基準をすべて満たす：①SALT スコアが 10 以下、②ClinRO による眉毛スコアが 1 以下、③ClinRO による睫毛スコアが 1 以下

⁸⁾ 次の基準のいずれかを満たす：①SALT スコアが 10 超、②ClinRO による眉毛スコアが 2 以上、③ClinRO による睫毛スコアが 2 以上

⁹⁾ 次の基準をすべて満たす：①投与 52 週までのすべての来院時（投与 52 週時を含む）において SALT スコア 20 以下を達成したことがない、②投与 52 週時に ClinRO による眉毛脱毛の評価の 2 ポイント改善が達成されていない、③投与 52 週時に ClinRO による睫毛脱毛の評価の 2 ポイント改善が達成されていない

¹⁰⁾ 次の基準をすべて満たす：①投与 52 週までのすべての来院時（投与 52 週時を含む）及び投与 76 週時に SALT スコア 20 以下を達成したことがない、②投与 76 週時に ClinRO による眉毛脱毛の評価の 2 ポイント改善が達成されていない、③投与 76 週時に ClinRO による睫毛脱毛の評価の 2 ポイント改善が達成されていない

¹¹⁾ 地域（米国・カナダ/欧州/日本/その他）、現在の AA 症状の持続期間（4 年未満/4 年以上）及び AA の疾患重症度（SALT スコア 50~94/95~100）が層別因子とされた。

められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された¹²⁾。また、日本人部分集団における成績は表 6 のとおりであった。

表 6 投与 36 週時における SALT スコア 20 以下達成率 (ITT 集団)

		2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
全体集団	投与 36 週時における SALT スコア 20 以下達成率	27.4 (23/84)	42.4 (36/85)	4.5 (4/88)
	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} p 値 ^{b),c)}	22.8 [12.2, 33.6] <0.001	37.8 [25.9, 48.8] <0.001	
日本人 部分集団	投与 36 週時における SALT スコア 20 以下達成率	40.0 (2/5)	50.0 (2/4)	0 (0/7)
	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	40.0 [-5.3, 76.9]	50.0 [0.2, 85.0]	

% (例数)

治験薬の投与中止以降及び一時的な治験薬の投与中断に至った禁止薬の使用による治験薬の投与中断期間中は非達成とされた。欠測は非達成とされた。

a) 連続補正を行わない Newcombe-Wilson 法

b) 地域 (米国・カナダ/欧州/その他)、AA 罹患期間 (4 年未満/4 年以上)、AA 疾患重症度 (SALT スコア 50~94/95~100)、ベースライン時の SALT スコアを共変量としたロジスティック回帰モデル。共変量の欠測があった 3 例 (2 mg 群 1 例、プラセボ群 2 例) は解析から除外された。

c) 試験全体の第一種の過誤確率は両側 5%とされ、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチ (Biom J 2011; 53: 894-913) が用いられた (詳細は 10 項参照)。2 mg 群及び 4 mg 群とプラセボ群との対比較において、本調整方法に基づき割り当てられた両側有意水準はそれぞれ 4.50%及び 4.55%であった。

プラセボ対照安全性解析対象集団の投与 36 週までの有害事象は、2 mg 群 60.2% (50/83 例)、4 mg 群 70.6% (60/85 例)、プラセボ群 53.4% (47/88 例) に認められ、主な事象は表 7 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、4 mg 群 2.4% (2/85 例 (靭帯捻挫、うつ病各 1 例))、プラセボ群 3.4% (3/88 例 (虫垂炎、てんかん、自然気胸各 1 例)) に認められ、このうちプラセボ群 1 例 (虫垂炎) は治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、4 mg 群 1.2% (1/85 例 (感情の平板化))、プラセボ群 2.3% (2/88 例 (高トランスアミナーゼ血症、筋肉痛各 1 例)) に認められ、このうち 4 mg 群 1 例 (感情の平板化) 及びプラセボ群 1 例 (高トランスアミナーゼ血症) は治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、2 mg 群 20.5% (17/83 例)、4 mg 群 34.1% (29/85 例)、プラセボ群 18.2% (16/88 例) に認められた。

¹²⁾ 主要評価項目の解析について、共変量の欠測のため主解析から除外された 3 例 (2 mg 群 1 例、プラセボ群 2 例) も含めた、共変量を設定しないロジスティック回帰モデルにより解析した結果、2 mg 群及び 4 mg 群とプラセボ群との対比較の p 値はいずれも 0.001 未満であった。

表7 いずれかの群で2%以上認められた有害事象（投与36週まで、プラセボ対照安全性解析対象集団）

事象名	2 mg 群 (83 例)	4 mg 群 (85 例)	プラセボ群 (88 例)	事象名	2 mg 群 (83 例)	4 mg 群 (85 例)	プラセボ群 (88 例)
インフルエンザ	10 (12.0)	5 (5.9)	3 (3.4)	好中球減少症	1 (1.2)	3 (3.5)	0
ざ瘡	7 (8.4)	8 (9.4)	4 (4.5)	インフルエンザ様疾患	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.1)
上気道感染	7 (8.4)	7 (8.2)	6 (6.8)	咳嗽	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.3)
上咽頭炎	7 (8.4)	6 (7.1)	9 (10.2)	血中CPK 増加	0	5 (5.9)	2 (2.3)
頭痛	4 (4.8)	7 (8.2)	5 (5.7)	悪心	0	4 (4.7)	2 (2.3)
COVID-19	4 (4.8)	3 (3.5)	0	胃腸炎	0	3 (3.5)	3 (3.4)
副鼻腔炎	3 (3.6)	1 (1.2)	2 (2.3)	靭帯捻挫	0	3 (3.5)	0
尿路感染	3 (3.6)	1 (1.2)	1 (1.1)	咽頭炎	0	2 (2.4)	1 (1.1)
上腹部痛	3 (3.6)	0	2 (2.3)	ALT 増加	0	2 (2.4)	0
関節痛	3 (3.6)	0	0	不安	0	2 (2.4)	0
無力症	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	血中コレステロール増加	0	2 (2.4)	0
挫傷	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	癩風	0	2 (2.4)	0
下痢	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	月経困難症 ^{a)}	0	1 (2.4)	0
背部痛	2 (2.4)	0	1 (1.1)	口腔咽頭痛	0	0	5 (5.7)
疲労	2 (2.4)	0	0	発熱	0	0	3 (3.4)
皮膚乳頭腫	2 (2.4)	0	0	湿疹	0	0	2 (2.3)
鼻炎	1 (1.2)	6 (7.1)	3 (3.4)	手皮膚炎	0	0	2 (2.3)
好酸球増加症	1 (1.2)	4 (4.7)	1 (1.1)	不規則月経 ^{a)}	0	0	1 (2.1)
腹痛	1 (1.2)	3 (3.5)	3 (3.4)				

MedDRA ver. 27.0

例数 (%)

a) 女性特異的な事象であるため、各群の女性患者（2 mg 群 38 例、4 mg 群 41 例、プラセボ群 47 例）を分母として算出された。

日本人部分集団における投与36週までの有害事象は、2 mg 群 100% (5/5 例)、4 mg 群 75.0% (3/4 例)、プラセボ群 85.7% (6/7 例) に認められ、いずれかの群で2例以上に認められた事象は、インフルエンザ（2 mg 群 60.0% (3/5 例)、4 mg 群 25.0% (1/4 例)、プラセボ群 28.6% (2/7 例)）、上咽頭炎（2 mg 群 20.0% (1/5 例)、4 mg 群 25.0% (1/4 例)、プラセボ群 28.6% (2/7 例)）であった。

死亡及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群1例（虫垂炎）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、2 mg 群 80.0% (4/5 例)、4 mg 群 50.0% (2/4 例)、プラセボ群 42.9% (3/7 例) に認められた。

プラセボ対照安全性解析対象集団の2 mg 群又は4 mg 群に割り付けられた患者（用量変更後のデータは含まない）における投与52週データカットオフまでの有害事象は、2 mg 群 62.7% (52/83 例)、4 mg 群 82.4% (70/85 例) に認められ、主な事象は表8のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、2 mg 群 1.2% (1/83 例（粘液型脂肪肉腫））、4 mg 群 4.7% (4/85 例（靭帯捻挫、上肢骨折、うつ病、肺炎各1例））に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、2 mg 群 1.2% (1/83 例（粘液型脂肪肉腫1例））、4 mg 群 3.5% (3/85 例（感情の平板化、好中球減少症、無力症各1例））に認められ、このうち4 mg 群2例（好中球減少症、無力症各1例）は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、2 mg 群 21.7% (18/83 例)、4 mg 群 43.5% (37/85 例) に認められた。

表 8 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象（投与 52 週データカットオフまで、プラセボ対照安全性解析対象集団）

事象名	2 mg 群 (83 例)	4 mg 群 (85 例)	事象名	2 mg 群 (83 例)	4 mg 群 (85 例)
インフルエンザ	10 (12.0)	6 (7.1)	好中球減少症	1 (1.2)	4 (4.7)
上気道感染	9 (10.8)	10 (11.8)	好酸球増加症	1 (1.2)	4 (4.7)
上咽頭炎	9 (10.8)	8 (9.4)	インフルエンザ様疾患	1 (1.2)	3 (3.5)
ざ瘡	8 (9.6)	11 (12.9)	咳嗽	1 (1.2)	2 (2.4)
COVID-19	5 (6.0)	4 (4.7)	肺炎	1 (1.2)	2 (2.4)
頭痛	4 (4.8)	10 (11.8)	毛包炎	1 (1.2)	2 (2.4)
副鼻腔炎	4 (4.8)	2 (2.4)	咽頭炎	1 (1.2)	2 (2.4)
関節痛	4 (4.8)	0	血中 CPK 増加	0	5 (5.9)
尿路感染	3 (3.6)	2 (2.4)	悪心	0	4 (4.7)
上腹部痛	3 (3.6)	0	靱帯捻挫	0	4 (4.7)
脂漏性皮膚炎	2 (2.4)	2 (2.4)	月経困難症 ^{a)}	0	2 (4.9)
無力症	2 (2.4)	1 (1.2)	ALT 増加	0	2 (2.4)
嘔吐	2 (2.4)	1 (1.2)	不安	0	2 (2.4)
挫傷	2 (2.4)	1 (1.2)	血中コレステロール増加	0	2 (2.4)
下痢	2 (2.4)	1 (1.2)	伝染性単核症	0	2 (2.4)
アトピー性皮膚炎	2 (2.4)	0	口腔咽頭痛	0	2 (2.4)
皮膚乳頭腫	2 (2.4)	0	発熱	0	2 (2.4)
背部痛	2 (2.4)	0	癩風	0	2 (2.4)
疲労	2 (2.4)	0	ウイルス性上気道感染	0	2 (2.4)
鼻炎	1 (1.2)	7 (8.2)	白血球数減少	0	2 (2.4)
胃腸炎	1 (1.2)	4 (4.7)	無月経 ^{a)}	0	1 (2.4)
腹痛	1 (1.2)	4 (4.7)	精索嚢胞 ^{b)}	0	1 (2.3)

例数 (%)

MedDRA ver. 28.0

a) 女性特異的な事象であるため、各群の女性患者（2 mg 群 38 例、4 mg 群 41 例）を分母として算出された。

b) 男性特異的な事象であるため、各群の男性患者（2 mg 群 45 例、4 mg 群 44 例）を分母として算出された。

日本人部分集団における投与 52 週までの有害事象は、2 mg 群 100% (5/5 例)、4 mg 群 100% (4/4 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、インフルエンザ（2 mg 群 60.0% (3/5 例)、4 mg 群 25.0% (1/4 例)）、上咽頭炎（2 mg 群 60.0% (3/5 例)、4 mg 群 50.0% (2/4 例)）であった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、2 mg 群 20.0% (1/5 例（粘液型脂肪肉腫））に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、2 mg 群 80.0% (4/5 例)、4 mg 群 75.0% (3/4 例) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は本剤の開発計画について、以下のように説明している。

国内外における AA の診断、脱毛面積が広範囲な重症の AA 患者における治療環境等に大きな違いはない (<https://www.aad.org/public/diseases/hair-loss/types/alopecia/treatment> (最終確認日: 2026 年 4 月 1 日)、国内診療ガイドライン)。また、健康成人、RA 患者、成人 AA、小児 AD 患者等を対象とした臨床試験成績から、本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められていない。(平成 29 年 5 月 19 日付け審査報告書「オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg」等参照)

以上より、本邦を含めた国際共同第Ⅲ相試験である I4V-MC-JAIO 試験を中心とした臨床データパッケージを構築し、12 歳以上 18 歳未満の日本人 AA 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

頭部の脱毛部位が広範囲（SALT スコア 50 以上）の AA 患者を対象とした I4V-MC-JAIO 試験の青少年コホート（12 歳以上 18 歳未満）において、主要評価項目である投与 36 週時の SALT スコア 20 以下達成率について、2 mg 群及び 4 mg 群とプラセボ群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 2 mg 及び 4 mg の優越性が検証された（表 6）。

I4V-MC-JAIO 試験の青少年コホート（12 歳以上 18 歳未満）における医師評価に基づく主な有効性評価項目の成績は表 9、患者報告アウトカムに関する主な有効性評価項目は表 10 のとおりであり、大部分の評価項目及び評価時期において 2 mg 群及び 4 mg 群の有効性はプラセボ群を上回り、概ね 2 mg 群と比較して 4 mg 群の有効性が高い傾向が認められた。なお、HADS 不安スコア及び HADS 抑うつスコアのベースラインからの変化量において、用量によらず本剤群とプラセボ群で明らかな差が認められなかったが、当該結果となった要因として、I4V-MC-JAIO 試験に組み入れられた患者集団における HADS 不安スコア及び HADS 抑うつスコアのベースライン値¹³⁾が低く、患者が不安又は抑うつを経験していることを示すスコア 8 を下回り、一般診療所に登録された成人の当該スコアと同程度¹⁴⁾であったこと等により、当該患者集団では、本剤投与による HADS 不安スコア又は HADS 抑うつスコアの改善の余地が小さかったことが影響した可能性が考えられた。

日本人部分集団における主な有効性評価項目の成績は表 9 及び表 10 のとおりであり、日本人例数は限られていたものの、全体集団と概ね同様に、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が示された。

¹³⁾ I4V-MC-JAIO 試験に組み入れられた患者集団における HADS 不安スコア及び HADS 抑うつスコアのベースライン値は次のとおり。

HADS 不安スコアのベースライン値（平均値±標準偏差）：2 mg 群：4.6±3.7、4 mg 群：5.5±4.3、プラセボ群：4.8±3.6

HADS 抑うつスコアのベースライン値（平均値±標準偏差）：2 mg 群：3.5±3.0、4 mg 群：3.2±2.7、プラセボ群：3.1±3.1

¹⁴⁾ イングランド北西部の 3 つの一般診療所のいずれかに登録されている成人における HADS 不安スコア及び HADS 抑うつスコアの中央値は男性で 5 及び 3、女性で 6 及び 3 であった（Qual Life Res 2015; 24: 391-8）。

表9 医師評価に基づく主な有効性評価項目の推移 (ITT 集団)

		I4V-MC-JAIO 試験 (青少年コホート: 12歳以上18歳未満)					
		全体集団			日本人部分集団		
		2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
SALT スコア 20 以下達成率	12 週	10.7 (9/84)	7.1 (6/85)	0 (0/88)	0 (0/5)	0 (0/4)	0 (0/7)
	16 週	13.1 (11/84)	20.0 (17/85)	0 (0/88)	0 (0/5)	0 (0/4)	0 (0/7)
	24 週	16.7 (14/84)	31.8 (27/85)	3.4 (3/88)	0 (0/5)	25.0 (1/4)	0 (0/7)
	36 週	27.4 (23/84)	42.4 (36/85)	4.5 (4/88)	40.0 (2/5)	50.0 (2/4)	0 (0/7)
	52 週	31.0 (26/84)	54.1 (46/85)		20.0 (1/5)	75.0 (3/4)	
SALT スコア 10 以下達成率	12 週	6.0 (5/84)	4.7 (4/85)	0 (0/88)	0 (0/5)	0 (0/4)	0 (0/7)
	16 週	9.5 (8/84)	5.9 (5/85)	0 (0/88)	0 (0/5)	0 (0/4)	0 (0/7)
	24 週	10.7 (9/84)	21.2 (18/85)	0 (0/88)	0 (0/5)	0 (0/4)	0 (0/7)
	36 週	21.4 (18/84)	36.5 (31/85)	2.3 (2/88)	40.0 (2/5)	50.0 (2/4)	0 (0/7)
	52 週	26.2 (22/84)	41.2 (35/85)		20.0 (1/5)	75.0 (3/4)	
SALT スコア がベースラインから 50%以上改善	12 週	15.5 (13/84)	20.0 (17/85)	3.4 (3/88)	0 (0/5)	0 (0/4)	0 (0/7)
	16 週	16.7 (14/84)	36.5 (31/85)	3.4 (3/88)	0 (0/5)	50.0 (2/4)	0 (0/7)
	24 週	25.0 (21/84)	52.9 (45/85)	3.4 (3/88)	0 (0/5)	75.0 (3/4)	0 (0/7)
	36 週	36.9 (31/84)	60.0 (51/85)	5.7 (5/88)	40.0 (2/5)	75.0 (3/4)	0 (0/7)
	52 週	44.0 (37/84)	64.7 (55/85)		40.0 (2/5)	75.0 (3/4)	
SALT スコア がベースラインから 75%以上改善	12 週	9.5 (8/84)	8.2 (7/85)	0 (0/88)	0 (0/5)	0 (0/4)	0 (0/7)
	16 週	11.9 (10/84)	14.1 (12/85)	0 (0/88)	0 (0/5)	0 (0/4)	0 (0/7)
	24 週	17.9 (15/84)	32.9 (28/85)	1.1 (1/88)	0 (0/5)	25.0 (1/4)	0 (0/7)
	36 週	26.2 (22/84)	48.2 (41/85)	3.4 (3/88)	40.0 (2/5)	75.0 (3/4)	0 (0/7)
	52 週	32.1 (27/84)	56.5 (48/85)		20.0 (1/5)	75.0 (3/4)	
SALT スコア がベースラインから 90%以上改善	12 週	4.8 (4/84)	4.7 (4/85)	0 (0/88)	0 (0/5)	0 (0/4)	0 (0/7)
	16 週	8.3 (7/84)	4.7 (4/85)	0 (0/88)	0 (0/5)	0 (0/4)	0 (0/7)
	24 週	10.7 (9/84)	18.8 (16/85)	0 (0/88)	0 (0/5)	0 (0/4)	0 (0/7)
	36 週	20.2 (17/84)	32.9 (28/85)	1.1 (1/88)	40.0 (2/5)	50.0 (2/4)	0 (0/7)
	52 週	26.2 (22/84)	38.8 (33/85)		20.0 (1/5)	75.0 (3/4)	
SALT スコア がベースラインから 100%改善	12 週	1.2 (1/84)	0 (0/85)	0 (0/88)	0 (0/5)	0 (0/4)	0 (0/7)
	16 週	2.4 (2/84)	0 (0/85)	0 (0/88)	0 (0/5)	0 (0/4)	0 (0/7)
	24 週	7.1 (6/84)	4.7 (4/85)	0 (0/88)	0 (0/5)	0 (0/4)	0 (0/7)
	36 週	8.3 (7/84)	11.8 (10/85)	0 (0/88)	20.0 (1/5)	0 (0/4)	0 (0/7)
	52 週	13.1 (11/84)	24.7 (21/85)		20.0 (1/5)	50.0 (2/4)	
SALT スコアの ベースライン からの変化量	12 週	-13.1±22.9 (83)	-21.4±24.6 (84)	-3.8±9.3 (85)	-0.6±0.9 (5)	-27.3±20.9 (4)	-2.4±5.8 (7)
	16 週	-15.4±25.1 (83)	-29.8±28.0 (84)	-3.9±10.5 (84)	-4.8±7.3 (5)	-42.8±29.5 (4)	-4.7±7.9 (7)
	24 週	-21.2±29.9 (83)	-40.9±33.1 (82)	-4.7±14.8 (81)	-17.4±20.2 (5)	-55.3±38.4 (4)	-10.3±14.2 (7)
	36 週	-30.7±34.5 (82)	-50.0±34.7 (80)	-5.2±19.5 (80)	-44.8±46.6 (5)	-65.3±44.0 (4)	-11.4±16.5 (7)
	52 週	-35.7±36.2 (82)	-57.1±33.2 (80)		-47.6±36.9 (5)	-74.5±49.7 (4)	
ClinRO 眉毛スコア (0/1) 達成率	12 週	3.7 (2/54)	16.7 (9/54)	0 (0/60)	0 (0/5)	25.0 (1/4)	0 (0/5)
	16 週	7.4 (4/54)	20.4 (11/54)	0 (0/60)	0 (0/5)	25.0 (1/4)	0 (0/5)
	24 週	11.1 (6/54)	42.6 (23/54)	0 (0/60)	20.0 (1/5)	50.0 (2/4)	0 (0/5)
	36 週	24.1 (13/54)	50.0 (27/54)	0 (0/60)	40.0 (2/5)	75.0 (3/4)	0 (0/5)
	52 週	27.8 (15/54)	64.8 (35/54)		80.0 (4/5)	75.0 (3/4)	
ClinRO 睫毛スコア (0/1) 達成率	12 週	8.5 (4/47)	10.2 (5/49)	2.0 (1/50)	0 (0/5)	33.3 (1/3)	0 (0/4)
	16 週	12.8 (6/47)	20.4 (10/49)	4.0 (2/50)	0 (0/5)	33.3 (1/3)	0 (0/4)
	24 週	19.1 (9/47)	40.8 (20/49)	6.0 (3/50)	20.0 (1/5)	66.7 (2/3)	25.0 (1/4)
	36 週	25.5 (12/47)	42.9 (21/49)	14.0 (7/50)	40.0 (2/5)	66.7 (2/3)	50.0 (2/4)
	52 週	34.0 (16/47)	63.3 (31/49)		80.0 (4/5)	66.7 (2/3)	

達成率: % (例数)、欠測は非達成とされた。グレーアウト: 主要評価項目
変化量: 平均値±標準偏差 (例数)

表 10 患者報告アウトカムに関する主な有効性評価項目の推移 (ITT 集団)

		I4V-MC-JAIO 試験 (青少年コホート: 12 歳以上 18 歳未満)					
		全体集団			日本人部分集団		
		2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
PRO 頭髪 評価スコア (0/1) 達成率	12 週	8.7 (6/69)	15.6 (12/77)	6.8 (5/74)	25.0 (1/4)	25.0 (1/4)	0 (0/6)
	16 週	11.6 (8/69)	13.0 (10/77)	8.1 (6/74)	0 (0/4)	0 (0/4)	0 (0/6)
	24 週	15.9 (11/69)	28.6 (22/77)	6.8 (5/74)	25.0 (1/4)	25.0 (1/4)	0 (0/6)
	36 週	23.2 (16/69)	39.0 (30/77)	10.8 (8/74)	25.0 (1/4)	25.0 (1/4)	0 (0/6)
	52 週	37.7 (26/69)	48.1 (37/77)		50.0 (2/4)	50.0 (2/4)	
PRO 眉毛 評価スコア (0/1) 達成率	12 週	8.8 (5/57)	19.2 (10/52)	3.3 (2/61)	0 (0/4)	50.0 (2/4)	0 (0/5)
	16 週	10.5 (6/57)	34.6 (18/52)	1.6 (1/61)	0 (0/4)	50.0 (2/4)	0 (0/5)
	24 週	14.0 (8/57)	40.4 (21/52)	0 (0/61)	0 (0/4)	50.0 (2/4)	0 (0/5)
	36 週	17.5 (10/57)	57.7 (30/52)	3.3 (2/61)	25.0 (1/4)	75.0 (3/4)	0 (0/5)
	52 週	28.1 (16/57)	65.4 (34/52)		75.0 (3/4)	75.0 (3/4)	
PRO 睫毛 評価スコア (0/1) 達成率	12 週	9.1 (4/44)	21.7 (10/46)	2.3 (1/44)	0 (0/3)	0 (0/3)	0 (0/2)
	16 週	11.4 (5/44)	23.9 (11/46)	9.1 (4/44)	0 (0/3)	33.3 (1/3)	0 (0/2)
	24 週	20.5 (9/44)	50.0 (23/46)	4.5 (2/44)	33.3 (1/3)	33.3 (1/3)	0 (0/2)
	36 週	20.5 (9/44)	58.7 (27/46)	13.6 (6/44)	33.3 (1/3)	66.7 (2/3)	50.0 (1/2)
	52 週	38.6 (17/44)	58.7 (27/46)		100 (3/3)	66.7 (2/3)	
HADS 不安スコアのベースラインからの変化量	12 週	-1.2±3.1 (82)	-1.0±2.9 (83)	-0.6±2.5 (85)	-0.2±0.4 (5)	-0.3±0.5 (4)	-1.9±2.9 (7)
	24 週	-0.8±2.8 (83)	-1.0±3.4 (81)	-0.5±2.6 (82)	0.2±0.4 (5)	0.0±0.0 (4)	-1.6±2.5 (7)
	36 週	-1.0±2.9 (82)	-2.1±3.7 (79)	-1.3±2.9 (80)	0.2±0.4 (5)	-0.3±0.5 (4)	-1.4±2.9 (7)
	52 週	-1.0±3.0 (81)	-1.8±3.8 (79)		0.8±1.3 (5)	0.5±1.7 (4)	
HADS 抑うつスコアのベースラインからの変化量	12 週	-0.7±2.8 (82)	-0.6±2.4 (83)	-0.4±2.6 (85)	-0.8±0.8 (5)	-0.5±1.7 (4)	0.1±3.9 (7)
	24 週	-0.9±2.7 (83)	-0.5±3.0 (81)	-0.5±2.6 (82)	0.2±1.1 (5)	-0.8±1.7 (4)	-0.6±2.9 (7)
	36 週	-0.8±2.9 (82)	-1.2±2.9 (79)	-0.8±2.6 (80)	-0.8±1.3 (5)	-1.0±1.4 (4)	0.0±2.4 (7)
	52 週	-1.1±2.7 (81)	-1.1±2.9 (79)		-0.8±1.3 (5)	-1.0±1.4 (4)	

達成率: % (例数)、欠測は非達成とされた。

変化量: 平均値±標準偏差 (例数)

I4V-MC-JAIO 試験における患者背景別の有効性評価項目の結果は表 11 のとおりであり、各部分集団の例数が少ないため結果解釈には注意が必要であるものの、概ねいずれの部分集団においても、投与 36 週時の SALT スコア 20 以下達成率は、本剤群においてプラセボ群を上回る傾向が認められた。ClinRO 眉毛スコア (0/1) 達成率及び ClinRO 睫毛スコア (0/1) 達成率についても、概ね本剤群においてプラセボ群を上回る傾向が認められた。また、概ねいずれの評価項目及び部分集団においても、4 mg 群の有効性が 2 mg 群を上回る傾向が認められた。

表 11 患者背景別の主な有効性評価項目の成績 (JAIO 試験 12 歳以上 18 歳未満コホート)

		2 mg 群 (84 例)	4 mg 群 (85 例)	プラセボ群 (88 例)
投与 36 週時の SALT スコア 20 以下達成率				
地域	米国・カナダ	26.9 (7/26)	38.5 (10/26)	0 (0/24)
	欧州	25.7 (9/35)	44.4 (16/36)	2.6 (1/38)
	その他	30.4 (7/23)	43.5 (10/23)	11.5 (3/26)
性別	男性	24.4 (11/45)	38.6 (17/44)	2.4 (1/41)
	女性	30.8 (12/39)	46.3 (19/41)	6.4 (3/47)
体重	45 kg 未満	33.3 (3/9)	38.9 (7/18)	6.3 (1/16)
	45 kg 以上 60 kg 未満	32.4 (11/34)	44.4 (16/36)	2.4 (1/42)
	60 kg 以上 75 kg 未満	18.2 (4/22)	55.0 (11/20)	4.3 (1/23)
	75 kg 以上	26.3 (5/19)	18.2 (2/11)	14.3 (1/7)
BMI	25 kg/m ² 未満	27.3 (18/66)	45.6 (31/68)	2.6 (2/78)
	25 kg/m ² 以上 30 kg/m ² 未満	33.3 (3/9)	27.3 (3/11)	33.3 (2/6)
	30 kg/m ² 以上	22.2 (2/9)	33.3 (2/6)	0 (0/4)
ベースラインの SALT スコア	50 以上 95 未満	51.7 (15/29)	67.7 (21/31)	6.3 (2/32)
ベースラインでの AA 症状の持続期間	95 以上	14.5 (8/55)	27.8 (15/54)	1.8 (1/55)
	4 年未満	29.6 (16/54)	48.1 (26/54)	3.3 (2/61)
頭部脱毛の病型	4 年以上	24.1 (7/29)	32.3 (10/31)	7.7 (2/26)
	通常型 ^{a)}	48.1 (13/27)	69.6 (16/23)	3.7 (1/27)
	全頭型 ^{b)}	14.5 (8/55)	27.8 (15/54)	1.8 (1/55)
頭部以外の脱毛 (汎発化) の有無	蛇行型 ^{c)}	100 (2/2)	62.5 (5/8)	20.0 (1/5)
	あり ^{d)}	24.3 (18/74)	34.8 (24/69)	1.4 (1/72)
前治療	なし ^{e)}	50.0 (5/10)	75.0 (12/16)	13.3 (2/15)
	全身療法	25.6 (11/43)	38.6 (17/44)	4.3 (2/46)
	ステロイド	18.8 (6/32)	44.4 (12/27)	3.1 (1/32)
	JAK 阻害薬	50.0 (2/4)	0 (0/2)	0 (0/4)
	その他の免疫抑制剤	21.7 (5/23)	41.7 (10/24)	8.7 (2/23)
	免疫抑制剤以外	14.3 (2/14)	38.5 (5/13)	5.9 (1/17)
	ステロイド局所注射	16.7 (2/12)	42.9 (6/14)	8.3 (1/12)
	局所外用療法 (局所免疫療法を除く)	27.3 (18/66)	46.4 (32/69)	4.2 (3/72)
局所免疫療法	25.0 (5/20)	26.7 (4/15)	0 (0/20)	
光線療法	25.0 (4/16)	40.0 (8/20)	0 (0/20)	
投与 36 週時の ClinRO 眉毛スコア (0/1) 達成率				
ベースラインの SALT スコア	50 以上 95 未満	40.0 (4/10)	16.7 (1/6)	0 (0/16)
	95 以上	20.5 (9/44)	54.2 (26/48)	0 (0/44)
ベースラインでの AA 症状の持続期間	4 年未満	27.3 (9/33)	59.4 (19/32)	0 (0/43)
	4 年以上	20.0 (4/20)	36.4 (8/22)	0 (0/17)
頭部脱毛の病型	通常型 ^{a)}	33.3 (3/9)	0 (0/5)	0 (0/16)
	全頭型 ^{b)}	20.5 (9/44)	54.2 (26/48)	0 (0/44)
	蛇行型 ^{c)}	100 (1/1)	100 (1/1)	— (0/0)
投与 36 週時の ClinRO 睫毛スコア (0/1) 達成率				
ベースラインの SALT スコア	50 以上 95 未満	25.0 (1/4)	37.5 (3/8)	30.0 (3/10)
	95 以上	25.6 (11/43)	43.9 (18/41)	10.0 (4/40)
ベースラインでの AA 症状の持続期間	4 年未満	31.0 (9/29)	46.7 (14/30)	14.7 (5/34)
	4 年以上	17.6 (3/17)	36.8 (7/19)	12.5 (2/16)
頭部脱毛の病型	通常型 ^{a)}	33.3 (1/3)	28.6 (2/7)	33.3 (3/9)
	全頭型 ^{b)}	25.6 (11/43)	43.9 (18/41)	10.0 (4/40)
	蛇行型 ^{c)}	0 (0/1)	100 (1/1)	0 (0/1)

% (例数)、欠測は非達成とされた

a) ベースラインの SALT スコアが 50 以上 95 未満かつベースライン時に医師に蛇行型と診断されていない

b) ベースラインの SALT スコアが 95 以上

c) ベースラインの SALT スコアが 50 以上 95 未満かつベースライン時に医師に蛇行型と診断された

d) ベースラインの SALT スコアが 0 超かつ次の①又は②のいずれかを満たす。①ベースラインの ClinRO 眉毛スコア及び睫毛スコアが 0 超、②ベースライン時に医師に汎発型 AA と診断されている

e) ベースラインの SALT スコアが 0 超で、ベースラインの ClinRO 眉毛スコア及び睫毛スコアが 0 かつベースライン時に医師に汎発型 AA と診断されていない

以上より、12 歳以上 18 歳未満かつ体重 30 kg 以上の AA 患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

頭部の脱毛部位が広範囲（SALT スコア 50 以上）の AA 患者を対象とした I4V-MC-JAIO 試験の青少年コホート（12 歳以上 18 歳未満）において、プラセボ群に対する 2 mg 群及び 4 mg 群の優越性が検証され、その他の有効性評価項目の成績及び患者背景別の有効性評価項目の成績においても概ね本剤群でプラセボを上回る改善傾向が認められていることから、12 歳以上 18 歳未満かつ体重 30 kg 以上の AA 患者に対する本剤の有効性は示されたと判断した。また、日本人部分集団においても、全体集団と概ね同様の傾向が認められており、12 歳以上 18 歳未満かつ体重 30 kg 以上の日本人 AA 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性の概要

申請者は、12 歳以上 18 歳未満の AA 患者における本剤の安全性について、表 12 に示す併合集団の成績に基づき、以下のように説明している。

表 12 安全性の検討に用いられた併合集団の定義

集団の名称	対象	対象試験（データカットオフ日）	MedDRA Version
PC BARI AA Adolescents	12 歳以上 18 歳未満かつ体重 30 kg 以上の AA 患者	I4V-MC-JAIO 試験（2024 年 9 月 10 日）のプラセボ対照安全性解析対象集団における 36 週間の二重盲検投与期間及び最終投与後最長 30 日までの追跡調査期間の成績	27.0
Ext BARI AA Adolescents	12 歳以上 18 歳未満かつ体重 30 kg 以上の AA 患者（安全性追加コホートを含む）	I4V-MC-JAIO 試験（2025 年 4 月 15 日）の青少年安全性解析対象集団 ^{a)} の長期投与時の成績（投与 52 週の成績を含む） 用量変更時は打切りとされた。	28.0
All BARI AA Adolescents		I4V-MC-JAIO 試験（2025 年 4 月 15 日）の青少年安全性解析対象集団 ^{a)} の長期投与時の成績（投与 52 週の成績を含む） 本剤を 1 回以上投与されたすべての患者（プラセボからの移行例を含む）が対象とされた。	
Ext BARI AA Adult	成人 AA 患者	I4V-MC-JAHO 試験（2021 年 8 月 23 日）及び I4V-MC-JAIR 試験（2021 年 8 月 30 日）の長期投与時の成績 用量変更時は打切りとされた。	24.0
All BARI AA Adult		I4V-MC-JAHO 試験（2021 年 8 月 23 日）及び I4V-MC-JAIR 試験（2021 年 8 月 30 日）の長期投与時の成績 本剤を 1 回以上投与されたすべての患者（プラセボからの移行例を含む）が対象とされた。	

a) 無作為割付された 12 歳以上 18 歳未満の AA 患者（安全性追加コホートの患者を含む）で、治験薬が 1 回以上投与され、かつ治験薬投与後の最初の来院時に「追跡不能」の理由で試験を中止していない患者集団

各併合集団における本剤の安全性の概要及び本剤投与における注目すべき有害事象等の発現状況は表 13 及び表 14 のとおりであった。

12 歳以上 18 歳未満の AA 患者の PC BARI AA Adolescents において、全有害事象及び副作用の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高かったものの、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合は本剤群と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。

成人 AA 患者集団である Ext BARI AA Adult 及び All BARI AA Adult と 12 歳以上 18 歳未満の AA 患者集団である Ext BARI AA Adolescents 及び All BARI AA Adolescents の比較において、注目すべき有害事象のうち、皮膚真菌感染症、うつ病又は自殺／自殺念慮については、成人 AA 患者と比較して、12 歳以上 18 歳未満の AA 患者で発現割合が高かった。All BARI AA Adolescents において、皮膚真菌感染症は 8 例に認められたが、いずれも非重篤な事象であり、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

うつ病又は自殺／自殺念慮は11例に認められ、重篤な有害事象4例（うつ病2例、大うつ病、自殺企図各1例）のうち、1例（自殺企図）は治験薬との因果関係は否定されなかったが、当該患者は不安、うつ病、自傷行為の既往を有する患者であった。

注目すべき臨床検査値異常のうち、好中球数減少、肝機能検査値異常（総ビリルビン増加、ALP増加）、脂質関連検査値異常（HDL増加、トリグリセリド増加）については、成人AA患者と比較して、12歳以上18歳未満のAA患者で発現割合が高かった。好中球数減少については、重篤例の発現及び感染症の併発は認められなかった。肝機能検査値異常については、肝機能検査値に関してHy's law基準を満たす可能性のある患者が3例に認められたが、いずれも肝疾患の既往を有する又は一過性の検査値異常であり、薬剤性肝障害と判断されなかった。また、有害事象として報告された肝機能障害は、いずれも非重篤な事象であり、その発現割合は成人AA患者と同程度であった。脂質関連検査値異常の発現割合の違いについては、事象の集計に当たって、全米コレステロール教育プログラム（NCEP）に基づき、12歳以上18歳未満のAAと成人AAとで異なる評価基準（詳細は10項参照）を用いていることによると考えられた。12歳以上18歳未満のAA患者における本剤投与後の脂質関連検査値の推移において、臨床的に意義のある明らかな変化は認められておらず、脂質レベル上昇に関連する臨床的に重篤な有害事象（急性膵炎、主要な心血管系イベント等）の発現も認められていない。

また、日本人部分集団における本剤の安全性の概要及び本剤投与における注目すべき有害事象等の発現状況は表13及び表15のとおりであり、日本人部分集団の例数が少ないため結果解釈には注意が必要であるものの、全体集団における安全性プロファイルと比較して明らかな違いは認められていない。

表13 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

対象疾患	12歳以上18歳未満のAA						成人AA		
	PC BARI AA Adolescents			Ext BARI AA Adolescents		All BARI AA Adolescents	Ext BARI AA Adult		All BARI AA Adult
併合データ									
投与群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	全本剤例	2 mg 群	4 mg 群	全本剤例
全体集団									
例数	83	85	88	166	168	415	365	540	1,244
総曝露期間（人・年）	57.0	57.1	58.3	175.1	204.4	478.9	402.1	720.7	1,668.4
全有害事象	50 (60.2) 160.1	60 (70.6) 199.7	47 (53.4) 129.1	115 (69.3) 145.1	135 (80.4) 185.9	284 (68.4) 134.1	246 (67.4) 129.5	399 (73.9) 132.7	872 (70.1) 118.5
重篤な有害事象	0	2 (2.4) 3.5	3 (3.4) 5.2	2 (1.2) 1.1	8 (4.8) 4.0	15 (3.6) 3.2	9 (2.5) 2.1	25 (4.6) 3.4	54 (4.3) 3.2
中止に至った有害事象	0	1 (1.2) 1.8	2 (2.3) 3.4	1 (0.6) 0.6	3 (1.8) 1.5	5 (1.2) 1.0	9 (2.5) 2.1	19 (3.5) 2.6	33 (2.7) 1.9
副作用	17 (20.5) 35.8	29 (34.1) 66.3	16 (18.2) 31.4	38 (22.9) 26.1	73 (43.5) 51.9	128 (30.8) 34.4	86 (23.6) 25.0	159 (29.4) 27.7	314 (25.2) 23.0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0
日本人部分集団									
例数	5	4	7	5	4	16	14	23	53
総曝露期間（人・年）	3.4	2.8	4.8	5.5	5.6	19.0	19.0	34.6	84.0
全有害事象	5 (100) 594.9	3 (75.0) 205.6	6 (85.7) 367.1	5 (100.0) 594.9	4 (100.0) 271.6	15 (93.8) 332.7	10 (71.4) 157.2	21 (91.3) 262.9	46 (86.8) 195.3
重篤な有害事象	0	0	1 (14.3) 22.9	1 (20.0) 19.4	0	1 (6.3) 5.4	0	1 (4.3) 2.9	1 (1.9) 1.2
中止に至った有害事象	0	0	0	1 (20.0) 19.4	0	1 (6.3) 5.4	0	2 (8.7) 5.7	3 (5.7) 3.5
副作用	4 (80.0) 231.9	2 (50.0) 102.9	3 (42.9) 96.5	4 (80.0) 156.9	3 (75.0) 112.6	10 (62.5) 107.9	4 (28.6) 26.2	13 (56.5) 63.0	23 (43.4) 39.5
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0

上段：例数（%）、下段：観察期間で調整した100人・年当たりの発現例数。なお、観察期間には各事象発現までの期間が含まれ、発現以降の期間は含まれない。

表 14 本剤投与における注目すべき有害事象及び臨床検査値異常の発現状況（安全性解析対象集団、全体集団）

対象疾患	12歳以上18歳未満のAA						成人AA		
併合データ	PC BARI AA Adolescents			Ext BARI AA Adolescents		All BARI AA Adolescents	Ext BARI AA Adult		All BARI AA Adult
投与群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	全本剤例	2 mg 群	4 mg 群	全本剤例
例数	83	85	88	166	168	415	365	540	1,244
総曝露期間（人・年）	57.0	57.1	58.3	175.1	204.4	478.9	402.1	720.7	1,668.4
注目すべき有害事象									
感染症	34 (41.0) 84.3	34 (40.0) 78.3	28 (31.8) 61.3	84 (50.6) 72.8	91 (54.2) 72.4	189 (45.5) 59.5	150 (41.1) 51.6	227 (42.0) 44.4	509 (40.9) 43.3
重篤な感染症	0	0	1 (1.1) 1.7	1 (0.6) 0.6	2 (1.2) 1.0	3 (0.7) 0.6	2 (0.5) 0.5	5 (0.9) 0.7	14 (1.1) 0.8
治験薬の投与中断又は中止に至った感染症	3 (3.6) 5.3	2 (2.4) 3.5	4 (4.5) 7.1	13 (7.8) 7.7	11 (6.5) 5.6	26 (6.3) 5.6	16 (4.4) 3.9	25 (4.6) 3.4	70 (5.6) 4.2
ウイルスの再活性化	1 (1.2) 1.8	0	0	2 (1.2) 1.2	1 (0.6) 0.5	3 (0.7) 0.6	10 (2.7) 2.4	13 (2.4) 1.8	36 (2.9) 2.1
帯状疱疹	1 (1.2) 1.8	0	0	2 (1.2) 1.2	1 (0.6) 0.5	3 (0.7) 0.6	9 (2.5) 2.1	11 (2.0) 1.5	30 (2.4) 1.8
単純ヘルペス	0	0	1 (1.1) 1.7	0	2 (1.2) 1.0	2 (0.5) 0.4	11 (3.0) 2.6	15 (2.8) 2.0	35 (2.8) 2.1
皮膚細菌感染症	2 (2.4) 3.6	0	1 (1.1) 1.7	3 (1.8) 1.7	0	3 (0.7) 0.6	10 (2.7) 2.4	10 (1.9) 1.4	30 (2.4) 1.8
皮膚真菌感染症	1 (1.2) 1.8	3 (3.5) 5.3	0	3 (1.8) 1.7	5 (3.0) 2.5	8 (1.9) 1.7	0	0	0
貧血	0	0	0	1 (0.6) 0.6	1 (0.6) 0.5	3 (0.7) 0.6	2 (0.5) 0.5	9 (1.7) 1.2	16 (1.3) 0.9
非黒色腫皮膚癌（NMSC）以外の悪性腫瘍	0	0	0	1 (0.6) 0.6	0	1 (0.2) 0.2	0	2 (0.4) 0.3	3 (0.2) 0.2
肝機能障害	2 (2.4) 3.5	3 (3.5) 5.3	1 (1.1) 1.7	7 (4.2) 4.1	8 (4.8) 4.0	16 (3.9) 3.4	12 (3.3) 2.9	30 (5.6) 4.2	56 (4.5) 3.4
うつ病又は自殺/自殺念慮	1 (1.2) 1.8	1 (1.2) 1.8	0	3 (1.8) 1.7	5 (3.0) 2.5	11 (2.7) 2.3	7 (1.9) 1.7	5 (0.9) 0.7	16 (1.3) 0.9
アレルギー反応/過敏症	2 (2.4) 3.6	5 (5.9) 9.2	8 (9.1) 14.4	12 (7.2) 7.2	15 (8.9) 7.8	30 (7.2) 6.6	28 (7.7) 6.9	52 (9.6) 7.4	110 (8.8) 6.8
臨床検査値異常									
CPK 増加	4/80 (5.0) 7.0	4/83 (4.8) 7.0	3/86 (3.5) 5.1	7/163 (4.3) 4.0	12/164 (7.3) 5.9	24/404 (5.9) 5.0	13/361 (3.6) 3.2	42/528 (8.0) 5.8	72/1,208 (6.0) 4.3
血液学的変化									
好中球数減少	2/83 (2.4) 3.5	3/84 (3.6) 5.2	1/87 (1.1) 1.7	4/165 (2.4) 2.3	7/167 (4.2) 3.4	12/412 (2.9) 2.5	4/359 (1.1) 1.0	10/535 (1.9) 1.4	19/1,233 (1.5) 1.1
リンパ球数減少	0	0	0	1/166 (0.6) 0.6	2/167 (1.2) 1.0	3/414 (0.7) 0.6	0	3/535 (0.6) 0.4	3/1,233 (0.2) 0.2
血小板数増加	1/83 (1.2) 1.8	0	0	1/166 (0.6) 0.6	1/167 (0.6) 0.5	3/414 (0.7) 0.6	2/360 (0.6) 0.5	3/537 (0.6) 0.4	7/1,235 (0.6) 0.4
脂質レベルへの影響									
総コレステロール増加	9/73 (12.3) 15.8	16/75 (21.3) 28.0	3/81 (3.7) 5.1	24/147 (16.3) 13.7	43/152 (28.3) 21.0	75/367 (20.4) 15.7	57/308 (18.5) 14.2	128/480 (26.7) 17.8	254/1,066 (23.8) 15.2
LDL 増加	6/77 (7.8) 10.5	13/78 (16.7) 22.8	1/83 (1.2) 1.7	20/155 (12.9) 11.4	32/153 (20.9) 15.7	58/379 (15.3) 12.1	41/319 (12.9) 10.2	88/487 (18.1) 12.2	168/1,099 (15.3) 10.1
HDL 増加	11/16 (68.8) 19.3	15/21 (71.4) 26.3	8/15 (53.3) 13.7	23/33 (69.7) 13.1	33/43 (76.7) 16.1	58/81 (71.6) 12.1	81/197 (41.1) 20.1	148/304 (48.7) 20.5	307/677 (45.3) 18.4
トリグリセリド増加	9/73 (12.3) 15.8	10/76 (13.2) 17.5	6/84 (7.1) 10.3	22/149 (14.8) 12.6	23/150 (15.3) 11.3	49/369 (13.3) 10.2	2/355 (0.6) 0.5	5/521 (1.0) 0.7	11/1,184 (0.9) 0.7
肝機能検査値異常									
ALT 増加	1/83 (1.2) 1.8	1/84 (1.2) 1.8	2/88 (2.3) 3.4	4/166 (2.4) 2.3	4/167 (2.4) 2.0	9/414 (2.2) 1.9	11/362 (3.0) 2.7	16/537 (3.0) 2.2	40/1,237 (3.2) 2.4
AST 増加	1/83 (1.2) 1.8	0	0	3/166 (1.8) 1.7	3/167 (1.8) 1.5	6/414 (1.4) 1.3	7/362 (1.9) 1.7	14/537 (2.6) 1.9	32/1,237 (2.6) 1.9
総ビリルビン増加	1/83 (1.2) 1.8	0	2/88 (2.3) 3.4	4/166 (2.4) 2.3	4/167 (2.4) 2.0	10/414 (2.4) 2.1	0	7/537 (1.3) 1.0	8/1,237 (0.6) 0.5
ALP 増加	3/83 (3.6) 5.3	2/84 (2.4) 3.5	3/88 (3.4) 5.1	4/166 (2.4) 2.3	4/167 (2.4) 2.0	9/414 (2.2) 1.9	7/362 (1.9) 1.7	2/537 (0.4) 0.3	13/1,237 (1.1) 0.8

上段：例数（%）、下段：観察期間で調整した100人・年当たりの発現例数。なお、観察期間には各事象発現までの期間が含まれ、発現以降の期間は含まれない。

注目すべき有害事象及び臨床検査値異常のうち、結核、静脈血栓塞栓関連事象（VTE）、動脈血栓塞栓関連事象（ATE）、横紋筋融解症/ミオパチー、血清クレアチニン増加、消化管穿孔、間質性肺疾患は、いずれの群においても認められず、日和見感染、ヘモグロビン減少、主要な心血管系イベント（MACE）、その他の心血管系イベント、非黒色腫皮膚癌（NMSC）、リンパ腫、光線過敏症は12歳以上18歳未満の患者では認められなかった。

表 15 本剤投与における注目すべき有害事象及び臨床検査値異常の発現状況（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

対象疾患	12 歳以上 18 歳未満の AA						成人 AA		
併合データ	PC BARI AA Adolescents			Ext BARI AA Adolescents		All BARI AA Adolescents	Ext BARI AA Adult		All BARI AA Adult
投与群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	全本剤例	2 mg 群	4 mg 群	全本剤例
例数	5	4	7	5	4	16	14	23	53
総曝露期間（人・年）	3.4	2.8	4.8	5.5	5.6	19.0	19.0	34.6	84.0
注目すべき有害事象									
感染症	5 (100) 388.6	3 (75.0) 171.2	6 (85.7) 338.2	5 (100) 388.6	3 (75.0) 145.5	11 (68.8) 135.4	7 (50.0) 53.2	12 (52.2) 64.2	28 (52.8) 57.3
重篤な感染症	0	0	1 (14.3) 22.9	0	0	0	0	1 (4.3) 2.9	1 (1.9) 1.2
治験薬の投与中断又は中止に至った感染症	2 (40.0) 78.5	1 (25.0) 38.1	3 (42.9) 92.4	2 (40.0) 50.3	1 (25.0) 22.2	4 (25.0) 26.9	0	3 (13.0) 9.3	5 (9.4) 6.3
ウイルスの再活性化	0	0	0	0	0	0	1 (7.1) 5.4	3 (13.0) 9.7	6 (11.3) 7.8
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.7) 6.1	2 (3.8) 2.4
単純ヘルペス	0	0	1 (14.3) 22.3	0	0	0	1 (7.1) 5.4	2 (8.7) 6.1	5 (9.4) 6.4
皮膚細菌感染症	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3) 2.9	2 (3.8) 2.4
皮膚真菌感染症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0
非黒色腫皮膚癌（NMSC）以外の悪性腫瘍	0	0	0	1 (20.0) 19.4	0	1 (6.3) 5.4	0	0	0
肝機能障害	0	0	0	0	0	0	0	6 (26.1) 19.5	6 (11.3) 7.4
うつ病又は自殺／自殺念慮	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー反応／過敏症	0	0	1 (14.3) 21.7	1 (20.0) 20.4	0	2 (12.5) 11.5	6 (42.9) 42.6	4 (17.4) 13.1	13 (24.5) 19.2
臨床検査値異常									
CPK 増加	0	0	1/7 (14.3) 20.8	0	0	0	0	1/23 (4.3) 2.9	1/53 (1.9) 1.2
血液学的変化									
好中球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1/53 (1.9) 1.2
リンパ球数減少	0	0	0	0	0	0	0	1/23 (4.3) 2.9	1/53 (1.9) 1.2
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂質レベルへの影響									
総コレステロール増加	1/4 (25.0) 29.4	1/3 (33.3) 35.7	0	1/4 (25.0) 18.3	1/3 (33.3) 17.8	4/13 (30.8) 21.1	3/14 (21.4) 15.8	10/22 (45.5) 28.9	18/49 (36.7) 21.4
LDL 増加	0	0	0	0	0	1/14 (7.1) 5.3	1/14 (7.1) 5.3	7/22 (31.8) 20.2	10/51 (19.6) 11.9
HDL 増加	2/2 (100) 58.8	0	1/1 (100) 20.8	2/2 (100) 36.6	0	2/2 (100) 10.5	5/9 (55.6) 26.3	5/9 (55.6) 14.5	15/24 (62.5) 17.9
トリグリセリド増加	1/5 (20.0) 29.4	0	1/6 (16.7) 20.8	1/5 (20.0) 18.3	0	1/13 (7.7) 5.3	0	0	0
肝機能検査値異常									
ALT 増加	0	0	0	0	0	0	0	1/23 (4.3) 2.9	1/53 (1.9) 1.2
AST 増加	0	0	0	0	0	0	0	1/23 (4.3) 2.9	1/53 (1.9) 1.2
総ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	1/23 (4.3) 2.9	1/53 (1.9) 1.2
ALP 増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0

上段：例数（%）、下段：観察期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、観察期間には各事象発現までの期間が含まれ、発現以降の期間は含まれない。

注目すべき有害事象のうち、結核、静脈血栓塞栓関連事象（VTE）、動脈血栓塞栓関連事象（ATE）、横紋筋融解症／ミオパチー、血清クレアチニン増加、消化管穿孔、間質性肺疾患は、いずれの群においても認められず、日和見感染、ヘモグロビン減少、主要な心血管系イベント（MACE）、その他の心血管系イベント、非黒色腫皮膚癌（NMSC）、リンパ腫、光線過敏症は 12 歳以上 18 歳未満の患者では認められなかった。

7.R.3.2 成長及び骨格の発達への影響に対する懸念について

本薬の幼若ラットを用いた毒性試験において、成熟動物では認められなかった骨への影響が認められていたことから（令和3年4月23日付け審査報告書「オルミエント錠2mg他」参照）、I4V-MC-JAIO試験で得られたデータを用いて、本薬の成長及び骨格の発達に対する影響を評価した。

I4V-MC-JAIO試験の青少年コホート（12歳以上18歳未満）の全体集団及び日本人部分集団において、患者ごとに身長・体重の経時推移を標準成長曲線と比較した結果、いずれの集団においても本剤投与期間中の身長及び体重の増加は標準成長曲線と概ね一致しており、成長の遅滞を示唆する所見は認められなかった。その他、成長に関する評価として、実年齢と骨年齢の差、X線検査等を用いた画像診断及び成長に関連する臨床検査値（血清中カルシウム、ALP、IGF-1、IGF-BP-3、テストステロン及びエストラジオール）による評価が行われたが、いずれにおいても本薬投与による成長への影響は認められなかった。I4V-MC-JAIO試験では最長136週間の長期継続投与期が設定されており、身体的な成長のモニタリング、成長と発達に関する臨床検査評価及び画像検査により、引き続き、成長と発達への影響を評価する計画である。

なお、小児AD患者及びpJIA患者を対象とした臨床試験において、成長と発達への懸念は示唆されておらず（令和6年3月26日付け審査報告書「オルミエント錠1mg他」参照）、また、最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER：調査期間20■年■月■日～■月■日）及び国内安全性定期報告（調査期間20■年■月■日～■月■日）から、製造販売後においても、現時点で小児の成長と発達に関して新たな安全性上の懸念は示唆されていない。

以上、7.R.3.1項及び7.R.3.2項に示す成績及び検討から、12歳以上18歳未満かつ体重30kg以上のAA患者における安全性プロファイルは、既承認の成人AA患者における安全性プロファイルと比較して、明らかな違いは認められておらず、新たな安全性上の懸念は示されていないと考える。

機構は、本剤の12歳以上18歳未満かつ体重30kg以上のAA患者における安全性について、以下のように考える。

12歳以上18歳未満かつ体重30kg以上のAA患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認の成人AA患者における安全性プロファイルと比較して、現時点で明らかな安全性上の懸念は示唆されていないことから、成人AA患者に対して実施されている安全対策を12歳以上18歳未満かつ体重30kg以上のAA患者においても実施することが適切である。

また、本薬の成長及び骨格の発達に対する影響について、現時点で得られている臨床試験成績からは、本薬投与による12歳以上18歳未満かつ体重30kg以上のAA患者での成長への懸念は示唆されていないと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の想定される臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

AAの治療に当たっては、患者の年齢（小児／成人）、重症度（脱毛面積）、病期（急性／慢性）に応じて適切な治療法を選択することとされているが、成人AA患者と比較して小児AA患者の治療選択肢は限られている（1項参照）。症状固定期の脱毛部位が広範囲に及ぶ難治のAA患者に対する治療選択

肢として経口 JAK 阻害薬である本剤と経口 JAK3/TEC ファミリーキナーゼ阻害薬であるリトレンチニブが承認されているが、それぞれ対象は成人並びに成人及び 12 歳以上の小児とされている。

頭部の脱毛部位が広範囲 (SALT スコア 50 以上) の 6 歳以上 18 歳未満の AA 患者を対象とした I4V-MC-JAIO 試験の青少年コホート (12 歳以上 18 歳未満) において認められた本剤の有効性 (7.R.2 項参照) 及び安全性 (7.R.3 項参照) を踏まえると、本剤は成人 AA と同様に、脱毛部位が広範囲の 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 30 kg 以上の AA 患者に対する新たな治療選択肢の一つになり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び AA の治療体系 (1 項参照) を踏まえると、本剤は、既承認の経口 JAK3/TEC ファミリーキナーゼ阻害薬と同様に、12 歳以上 18 歳未満かつ体重 30 kg 以上の脱毛面積が広範囲に及ぶ難治の AA 患者に対する新たな治療選択肢の一つになり得ると考える。また、本剤の安全性プロファイル等を踏まえると、12 歳以上 18 歳未満かつ体重 30 kg 以上の AA 患者への本剤投与にあたっては、成人 AA と同様に、AA の診断及び治療に精通した医師が、臨床試験の対象患者等も含めた臨床試験成績を理解した上で、個々の患者において想定されるベネフィットとリスクを慎重に検討し、国内診療ガイドライン等の最新の情報も参考に、本剤の投与の適否を慎重に判断することが重要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討を踏まえ、12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の AA 患者に対する本剤の用法・用量は、申請のとおり、既承認の成人 AA の用法・用量と同様に、通常 4 mg の 1 日 1 回投与とした上で、患者の状態に応じて 2 mg への減量の選択肢を設定すること、並びに中等度の腎機能障害を有する患者及びプロベネシドを併用する患者に対する用法・用量を 2 mg の 1 日 1 回投与と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項及び安全対策について

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、I4V-MC-JAIO 試験成績からは、既承認の成人 AA 患者における安全性プロファイルと比較して、12 歳以上 18 歳未満かつ体重 30 kg 以上の AA 患者に特有の新たな安全性上の懸念は示唆されておらず、また、現時点において 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 30 kg 以上の AA 患者における本剤投与による成長への懸念は示唆されていないことから、本剤についての十分な知識と AA 治療の知識・経験をもつ医師のもとで使用されること、重篤な感染症等の発現時には必要に応じて他科、他施設と連携して対応すること等、既承認の成人 AA と同様の安全対策を講じることで本剤の安全性リスクは管理可能と考える。

なお、小児に対する本剤投与時の成長への影響については、現在継続中の I4V-MC-JAIO 試験の結果を含め、通常の医薬品安全性監視活動として、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適宜情報提供することが重要である。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 30 kg 以上の脱毛面積が広範囲に及ぶ難治の AA 患者に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 30 kg 以上の脱毛面積が広範囲に及ぶ難治の AA 患者における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

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

項目	定義
SALT スコア	頭皮の 4 領域（頭頂部、後頭部、右側頭部、左側頭部）の脱毛割合の視覚的評価（0～100%）に、各領域の割合（頭頂部：40%、後頭部：24%、右側頭部：18%、左側頭部：18%）を乗じて合計したスコア。硬毛のみが評価対象であり、軟毛や細い産毛は評価しない。
SALT スコア 10 以下達成率 SALT スコア 20 以下達成率	SALT スコアが 10 又は 20 以下に減少した患者の割合
ClinRO による 眉毛及び睫毛脱毛評価	ClinRO による眉毛脱毛の評価：ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™ 0=左右の眉毛が完全に生えており、脱毛がない 1=眉毛の生え方に微小な間隙あり、かつ眉毛の分布が均一 2=眉毛の生え方に大きな間隙あり、又は眉毛の分布が不均一 3=眉毛がない ClinRO による睫毛脱毛の評価：ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™ 0=左右の眼瞼に沿って睫毛が完全に生えている 1=眼瞼上で睫毛の生え方に微小な間隙あり、かつ眼瞼上の睫毛の分布が均一 2=眼瞼上で睫毛の生え方に大きな間隙あり、又は眼瞼上の睫毛の分布が不均一 3=睫毛がない
ClinRO 眉毛スコア (0/1) 達成率	ベースラインで ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった患者のうち、ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 となった患者の割合
ClinRO 睫毛スコア (0/1) 達成率	ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった患者のうち、ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 となった患者の割合
The Scalp Hair Assessment PRO™ (PRO による頭髪評価)	患者が頭皮の現在の症状範囲を評価したスコア 0=脱毛なし：私の頭皮の 0%に脱毛がみられ、頭髪が十分に生えている 1=ごく一部：私の頭皮の 1～20%に脱毛がみられる 2=中程度の範囲：私の頭皮の 21～49%に脱毛がみられる 3=広範囲：私の頭皮の 50～94%に脱毛がみられる 4=ほぼ全体又は全体：私の頭皮の 95～100%に脱毛がみられる

項目	定義
PRO 頭髪評価スコア (0/1) 達成率	ベースラインで PRO による頭髪評価スコアが 3 以上であった患者のうち、ベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 となった患者の割合
PRO による眉毛及び睫毛脱毛評価	PRO 指標による眉毛評価™: PRO Measure for Eyebrows™ 0=両方の目の上に眉毛が完全にある 1=少なくともどちらか片方の眉に、毛が生えていない部分又は薄くなっている部分がわずかにある 2=少なくともどちらか片方の眉に、毛が生えていない部分又は薄くなっている部分が大きくある 3=眉毛がまったくない、又はほとんどない PRO 指標による睫毛評価™: PRO Measure for Eyelashes™ 0=それぞれのまぶたに睫毛が完全にある 1=まぶたに沿って、わずかに睫毛がない部分が 1 カ所又は複数ある 2=まぶたに沿って、大きく睫毛が生えていない部分が 1 カ所又は複数ある 3=睫毛がない、又はほとんどない
PRO 眉毛評価スコア (0/1) 達成率	ベースラインで PRO による眉毛スコアが 2 以上であった患者のうち、ベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 となった患者の割合
PRO 睫毛評価スコア (0/1) 達成率	ベースラインで PRO による睫毛スコアが 2 以上であった患者のうち、ベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 となった患者の割合
HADS	14 項目の自己評価スケールであり、患者が前週全体で経験した不安 (7 項目) と抑うつ (7 項目) のレベルを判定する。各項目に対して 4 ポイント (0~3) で評価し、各領域 (不安及び抑うつ) の総スコア範囲は 0~21 であり、総スコアが高いほど不安又は抑うつが大きいことを示す。HADS 不安総スコア又は HADS 抑うつ総スコアが 8 以上のとき、患者は不安又は抑うつを経験していることを示す。

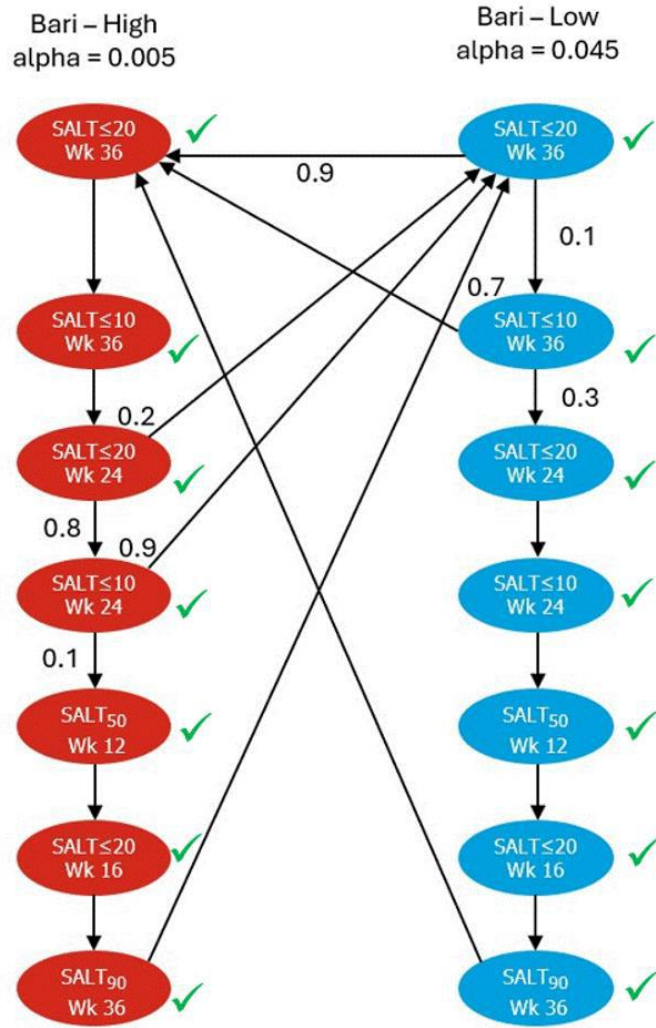
7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
感染症	感染症および寄生虫症 (SOC)
重篤な感染症	感染症および寄生虫症 (SOC) のうち、重篤な有害事象
日和見感染	臨床試験において日和見感染と定義すべき病原体等に関する報告 (Ann Rheum Dis 2015; 74: 2107-16) を参考に定義したリストに基づき、スクリーニングされた後、症例ごとの検討に基づき、日和見感染と判定された事象
活動性結核	申請者が選択した活動性結核に関する 55 の PT からなる事象
ウイルス再活性化	申請者が選択したウイルス再活性化に関する 137 の PT からなる事象
带状疱疹	感染症および寄生虫症 (SOC) のうち、医学的レビューにより、带状疱疹に関連するとされた事象
単純ヘルペス	申請者が選択した単純ヘルペスに関する 35 の PT からなる事象
皮膚細菌感染症	抗生物質による治療を要した皮膚感染症
皮膚真菌感染症	真菌感染 NEC 及び白癬感染 (HLT)
好中球数減少	ベースライン後の血中好中球数 ($\times 10^9/L$) の最高値が CTCAE Grade 3 以上
リンパ球数減少	ベースライン後のリンパ球数 ($\times 10^9/L$) の最高値が CTCAE Grade 3 以上
ヘモグロビン減少	ベースライン後のヘモグロビン (mmol/L) の最高値が CTCAE Grade 3 以上
血小板数増加	血小板数 ($\times 10^9/L$) が 600 以下から 600 超へ変化
貧血	造血障害による赤血球減少症 (SMQ)
総コレステロール増加	成人 AA 患者: ベースライン後の総コレステロール値の最高値が NCEP 基準の High (6.21 mmol/L 以上) 12 歳以上 18 歳未満の AA 患者: ベースライン後の総コレステロール値の最高値が NCEP 基準の High (5.17 mmol/L 以上)
LDL 増加	成人 AA 患者: ベースライン後の LDL コレステロール値の最高値が NCEP 基準の High 又は very High (4.14 mmol/L 以上) 12 歳以上 18 歳未満の AA 患者: ベースライン後の LDL コレステロール値の最高値が NCEP 基準の High (3.36 mmol/L 以上)
HDL 増加	成人 AA 患者: ベースライン後の HDL コレステロール値の最高値が NCEP 基準の High (1.55 mmol/L 以上) 12 歳以上 18 歳未満の AA 患者: ベースライン後の HDL コレステロール値の最高値が NCEP 基準の Acceptable (1.16 mmol/L 超)
トリグリセリド増加	成人 AA 患者: ベースライン後のトリグリセリド値の最高値が NCEP 基準の very High (5.65 mmol/L 以上) 12 歳以上 18 歳未満の AA 患者: ベースライン後のトリグリセリド値の最高値が NCEP 基準の High (1.47 mmol/L 以上)
主要な心血管系イベント (MACE)、その他の心血管系イベント、静脈血栓塞栓関連事象 (VTE)、動脈血栓塞栓関連事象 (ATE)	MACE (心血管系死亡、心筋梗塞、脳卒中)、その他の心血管系イベント (一過性脳虚血発作、不安定狭心症による入院、心不全による入院、重篤な不整脈、突然死からの蘇生、心原性ショック、冠動脈バイパス移植や経皮的冠インターベンション等の冠動脈血行再建)、VTE、ATE、非心血管系死亡のうち医学的レビューにより、MACE、その他の心血管系イベント、VTE 又は ATE のいずれかに該当するとされた事象
CPK 増加	ベースライン後の最高値が CTCAE Grade 3 以上
横紋筋融解症/ミオパチー	横紋筋融解症/ミオパチー (SMQ) に加え、筋骨格系および結合組織障害 (SOC) から選択された事象
非黒色腫皮膚癌 (NMSC)	申請者が選択した非黒色腫皮膚癌に関する 12 の PT からなる事象

項目	定義
非黒色腫皮膚癌 (NMSC) 以外の悪性腫瘍	悪性腫瘍 (SMQ) により特定され、上記の非黒色腫皮膚癌 (NMSC) に含まれない事象
リンパ腫	lymphoma を含む事象のうち、医学的レビューを行い、リンパ腫に関連するとされた事象
肝機能障害	肝臓関連臨床検査、徴候および症状、肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸、非感染性肝炎、肝不全、肝繊維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害及び肝臓に関連する凝固および出血障害 (SMQ)
ALT 増加	ベースライン後の最高値が ULN×3 以上
AST 増加	ベースライン後の最高値が ULN×3 以上
総ビリルビン増加	ベースライン後の最高値が ULN×2 以上
ALP 増加	ベースライン後の最高値が ULN×1.5 以上
血清クレアチニン増加	ベースライン後の最高値が CTCAE Grade 3 以上
消化管穿孔	消化管の穿孔 (SMQ) のうち、社内の medical safety team により消化管穿孔に該当するとされた事象
間質性肺疾患	間質性肺疾患 (PT)
うつ病又は自殺/自殺念慮	うつ病および自殺/自傷 (SMQ)
アレルギー反応/過敏症	アナフィラキシー反応、過敏症及び血管浮腫 (SMQ)
光線過敏症	日光蕁麻疹、ハートナップ病、光線痒疹、若年性春期丘疹、光線性皮膚症、光線過敏性反応、多形日光疹、光線性爪甲剥離症、日光網膜炎、日光皮膚炎、サンバーン、光線角化症、日光黒子、ステイブンス・ジョンソン症候群、電気性結膜炎、網膜光毒性及び光線角膜炎 (PT) に対して医学的レビューを行い、光線過敏性反応に関連するとされた事象

臨床試験における主要評価項目及び副次評価項目の解析に関して、グラフィカルアプローチを用いて検定の多重性が調整された。グラフィカルアプローチの詳細は下図のとおりであった。

<I4V-MC-JAIO 試験>



黒矢印は配分する有意水準を示し、チェックマークはグラフィカルアプローチにおいてエンドポイントが統計学的に有意であったことを示す。Bari-High : 本薬 4 mg 群、Bari-Low : 本薬 2 mg 群、Wk : week

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 4 月 28 日

申請品目

[販 売 名] ①オルミエント錠 1 mg、②同錠 2 mg、③同錠 4 mg、④同内用懸濁液 2 mg/mL
 [一 般 名] バリシチニブ
 [申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
 [申請年月日] ①②③令和 7 年 7 月 31 日、④令和 8 年 3 月 24 日¹⁾

[略語等一覧]
 別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け、用法・用量、製造販売後の検討事項及び安全対策並びに医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、用法・用量及び製造販売後の検討事項及び安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項及び安全対策について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表 16 に示す安全性検討事項を設定した上で、表 17 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、当面は通常の安全性監視活動により安全性情報を収集し、新たな懸念を示唆する情報が得られた場合には製造販売後の調査等の追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断した。

表 16 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・帯状疱疹 ・重篤な感染症(結核、肺炎、ニューモシステイス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む) ・消化管穿孔 ・B型肝炎ウイルスの再活性化 ・間質性肺炎 ・好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少 ・肝機能障害 ・静脈血栓塞栓症 	<ul style="list-style-type: none"> ・横紋筋融解症、ミオパチー ・悪性腫瘍 ・心血管系事象 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 		

(変更なし)

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（円形脱毛症（成人）） ・特定使用成績調査（アトピー性皮膚炎（小児）） ・特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎） 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材の作成と配布（適正使用ガイド）（関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎）、（アトピー性皮膚炎、円形脱毛症）、（SARS-CoV-2 による肺炎） ・患者向け資材の作成と配布（オルミエントを服用されている方へ）（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎） ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供

（下線部：本申請の対象患者で実施予定の活動）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 8 年 6 月 19 日まで）と設定する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

アトピー性皮膚炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）

円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

（申請時より変更なし）

[用法・用量]

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎（成人）〉

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

〈アトピー性皮膚炎（小児）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

通常、2 歳以上の患者には体重に応じバリシチニブとして以下の投与量を 1 日 1 回経口投与する。

・ 30 kg 以上：通常、4 mg とし、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。

・ 30 kg 未満：通常、2 mg とし、患者の状態に応じて 1 mg に減量すること。

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

通常、成人にはレムデシビルとの併用においてバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、総投与期間は 14 日間までとする。

〈円形脱毛症〉

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。

（申請時より変更なし）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AA	Alopecia areata	円形脱毛症
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATE	Arterial thromboembolic event	動脈血栓塞栓関連事象
AUC _{τ,ss}	Area under the plasma drug concentration versus time curve during one dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
C _{avg,ss}	Average plasma drug concentration at steady state	定常状態における平均血漿中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
ClinRO	Clinician-reported outcome	医療者評価アウトカム
CL _{nl} /F	Apparent non-renal clearance	見かけの腎外クリアランス
CL _r /F	Apparent renal clearance	見かけの腎クリアランス
C _{max,ss}	Maximum plasma drug concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of variation	変動係数
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
HADS	Hospital anxiety depression scale	—
HDL	High-density lipoprotein	高比重リポタンパク
HLT	High level terms	高位語
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
IFN	Interferon	インターフェロン
IGF-1	Insulin-like growth factor 1	インスリン様成長因子 1
IGF-BP-3	Insulin-like growth factor binding protein 3	インスリン様成長因子結合タンパク質-3
ITT	Intent-to-treat	—
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポタンパク
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要な心血管系イベント
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCEP	National Cholesterol Education Program	全米コレステロール教育プログラム
NMSC	Non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NRI	Nonresponder imputation	ノンレスポonder補完法
pJIA	Polyarticular juvenile idiopathic arthritis	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム

PT	Preferred terms	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SALT	Severity of Alopecia Tool	—
SMQ	Standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ classes	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
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
ULN	Upper limit of normal	基準範囲上限
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V ₁ /F	Apparent central volume of distribution	見かけの中央コンパートメントの分布容積
V ₂ /F	Apparent peripheral volume of distribution	見かけの末梢コンパートメントの分布容積
VTE	Venous thromboembolic event	静脈血栓塞栓事象
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン	—	円形脱毛症診療ガイドライン2024 公益社団法人日本皮膚科学会 円形脱毛症診療ガイドライン策定委員会編（日皮会誌 2024; 134: 2491-526）
本剤	—	オルミエント錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 4 mg、同内用懸濁液 2 mg/mL
本薬	—	バリシチニブ