

2023 年度 薬物治療塾 D コース前期 第 4.5 回目勉強会要旨

開催日時:2024 年 2 月 25 日(日)、3 月 24 日(日)13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:リットフーロ®カプセル 50mg(リトレシチニブ)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2023 年 10 月改訂(第 3 版))、審査報告書(別紙 審査報告(1)令和 5 年 4 月 20 日、審査報告(2)令和 5 年 5 月 16 日)、申請資料概要

論文名:Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial Lancet 2023; 401: 1518-29

検討理由:

- ・ 他の JAK 阻害剤との違いについて知りたい。またどのような利点があるのかを検討したい
- ・ 市中のクリニックで、若年層に処方されると考えられる。適正使用にあたって、注意すべき事項を確認しておきたい。

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名):リトレシチニブ

製品名(医薬品名): リットフーロ®カプセル 50mg

参照資料: ①添付文書(2023 年 6 月作成(第 1 版)) ②IF(2023 年 10 月改訂(第 3 版)) ③審査報告書(別紙 審査報告(1)令和 5 年 4 月 20 日、審査報告(2)令和 5 年 5 月 16 日)④申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.64	④ 2.7.6 個々の試験のまとめ p.231~ B7981011 試験(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 相試験) Table17-6.
Ae(%)	(6.52)	④ 2.7.6 個々の試験のまとめ p.231~ B7981011 試験 Table17-5. および Table 17-9. CLtot=43.74L CLr=2.854 L/h Ae%=(2.854/43.74)×100=6.52%
CLtot(mL/min)	729	④ 2.7.6 個々の試験のまとめ p.231~ B7981011 試験 Table17-5. CLtot=43.74L=729ml/min
Vss(L)	73.82	④ 2.7.6 個々の試験のまとめ p.231~ B7981011 試験 Table17-5.
fuP	0.86	② p.53 VII. 薬物動態に関する項目 5. 分布 (6) 血漿蛋白結合率 (in vitro) リトレシチニブのヒト血漿蛋白結合率は約 14%であり~ 100% - 14% =86%
B/P	1.6	② p.53 VII. 薬物動態に関する項目 5. 分布 (6) 血漿蛋白結合率 (in vitro) ~ヒト血液/血漿中濃度比は 1.6 であった。

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CLtot と CLR の測定値があった場合、F と Ae/F の測定値があった場合は参考値として()内に算出した数値を記載することとした。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	参考値(6.52)	<30	肝代謝型
Vd'	73.82/1.6 =46.1	20L-50L	中間型
EH'	(43.74-2.854)/1.6/1600=0.016<0.3	<0.3	消失能依存型
ER'	2.854/1.6/1200=0.0015	<0.3	消失能依存型
fuP	100%-14%=86%	>20%	蛋白結合非依存型

* :B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** :各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1)fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2)分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

蛋白結合非依存型につき、fuP の変動の寄与はわずかである。

パラメータ	総・非結合形濃度
	決定因子
Vd	Vd
CLtot	CLintH
CLpo	CLintH/Fa
AUCiv	D/CLintH
AUCpo	Fa・D/CLintH
CBssave(po)	Fa・D/τ /CLintH
t1/2	0.693・Vd/CLintH

#臓器機能障害時

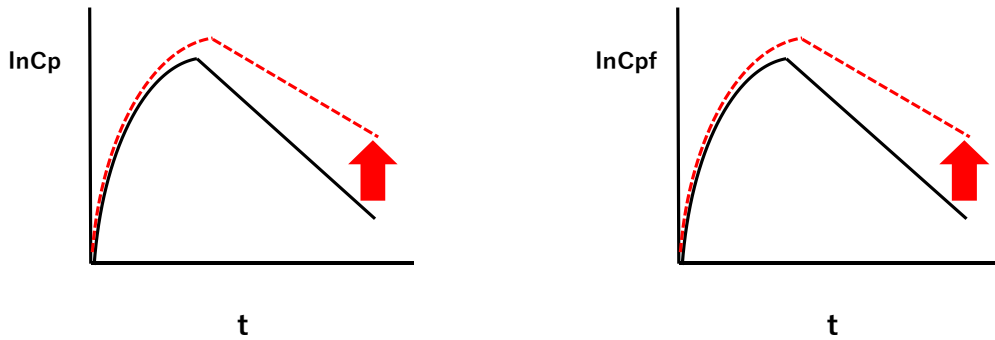
【各パラメータの変動因子による変化】

パラメータ	総・非結合形濃度
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)
	CLintH ↓
Vd	—
CLtot	↓
CLpo	↓
AUCiv	↑
AUCpo	↑
CBssave(po)	↑
t1/2	↑

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

①CLintH の低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 24\text{hrs}$

$kel = CL/V_d$ or $t_{1/2}$ の値を使用して算出

B7981008 試験(日本人、200mg 反復投与) $t_{1/2} = 1.78\text{hrs}$

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n = 13.48$

蓄積係数 $= 1 / [1 - (1/2)^n] = 1.0$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

③ p.31 6.2.1 健康被験者における検討 6.2.1.1 第 I 相試験

表 30 単回又は反復経口投与時のリトシニブの薬物動態パラメータ

被験者 (試験)	用法	用量 (mg)	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC^{a)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	CL/F (L/h)	V_d/F (L)	
外国人 (B7981001)	単回	5	6	0.028 ± 0.009	0.045 ± 0.012	1.20 ± 0.11	0.50 [0.50, 0.50]	116.8 ± 28.3	203.0 ± 47.5	
		20	6	0.134 ± 0.068	0.225 ± 0.089	1.20 ± 0.17	0.50 [0.50, 1.00]	100.0 ± 35.7	167.5 ± 43.0	
		50	6	0.272 ± 0.100	0.415 ± 0.173	1.13 ± 0.17	0.50 [0.50, 1.00]	141.9 ± 69.3	222.3 ± 87.1	
		100	6	0.663 ± 0.156	1.11 ± 0.25	1.48 ± 0.18	0.50 [0.50, 0.62]	94.2 ± 21.7	197.8 ± 35.7	
		200	6	1.10 ± 0.43	2.63 ± 0.95	1.75 ± 0.43	0.75 [0.50, 2.00]	87.0 ± 36.5	206.5 ± 56.2	
		400	12	2.77 ± 0.71	8.18 ± 2.38	2.18 ± 0.34	1.00 [0.50, 2.00]	53.9 ± 19.7	166.8 ± 57.8	
	800	6	5.02 ± 0.57	17.0 ± 2.9	2.48 ± 0.46	1.50 [1.00, 2.02]	48.4 ± 9.2	169.8 ± 25.9		
	1日1回	50	6	0.332 ± 0.103	0.570 ± 0.202	1.30 ± 0.24	0.50 [0.50, 1.00]	98.2 ± 38.5	175.7 ± 49.4	
	200	5	1.47 ± 0.42	4.15 ± 0.92	1.84 ± 0.41	1.00 [0.50, 1.00]	50.1 ± 10.9	131.7 ± 31.9		
	400	15	3.23 ± 0.77	10.2 ± 2.0	$2.16 \pm 0.10^{c)}$	1.00 [0.50, 2.00]	40.6 ± 8.0	$128.1 \pm 24.4^{c)}$		
	1日2回	100	4	0.690 ± 0.209	2.00 ± 0.29	2.11 ± 0.34	0.75 [0.50, 2.00]	50.9 ± 7.5	155.5 ± 43.1	
	200	5	1.96 ± 0.54	5.33 ± 1.36	2.27 ± 0.21	1.00 [0.50, 1.00]	39.3 ± 8.7	127.0 ± 22.8		
	日本人 (B7981008)	単回 ^{b)}	200	4	1.88 ± 0.55	3.86 ± 0.92	1.69 ± 0.17	0.53 [0.50, 1.00]	54.3 ± 14.0	131.0 ± 30.8
	1日1回	200	4	1.89 ± 0.64	5.08 ± 1.10	1.78 ± 0.15	0.50 [0.50, 0.50]	41.0 ± 9.72	104.6 ± 22.2	

平均値 \pm 標準偏差、 t_{max} : 中央値 [範囲]

a) 単回投与 : AUC_{inf} 、反復投与 : $AUC_{0-\infty}$ 、b) 投与 1 日目のデータ、c) 14 例

表 30 より、 $AUC_{tau}/AUC_{inf} = 1.3$

∴ 算出した蓄積率とほぼ同じ

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 $= (4 \sim 5) \times t_{1/2} = (4 \sim 5) \times 1.78 = 7.12 \sim 8.9$

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

② p.31 6.2.1 健康被験者における検討 6.2.1.1 第 I 相試験

反復経口投与時に、1 日 1 回投与では投与 4 日目までに定常状態に達する。

∴ 4 日目までには(算出値からは 2 日目までに)定常状態に到達する。実データと同じ結果。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

② p.32

6.2.2.1 肝機能障害被験者を対象とした試験(CTD 5.3.3.3.1: B7981016 試験[2019 年 7 月~2020 年 3 月])

表 31 リトレスチニブの薬物動態パラメータに対する肝機能の影響

肝機能障害の程度	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	CL/F (L/h)	調整済み幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害/肝機能正常)	
					C _{max}	AUC _{0-24h}
正常	8	0.192±0.048	0.388±0.064	79.1±12.3	—	—
中等度	8	0.216±0.118	0.496±0.239	71.1±27.7	1.04 [0.74, 1.45]	1.19 [0.88, 1.60]

平均値±標準偏差

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測される変化 ↓、↑、⇔
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
CL _{tot} /F	CL _{intH} /Fa		71.1/79.1=0.899		↓⇔
AUC	Fa·D/CL _{intH}		0.496/0.388=1.278 幾何平均値の比 1.19		↑⇔

③実データの変化をもとに特徴づけから予測される変動因子の変化を推測する

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
CL _{intH}	⇔	↓⇔	-

* 各変動因子について、矢印の数で変化率の相対的な大きさを表示する

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

6. 用法及び用量 (記載なし)**9.3.1 重度の肝機能障害 (Child Pugh 分類 C) のある患者**

投与しないこと。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

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

<考察>

添付文書では重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験をしていないことを記載するのみで、用量調節に関する記載はみられないが、実データからの推測では、中等度肝機能患者においては約 10% 程度の肝固有クリアランスの低下、約 20% 程度の AUC の上昇である。治療上の安全性については問題がない程度として用量調節を必要としていないことについては妥当と考える。

ただし、RMP において重要な特定されたリスクとして肝機能障害に関する事項が設定され、また、添付文書の「8 重要な基本的注意」には以下のように記載されることから、肝機能の予測し難い低下により、中等度肝機能障害患者が、服用中の副作用発現により適応外の状態になる可能性があることにも注意が必要と考える。

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

<腎機能低下患者における薬物動態>

② P33

6.2.2.2 腎機能障害被験者を対象とした試験 (CTD 5.3.3.3.2: B7981020 試験 [2019 年 8 月 ~ 2020 年 3 月]、CTD 5.3.3.5.10)

表 32 リトレスチニブの薬物動態パラメータに対する腎機能の影響

腎機能障害の程度	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	CL/F (L/h)	調整済み幾何平均値の比 [90%CI] (腎機能障害/腎機能正常)	
					C _{max}	AUC _{0-24h}
重度	8	0.453±0.085	1.034±0.346	53.0±16.7	1.44 [1.14, 1.83] ^{a)} 1.43 [1.14, 1.80] ^{b)}	1.55 [1.23, 1.96] ^{a)} 1.71 [1.35, 2.17] ^{b)}

平均値±標準偏差

a) B7981016 試験に組み入れられた被験者のうち、健康被験者（正常な腎機能 [eGFR≥90 mL/min] を有する被験者）に本薬 30 mg を反復投与した時の曝露量から線形性が成り立つとして算出された本薬 50 mg 反復投与時の曝露量に基づき算出

b) PPK モデルを用いてシミュレーションにより生成した曝露量より算出

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化 (↓、↑、↔)
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
CL _{tot} /F	CL _{int} H/Fa	—	—	正常値不明	
AUC	Fa·D/CL _{int} H	—	—	幾何平均値の比 1.55 or 1.71	↑

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

16.6.1 腎機能障害患者

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

<考察>

腎機能低下患者における影響については申請審査概要 p32 の下段に以下の文章がある。

「申請者は、正常な腎機能を有する被験者と比較して、重度の腎機能障害を有する被験者では、リトレスチニブ曝露量の増加は認められたものの、顕著な差ではなく、腎機能障害を有する患者に対する本剤の用量調節は不要である旨を説明している。」

重度腎機能低下時には AUC が 71% 増加と推定されており、PK パラメータの特徴から肝固有クリアランスの低下を注意したい。曝露-反応解析 (後述) では、暴露量の増加に伴い有害事象発生率の増加が予測されていることを踏まえると、AUC の 71% 増加は、顕著な差ではないとすることはできない。推定値での比較で限界があるものの、腎機能重度低下時の AUC 増加率は、中程度の肝機能低下時よりも高くなっていることに注目する。腎機能重度低下患者は感染症リスクが高まっていることが考えられることから、当該患者に投与する場合には継続的に感染症等肝機能低下時同様に注意深く経過を観察する必要があると考える。

【薬力学に関する検討】

有効性

② P36 6.4 暴露-反応解析 B7931005 試験/B7981032 試験/B7981032 試験

・最大効果の 50% を示す濃度は 53.6ng/mL であり、AA 患者に本薬 50mg または 30mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の定常状態における C_{avg} (52.0 及び 27.0ng/mL 6.3 項参照) を踏まえると、本薬 50mg 1 日 1 回投与による有効性は、30mg 1 日 1 回投与と比較して高い可能性が示唆された。

・SALT スコアの経時的暴露-反応解析の結果に基づき、SALT スコア 20 以下達成率の推移を推定し、導入投与 (本薬 200mg 1 日 1 回 4 週間) の効果を評価した結果、臨床効果発現時期が、30mg 1 日 1 回投与では 7 週間 (導入あり: 6 週、導入なし: 13 週)、50mg 1 日 1 回投与では 3 週間 (導入あり: 6 週、導入なし: 9 週) 早くなるものの、投与 48 週時では導入

投与の有無にかかわらず SALT スコア 20 以下達成率は同程度となることが示唆された。

安全性

② P36 6.4 暴露-反応解析（中段）健康成人、AA 及び尋常性白斑患者を対象とした臨床試験 9 試験

暴露量の増加に伴い発現率が上昇する傾向が認められた。また、導入投与（本薬 200mg1 日 1 回4週間）の影響を評価するため、プラセボまたは導入投与有無別に本薬 50mg を1に 1 日 1 回投与した時の 100 人あたりの感染症及び発疹の累積発現率をシミュレーションした結果は図 2 のとおりであり、導入投与により投与開始初期に感染症及び発疹の発現リスクが上昇することが示唆された。

表 37 暴露-反応解析から予測される本薬反復経口投与時の感染症及び発疹の 100 人・年あたりの発現率

用量 (1 日 1 回投与)	C _{avg} (ng/mL)	感染症	発疹
30 mg	27.0	11.0 [9.61, 12.7]	18.3 [16.5, 20.4]
50 mg	52.0	13.5 [11.9, 15.4]	24.1 [21.9, 26.6]
100 mg	119	19.8 [17.0, 23.0]	40.0 [36.3, 44.1]
200 mg	257	33.2 [25.9, 42.6]	80.1 [70.3, 91.2]

C_{avg}: 幾何平均値、発現率: 平均値 [95%CI]

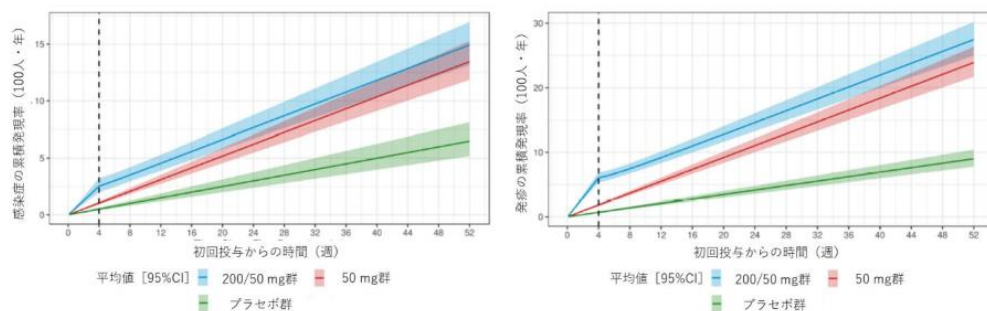


図 2 本薬 50 mg の 1 日 1 回経口投与時において予測される感染症（左図）及び発疹（右図）の累積発現率

<考察>

暴露-反応解析から、暴露量及び投与期間の増加（累積投与量の増加）に伴い、負荷投与の有無とは関係なく、感染症及び発疹の発現リスクが上昇していることに注意。

文献評価シート

薬物名（一般名）: リトレチニブトシル酸塩 Ritlecitinib Tosilate

製品名（医薬品名）: リットフォーロ®カプセル 50mg

論文名: Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial Lancet 2023; 401: 1518-29 PMID: 37062298

(参考)

■ Study Documents (Study Protocol, Statistical Analysis Plan): NCT03732807

■ Safety and Efficacy of Ritlecitinib and Brepocitinib in Alopecia Areata: Results from the Crossover Open-Label Extension of the ALLEGRO Phase 2a Trial JID Innovations (2022);2:100156 PMID: 36277481

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.1519 Introduction の最後のパラグラフ</p> <p>プラセボ対象の2相試験、IIaで円形脱毛症の成人に対する効果と忍容性が良好であったことを前提に、円形脱毛症の成人と青年に対する、48週を超える複数用量の効果と安全性を評価す</p>

るとしている。

Introduction の限界点

- ・円形脱毛症に対する治療選択肢が少なく、JAK 阻害薬ではバリシチニブのみが承認を得ているが、成人のみの承認であることを述べ、治療の選択肢の一つとして、青年(12~17 歳)を含めた効果と安全性の評価を目的としているためは妥当と考える。
- ・成人を対象としたプラセボ対象の II a 試験において有効性が示され、また、忍容性も良好であったことを目的の事前に述べており問題はないと考える。

Method		
<p>2. 試験デザインの記事があるか。割り付け比を含む。</p> <p>対象: 成人(18 歳以上)、青年(12~17 歳: 組入比記載の部分に、全体の約 15% を目標と記している。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>p.1519 Method Study design に多施設共同二重盲検ランダム化比較試験であることの記載あり。</p> <p>p.1520 左 Randomisation and masking に記載あり</p> <p>p.1520 右 マスキングは治験依頼者、患者、責任医師に対して行われたと記載あり。</p>
<p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準(inclusion criteria)や除外基準(exclusion criteria)の記載があるか。</p> <p>除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>p.1519 Methods Patient から始まるパラグラフに記載</p> <p>Appendix p6 参照</p>
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入(治療やプロトコル)についての記載があるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>p.1520 左 Randomisation and masking に組み入れ基準と共に投与方法について記載あり</p> <p>p.1521 Figure1 図表でプロトコルを明記</p> <p>p.1520 右 Procedures に記載</p> <p>Study Protocol に詳細な記載あり(併用薬・禁止薬等)</p>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要(副次的)評価項目(primary endpoint、secondary endpoints)について記載があるか</p> <p>主要アウトカム: 24 週に評価 主要評価項目: SALT スコア 20 以下(頭皮脱毛 20%以下)に基づく奏効より厳格な主要副次的評価項目: SALT スコア 10 以下(頭皮脱毛 10%以下)に基づく奏効 副次アウトカム: 48 週に評価</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>p.1520 右 Outcomes</p> <p>Appendix 17-18 参照</p>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p> <p>。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>p.1519 Patient SALT(Severity of Alopecia Tool: 0[頭皮脱毛なし]~100[頭皮脱毛全般])を使用</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA</p>	<p>p.1520 Procedures 最後に記載あり</p> <p>患者の安全モニタリングと中止に</p>

		関するガイドライン: Appendix (p10)
8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側(片側)検定についての記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.1520 Statistical analysis: α = 0.05 検出力 90%以上 Δ ≥ 24% FDA と EMA の求める基準(多重性も考慮されている)を採用し、プロトコルが合意されている
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。 (参考)ファイザーの HP SALT ≤ 20: 海外ガイドラインでの軽症	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.1520 Outcomes 最後のパラグラフ 承認基準として SALT ≤ 20 が求められていることが書かれている。 200mg + 50mg 投与群が対プラセボで 24%の有意差を設定しているが根拠が本文中に書かれていない。 有効性の評価 Study Protocol p16 参照
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	該当せず
11. ブラインドについての記載があるか(患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.1520 Randomisation and masking マスキングは治験依頼者、患者、責任医師に対して行われたこと、マスキングの方法として、すべての患者が同じように錠剤を服用したことが書かれている。ただし、詳細についての記載は本文にはない。 Study Protocol p.71 参照
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.1521 Statistical analysis に記載あり Statistical Analysis Plan 参照
13. 資金提供者と他の支援者(薬剤の供給者など)の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.1521 に記載あり 記載はあるが、データ収集、解析の全てに関与。

Method の限界点

- ・既存薬の臨床試験に基づきアウトカムの評価を行っているため、本文中に設定の根拠の記載が薄い。
- ・スポンサーが全ての段階で関わっていること。ただし、プロトコルにはプロトコル遵守・逸脱にまで規定があり、問題がない設定となっている。
- ・論文に書ききれない詳細な設定が組み立てられていることから、至る場所で Appendix 参照としているが、論文中に Appendix のリンクはない。治験登録サイトからプロトコルと解析計画のドキュメントに辿りつき、プロトコルの中の Appendix を参照。LANCET の HP、論文 pdf のリンクは治験登録サイトの URL のみ。(←慣れている人には辿りつけるが、軽く読むだけでは厳しい?)
- ・対象患者は円形脱毛症のみ(壮年期は 40%含まれている)、対象患者の診断基準が不明確?

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.1522 Figure 2: Trial profile

<p>15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(脱落者)や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.1522 Figure 2: Trial profile ただし、30mg では脱落が約22%と若干多いが、全体としてはおおよそ許容範囲内</p>
<p>16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>スクリーニング期間: p.1522 Results 2018.12.3~2021.6.24 追跡期間: 試験終了後 28(±7)日 p.1521 Figure1 及び Protocol (6.3. Follow-up Period)参照</p>
<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	<p>該当せず</p>
<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.1523 Table 1: Baseline demographic and disease characteristics</p>
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団(分母となる数)の記載があるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.1523 の Table1に Full Analysis Set n=718 の記載あり P1524 の Table2 欄外に Full analysis set の記載あり ただし、FAS の定義が ITT で記載されている一方で、COVID19 の影響でデータが得られていない被験者を解析に含めていない。</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比(ハザード比)が信頼区間とともに記載されているか。平均値(中央値)を記載する際、標準偏差(レンジ、四分位値)も記載しているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.1524 Table 2: Summary of results</p>
<p>21. 解析で得られるP値が記載されているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.1524 Table 2: Summary of results</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.1526 Table 3: Adverse events in placebo-controlled period 定義と確認方法は、p1520 Outcomes の下から2つ目のパラグラフに記載</p>

Result の限界点

- ・結果の記載方法としては問題ないとする。
- ・組入れ患者に、高齢者が含まれる、白人が多い、女性が多い。群間での偏りはないようだが、疫学的な偏りがあるのではないか。
- ・疾患の発生機序に不明な点が多く、疫学的に女性が多いなどの根拠も確実とは言えず、明確にできないことが多い。
- ・安全性を謳っていたので、48 週で安全性を評価するのは、期間が短いのではないか。
- ・長期の安全性は次の臨床試験に持ち越されている。
- ・FAS の定義が ITT で記載されている一方で、COVID19 の影響でデータが得られていない被験者を解析に含めていないのは適切でない。

<p>Discussion</p>		
<p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.1527 Discussion</p>

		対プラセボ 24%の意味、本当の意味での設定が書かれていない。
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.1527 Discussion 青年に外挿できないことが明確に記載されていない
25. 試験の限界について記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.1527 右下から 10 行目から ・壮年性の脱毛患者が半数を占めていること、重症エピソードの長い患者において予後が悪いという知見から、脱毛がより広範囲だがエピソードの早期、完全に脱毛する前の治療が奏効する可能性があるが、奏効に関連する因子が不明なため去らなる分析が必要としている。 p.1528 左 3 行目最後から ・青少年、全頭脱毛症、普遍的脱毛症などのサブグループにおける仮説検証のための検出力が得られなかった。 p.1528 左下から2つ目のパラグラフ ・円形脱毛症エピソードが 10 年を超える患者を除外していること ・一部のデータが COVID-19 のために欠落していたこと(有効性の結果への影響は最小限としている) ・人種差(白人が多かった 68%)があったこと
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.1528 最後のパラグラフ 一部サブグループにおける有効性を検証するには検出力がなかったことを限界として述べながら、結論は「円形脱毛症患者において」安全性、忍容性が良好であったと曖昧にしている。 p.1528 左下から3つ目のパラグラフ 免疫、遺伝子に関する内容が書かれているが、患者設定でも、副次エンドポイントにも設定されていない。
<p>Discussion の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラセボから 24%の意味、本当の意味での設定が書かれていない。その根拠を明確に述べて、統計解析による差と、相違がないことが述べられているべき。真の意味での有用性が謳われることなく試験が行われ考察されるのはいかがなものか。II a の結果を踏まえてという設定は曖昧ではないか。効果が幾らかでも得られることは意義があることなのだという主張があってもよいのではないか。 ・200mg のローディングが必要とならないことについて明確には述べられていない。 ・安全性、忍容性が良好とは言っているが、短期間の試験で言えるのか。ただし、括弧付けで「up to week 48 visit, and including the follow-up period」と添えられていることで意図するところは読み取れる。 ・目的に対する結果、結論の一貫性を問うなら、「円形脱毛症患者に対する 50mg および 30mg 投与の安全性と忍容性は良好であったが、青少年、全頭脱毛症、普遍的脱毛症などのサブグループでは・・・」と明確な記載が妥当ではないか。直前の限界点に書かず、ディスカッションの中盤に書かれていることで繋がりが薄くなり、曖昧にしているように受け取れる。 		

Y: はい、N: いいえ、NA: Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

薬物名(一般名):リトレチニブトシル酸塩 Ritlecitinib Tosilate

製品名(医薬品名):リットフーロ®カプセル 50mg

参考資料:

審査報告書:令和5年5月17日(別紙 審査報告(1) 令和5年4月20日,審査報告(2)令和5年5月16日)、

添付文書:2023年6月作成(第1版)、医薬品リスク管理計画書:令和5年10月5日

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性 7.R.2 B7981015 試験の審査結果から

申請者 p.48～ 主要評価項目:投与24週時における SALT スコア 20 以下達成率 (試験実施中の試験計画の変更あり)
機構 p.54～ <審査報告書の記載内容については省略> 機構・専門委員から: B7981015 試験の成績等を踏まえた本剤の有効性に関する機構の判断は支持できるものの、 B7981015 試験での主解析における欠測値の取扱いに関し、COVID-19 関連の理由による欠測を 解析から除外したことは、ITT の原則に基づくと適切な対応ではなかった。
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 国際共同後期第Ⅱ相/第Ⅲ相無作為化比較試験:ALLEGRO-2b/3(B7981015試験) (内容省略)
意見 ・B7981015 試験におけるCOVID-19パンデミックの影響等による解析方法の変更が行われていることについて、機構は「p 値の算出方法に関して、得られた成績を踏まえるといずれの方法でも結果の解釈に違いはないものの、最終的に用いる算出方法が明確となるよう、事前に治験実施計画書及び統計解析計画書に記載しておくべきであった。」ことを記載した上で、根拠とともに受け入れられるものと述べ、その解析結果をもとに審査が行われており、内容的に妥当と考える。添付文書にはその旨記載はないが、結果の記載ということで、審査報告書に記載するのみで問題ないと考える。 ・ただし、主要評価項目のみを対象に記述されるものであることから、青少年の組み入れ数が少ないことに関して、読み手側が理解しておく必要がある。

2. 安全性

7.R.3.2 感染症

申請者 p.59～ <審査報告書の記載内容については省略>
機構 p.60～ <審査報告書の記載内容については省略>
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 1. 警告 1.2 感染症 1.2.1 重篤な感染症

1.2.2 結核

8. 重要な基本的注意(8.1～8.6)

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者

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

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

9.1.4 C型肝炎患者

9.1.5 易感染性の状態にある患者

意見

・重篤な感染症発現に関する臨床試験のデータを踏まえ、申請者が注意喚起を行うとともに情報収集を行う予定とのみ述べたことに対して、機構側からは、投与前の結核のスクリーニング検査、ウィルス活性化に関する注意喚起を行うよう求めており、添付文書では、結核のスクリーニングおよびモニタリングから患者への注意喚起のための指導項目までが明確に示されているため十分な記載と考える。

・ただし、申請書p.59では、申請者が重篤な感染症について蓄膿/敗血症、腎盂腎炎は因果関係が否定できなかったと述べていることが書かれていることについて、敗血症については警告の項目でも触れられているものの、腎盂腎炎についての記載は見当たらず、「11.2その他の副作用」の表中に尿路感染症、膀胱炎とのみと記載される。腎盂腎炎では尿路感染症発現時の早期の対応により、発現予防・重篤化回避が可能と言えるが、治療が適切に行われなかった場合、腎機能に影響を及ぼす可能性のある病態であることから、尿路感染と漠然と書かずに、感染症の程度を示すために、添付文書の副作用項目に明記した方が良いのではないかと考える。

RMPでは記載なし。

7.R.3.3 血栓塞栓関連事象

申請者 p.60～

<審査報告書の記載内容については省略>

機構 p.61～

<審査報告書の記載内容については省略>

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.10 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

11.1 重大な副作用 11.1.3 静脈血栓塞栓症(頻度不明)

意見

・申請者と機構の間でのやり取りに問題はないと言える内容であり、RMPにも採用されており、患者向け資料を用いることを述べ、また患者向け資料となる適正使用ガイドには、病態の説明、発現時の自覚症状と対応について明確に示されている。しかしながら、添付文書では項目が記載されるのみのため、周知の副作用といえども、重大な副作用との項目に1～2行程度の簡潔な記載があっても良いのではないかと考える。

7.R.3.4 悪性腫瘍

申請者 p.61～

<審査報告書の記載内容については省略>

機構 p.63～

<審査報告書の記載内容については省略>

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

1. 警告

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 円形脱毛症患者を対象とした臨床試験4試験の併合解析

悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)及び非黒色腫皮膚癌の発現頻度(因果関係を問わない)はそれぞれ0.6%(7/1228例)及び0.2%(3/1228例)であり、100人年あたりの発現率はそれぞれ0.34及び0.15であった。

15.1.2 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象

血管系事象(Major Adverse Cardiovascular Events:MACE)及び悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比(95%信頼区間)はそれぞれ1.33(0.91, 1.94)及び1.48(1.04, 2.09)であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。

意見

・申請者は、発現可能性は明らかではないものの関連性が否定できないとし、機構からは、発現率が低いものの機構が警告にも記載することを求め、添付文書に必要な事項は記載されていると考える。
また、RMPでは「重要な潜在的リスク」として記載されているが、上記理由から妥当と考える。
・適正使用ガイドにも明確に記載がなされており、十分に注意喚起がなされるものとする。

7.R.3.5 心血管関連事象及び不整脈

申請者 p.63～

<審査報告書の記載内容については省略>

機構 p.64～

<審査報告書の記載内容については省略>

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

15.1.2 (略)、主要評価項目である主要な心血管系事象(Major Adverse Cardiovascular Events:MACE)及び悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比(95%信頼区間)はそれぞれ1.33(0.91, 1.94)及び1.48(1.04, 2.09)であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。

意見

・申請者は結果を述べるのみだが、機構からは、関連性不明なもの、公表文献含め情報収集し注意添付文書に必要な事項は記載されていると考える。明らかな因果関係が示されていないことから、RMPでは「重要な潜在的リスク」として記載されているのは妥当と考える。
・適正使用ガイドにも明確に記載がなされており、十分に注意喚起がなされるものとする。

7.R.3.6 血液学的検査パラメータへの影響

申請者 p.64～

<審査報告書の記載内容については省略>

機構 p.65～

<審査報告書の記載内容については省略>

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

2. 禁忌

- 2.5 好中球数が1,000/mm³未満の患者
- 2.6 リンパ球数が500/mm³未満の患者
- 2.7 ヘモグロビン値が8.0g/dL未満の患者
- 2.8 血小板数が100,000/mm³未満の患者

8. 重要な基本的注意

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

9.1.6 好中球減少(好中球数1,000/mm³未満を除く)のある患者好中球減少が更に悪化するおそれがある。

9.1.7 リンパ球減少(リンパ球数500/mm³未満を除く)のある患者リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。

9.1.8 ヘモグロビン値減少(ヘモグロビン値8.0g/dL未満を除く)のある患者ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。

11.1 重大な副作用

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

リンパ球数:本剤投与開始後、500/mm³未満となった場合には、500/mm³以上に回復するまで休薬すること。

血小板数:本剤投与開始後、100,000/mm³未満となった場合には、100,000/mm³以上に回復するまで休薬すること。

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

好中球数:本剤投与開始後、1,000/mm³未満となった場合には、1,000/mm³以上に回復するまで休薬すること。

意見

・申請者が、臨床試験への血球数低値の患者の組入れがないこと、低下がみられることに対して注意喚起することを述べており、機構側もリスクは否定できないことを理由に注意喚起を行なうことを求めている。

添付文書では、禁忌項目に血球数の下限を示し、また、副作用項目では休薬基準も示しており問題ないとする。

7.R.3.7 筋障害関連事象

申請者 p.66～

<審査報告書の記載内容については省略>

機構 p.66～

<審査報告書の記載内容については省略>

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

副作用の報告:CPK上昇

意見

・副作用に記載できるのは報告のあるCPK上昇しかない状況であるが、現在の添付文書では、RMP対象となっている項目について明記することが求められていないため、他の薬剤でも報告があるために注意が必要であることが分かりにくくなっている。しかしながら、事実に基づく記載なので仕方がない。

7.R.3.8 出血関連事象

申請者 p.67～

<審査報告書の記載内容については省略>

機構 p.68～

<審査報告書の記載内容については省略>

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

11.1.5 出血

意見

・添付文書には重大な副作用として起こりうることだけが記載され、RMPでは特定されたリスクとして、適正使用ガイドでも記載されており、注意喚起はできる。
申請者はリスクが低いとする理由を述べて、機構も同意。その上での添付文書記載のため問題ないと言える。
ただし、RMPでは発現率の高い他の副作用と一律の扱いとなるため、誤解を招く恐れがある。発現の場合に生命に危険を及ぼす可能性のある副作用であることから、頻度が低くとも、重大な副作用となるため、RMPに採用され、調査が横行されるということを理解しておかなければ、抗凝固薬のような出血を起こす薬剤と同様のレベルの出血として認識されかねないため、添付文書の情報の少ない記載自体は正しいのだと考える。

7.R.3.9 聴覚関連事象・神経学的事象

申請者 p.68～

< 審査報告書の記載内容については省略 >

機構 p.70～

< 審査報告書の記載内容については省略 >

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

その他の副作用に記載されるのみ

意見

・申請者は低リスクと主張しているが、機構は、聴力にかかる事象が本剤のみで発現していることや重度の事象が発現した場合の影響を考慮し、「潜在リスク」として情報収集するように求めており、RMPとして採用され、適正使用ガイドにも記載がなされているため適切な対応がなされていると言える。
・発現率が低いことや、重篤な副作用は因果関係が否定できることから、低リスクと考えることは妥当とは言え、聴力障害が遷延したり、重篤化することによるQOLの低下を考えると、潜在リスクとして情報収集することは重要と言える。

7.R.3.10 その他の事象

申請者 p.70～

< 審査報告書の記載内容については省略 >

機構 p.71～

< 審査報告書の記載内容については省略 >

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

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

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

意見

・申請者はデータを示すのみだが、機構からは、肝機能に関する注意喚起、消化管穿孔、間質性肺炎、脂質異常症についてのモニタリングを求めており、添付文書では、肝機能および脂質異常症に関する注意事項はあり。ただし、消化管穿孔、間質性肺炎については報告がなく、既存の同種の薬剤における懸念されるリスクを考慮した明らかに潜在的リスクであることから、RMPには記載されるも添付文書への記載はない。
しかしながら、発現した場合の重篤度を考慮すると、添付文書に、報告はないが注意が必要と記載しても良かったのではないかと。

3. その他

7.R.3.11 青少年における安全性

申請者 p.72～

< 審査報告書の記載内容については省略 >

<p>機構 p.73～</p> <p>< 審査報告書の記載内容については省略 ></p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>記載なし</p>
<p>意見</p> <ul style="list-style-type: none"> ・申請者は臨床試験で報告された副作用が成人と変わらないものとして、青少年としての特有の安全性への懸念を否定しているが、機構は、臨床試験に組み入れられた該当年齢の被験者数をもって限定的であるとして、さらなる情報収集を求めている。しかしながら、副作用を対象とするRMPには採用できず、添付文書および適正使用ガイドでは、青少年においても成人同様に副作用が少ないと主張するような内容しか見受けられず、添付文書では12歳未満にエビデンスがないことを記載するのみである。添付文書の臨床試験の概要では青少年の組入比率不明。青少年のエビデンスが限定的であることを添付文書に明記した方が良いのではないか。 ・青少年において聴覚や筋関係に副作用が発現した場合は、成人よりも心身に与える影響が大きいのではないかの意見あり。 ・ざ瘡は、青少年にそもそも出やすいのではないだろうか？このような事象を成人と比較するのは適切なのか疑問。

4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

<p>申請者 p.73～</p> <p>< 審査報告書の記載内容については省略 ></p> <p>12 歳以上の脱毛部位が広範囲の AA 患者に対する新たな治療薬の一つ</p>
<p>機構 p.74～</p> <p>< 審査報告書の記載内容については省略 ></p> <p>本剤の臨床的位置付けについては、製造販売後に得られる情報等も踏まえ、関連学会等において議論されていくことが期待される。</p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p>
<p>意見</p> <ul style="list-style-type: none"> ・申請者は、12歳以上のAA患者での有効性が示され、安全性についても許容可能として、さらに、組入れた患者が発症から10年以内の患者だが、他の薬剤で10年以上経過の患者も効果が得られていることを述べて、発病からの期間を制限する必要がないと主張。 機構は、「新たな治療選択肢」となりうるとしてそれ以上の定義は行わず、使用開始にあたっては慎重に判断することが重要として、市販後に得られる情報等踏まえて、学会の議論に委ねている。 潜在的リスク、臨床試験の組入れとして青少年が限定的であることや、長期に罹患する患者への有効性など、安全性を考慮し、使用に関する情報を収集することが必要であり、現段階として「新たな治療選択肢」のみを受け入れていることは妥当と考える。 ・使用の可能性のある併用薬(例:ステロイド(全身))については、今後の関連学会からの情報に注意する。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目(重篤な感染症(結核, 肺炎, ニューモシスチス肺炎, 敗血症, 日和見感染症を含む)・ 帯状疱疹 ・ 静脈

血栓塞栓症・肝機能障害・B 型肝炎ウイルスの再活性化・好中球減少, リンパ球減少, ヘモグロビン減少, 血小板減少・出血)

評価(企業と PMDA でのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討)

問題なし

2. 重要な潜在的リスク

項目(悪性腫瘍・消化管穿孔・間質性肺炎・横紋筋融解症、ミオパチー・ 心血管系事象・難聴,聴力低下)

評価(企業と PMDA でのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討)

問題なし

3. 重要な不足情報

項目(なし)

評価(企業と PMDA でのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討)

③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

既存薬として JAK 阻害薬との比較においては、併用薬、副作用発現のリスク等について大きな差はないと考えると薬剤費の単純負担での検討となる。

リットフーロカプセル 50mg(リトレシチニブ) ¥5,802.4/錠

50mg /day → 174,072/Month (3割負担:52,221.6/Month)

オルミエント錠 4mg(バリシチニブ) ¥5274.9/錠

(オルミエント錠 2mg(バリシチニブ) ¥2705.9/錠)

(2~)4mg /day → ¥158,247/Month (3割負担:47,474.1/Month)

副作用リスクが同程度であれば、バリシチニブ不耐性の患者への適用が妥当と考えるが、バリシチニブは成人のみ。

その他の円形脱毛症治療薬: 以下参照

日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン 2017 年版

<総合評価>

承認された効能・効果:

円形脱毛症(ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る)

【有効性に関する評価】

評価論文: Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial (国際共同後期第Ⅱ相/第Ⅲ相無作為化比較試験: ALLEGRO-2b/3, B7981015 試験)

・対象患者

円形脱毛症(AA)に起因する頭部の脱毛面積が 50%以上の成人及び 12 歳以上の青少年 AA 患者で、過去 6 ヶ月以内に硬毛の毛髪再生の徴候がなく現在の脱毛症状が発症してから 10 年以内

- ・有効性

投与 24 週時点の SALT (Severity of Alopecia Tool) ≤ 20 達成率

- ・投与期間(試験期間)は 48 週

48 週を超えて投与した場合の有効性・安全性の情報はこれまでのところ存在しない。

- ・12 歳～17 歳の患者の組入れが少なく極めて限定的である。

- ・既存薬との明らかな有効性の差は示されておらず、新たな治療選択肢の一つである。

【安全性に関する評価】

- ・既存薬と同様の注意を要するが、重大な副作用発現の高リスク患者は禁忌対象として述べられているが、皮膚科疾患の専門医では、高リスク患者の併存症の病態に十分に理解なく処方される懸念もあるため、注意が必要である。

- ・12 歳～17 歳の患者の組入が限定的であることに注意し、慎重に投与を行うべき。

- ・副作用のリスクに関しては、RMP として採用され、適正使用ガイドに詳細に注意事項が記載され、副作用発現時の初期症状や対応などが記載されるため、適切な指導が行われていればまずは問題ないとする。

この薬剤に限らず、特定されたリスクと潜在リスクの違いを理解して指導がなされることが必要だが、時として混乱したまま、患者に注意喚起がなされることがあることは要注意。

- ・臨床試験は 48 週であり、この期間を超えて投与した場合の安全性の情報が不足している。

- ・累積投与量の増加に伴い、負荷投与の有無とは関係なく、感染症及び発疹の発現リスクが上昇していることに注意。

- ・一方、本剤は長期投与が想定される薬剤であり、長期間にわたり JAK3 及び TEC ファミリーキナーゼを不可逆的に阻害することによる影響は明らかではない。とりわけ 12 歳～17 歳の患者の組入が限定的であることから、患者および保護者への十分な説明と合意形成が必要である。

- ・肝機能重度低下時には投与を避ける。

- ・重度腎機能低下時には曝露量が高まる可能性がある。該当患者に投与する際には注意深く経過観察を行う。

【用法・用量について】

- ・用量調節なし