

市販直後調査

2023年9月～2024年3月

2023年10月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号

873999

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

JAK3/TEC ファミリーキナーゼ阻害剤
リトレシチニブトシル酸塩カプセル

リットフーロ[®]カプセル50mg

Litfulo[®] capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1カプセル中 リトレシチニブとして50mg （リトレシチニブトシル酸塩80.128mg）
一般名	和名：リトレシチニブトシル酸塩 洋名：Ritlecitinib Tosilate (JAN)、ritlecitinib (r-INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023年6月26日 薬価基準収載年月日：2023年8月30日 販売開始年月日：2023年9月27日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp/

本IFは2023年6月作成の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	14
VI. 薬効薬理に関する項目	39
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	39
2. 薬理作用	39
VII. 薬物動態に関する項目	47
1. 血中濃度の推移	47
2. 薬物速度論的パラメータ	50
3. 母集団（ポピュレーション）解析	51
4. 吸収	52
5. 分布	52

6. 代謝	54
7. 排泄	55
8. トランスポーターに関する情報	55
9. 透析等による除去率	55
10. 特定の背景を有する患者	56
11. その他	56
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	57
1. 警告内容とその理由	57
2. 禁忌内容とその理由	59
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	60
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	60
5. 重要な基本的注意とその理由	61
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	63
7. 相互作用	66
8. 副作用	68
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	74
10. 過量投与	74
11. 適用上の注意	74
12. その他の注意	74
IX. 非臨床試験に関する項目	76
1. 薬理試験	76
2. 毒性試験	77
X. 管理的事項に関する項目	81
1. 規制区分	81
2. 有効期間	81
3. 包装状態での貯法	81
4. 取扱い上の注意	81
5. 患者向け資材	81
6. 同一成分・同効薬	81
7. 国際誕生年月日	81
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	81
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	82
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	82
11. 再審査期間	82
12. 投薬期間制限に関する情報	82
13. 各種コード	82
14. 保険給付上の注意	82
XI. 文献	83
1. 引用文献	83
2. その他の参考文献	85
XII. 参考資料	86
1. 主な外国での発売状況	86
2. 海外における臨床支援情報	89
XIII. 備考	92
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	92
2. その他の関連資料	92

[略語一覧]

略語	英語	日本語
AA	alopecia areata	円形脱毛症
AAPPO	Alopecia Areata Patient Priority Outcomes	—
AIA	adjuvant-induced arthritis	アジュバント誘発関節炎
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT	alopecia totalis	全頭型脱毛症
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 ₇₂ AUC _{0-72hr}	area under the plasma concentration-time curve from zero to 72hr	0 時間から 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the plasma concentration-time curve from zero to time of last measurable concentration	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 _{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
BCR	B cell receptor	B 細胞受容体
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BID	twice a day	1 日 2 回
BLK	B lymphocyte kinase	—
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
BSEP	bile salt export pump	—
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
C _b /C _p	blood to plasma concentration ratio	血液/血漿中濃度比
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CD	Crohn's disease	クローン病
cd127	interleukin 7 gene	—
CD45RB ^{high}	adoptive transfer of CD4 ⁺ CD45RB ^{high} CD25 T cells from healthy to wild type mice	—
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatinine kinase	クレアチンキナーゼ
CL	clearance	クリアランス
cldn10	claudin 10 gene	—
C _{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
COE	cross-over open-label extension	クロスオーバー非盲検継続投与
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CQTc 解析	concentration-QTc analysis	血漿中濃度-QTc 解析
CSR	clinical study report	総括報告書
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CV	coefficient of variation	変動係数
DSS	dextran sulfate sodium	デキストラン硫酸ナトリウム
EAE	experimental autoimmune encephalomyelitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
EBA	eyebrow assessment	眉毛評価
EC _{av50}	50% effective average concentration	50%有効平均濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体

略語	英語	日本語
ELA	eyelash assessment	睫毛評価
EPO	erythropoietin	エリスロポエチン
F	oral bioavailability	経口バイオアベイラビリティ
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FGR	Src family of nonreceptor tyrosine kinases	—
fizz1	murine gene expressed in intestinal crypt epithelium and white adipose tissue	—
FLT	FMS-like tyrosine kinase	—
foxp3	forkhead box P3 gene	—
GST	glutathione-S-transferase	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	—
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IFN	interferon	インターフェロン
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
IL	interleukin	インターロイキン
il1b	interleukin 1 beta gene	—
il2	interleukin 2 gene	—
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
KDR	kinase insert domain receptor	—
K _i	inhibition constant	見かけの阻害定数
k _{inact}	inactivation rate constant	不活性化速度定数
klrk1	killer cell lectin-like receptor subfamily K, member 1 gene	—
K _m	Michaelis Menton constant	ミカエリス・メンテン定数
LLN	lower limit of normal	基準値下限
LPS	lipopolysaccharide	リポ多糖
LSM	least squares means	最小二乗平均値
ltf	lactoferrin gene	—
MAPEG1	membrane-associated proteins in eicosanoid and glutathione metabolism	—
MATE	multidrug and toxin extrusion transporter	—
MDN	modified de novo	AGA を併発しない新規の患者
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MI	multiple imputation	多重補完法
MMRM	mixed-effect models repeated measures	—
MPL	thrombopoietin receptor	トロンボポエチン受容体
MR	modified release	放出調節
nbUVB	narrow band ultraviolet B	ナローバンド紫外線 B
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NKG2D	natural killer group 2D	ナチュラルキラーグループ 2D
NMSC	non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
OAT	organic anion transporter	—
OATP	organic anion transporting polypeptide	—
OC	observed case	観察された症例
OCT	organic cation transporter	—
P450	cytochrome P450	シトクロム P450

略語	英語	日本語
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PBO	placebo	プラセボ
PGI-C	Patient Global Impression of Change	－
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PHQ-8	Patient Health Questionnaire-8 items	－
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMAR	population modeling analysis report	母集団モデル解析報告書
prf1	perforin 1 gene	－
prkdc	Protein Kinase, DNA-Activated, Catalytic Subunit	－
P-Sat	Patient Satisfaction with Hair Growth	－
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
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SALT	severity of alopecia tool	脱毛症重症度ツール
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	新型コロナウイルス
SBE	single blind extension	単盲検継続投与
scid	severe combined immunodeficiency	重症複合免疫不全
SD	standard deviation	標準偏差
SDLN	skin draining lymph node	皮膚所属リンパ節
SE	standard error	標準誤差
SLK	ste20-like kinase	－
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
SULT	sulfotransferase	スルホトランスフェラーゼ
TCR	T cell receptor	T細胞受容体
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
THP-1	human leukemia monocytic cell line	ヒト単球性白血病細胞株
TNBS	2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid	2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸
TNF α	tumor necrosis factor-alpha	腫瘍壊死因子 α
TPO	thrombopoietin	トロンボポエチン
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
UGT	uridine 5' diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン 5' ニリン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
V_{ss}	Steady state volume of distribution	定常状態時の分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution, estimated from terminal phase, for extravascular dosing	終末相の見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

円形脱毛症 (Alopecia Areata : AA) は自己反応性 T 細胞による自己免疫疾患であり¹⁾、²⁾、再発を伴い慢性化する可能性がある²⁾。

AA の複雑な病態生理はまだ完全には解明されていないが、AA の発症には CD8 陽性 T 細胞、NK 細胞及びマスト細胞が関与していると考えられている³⁾。

リトレシチニブは、ATP との結合を阻害することによりヤヌスキナーゼ (JAK) 3 及び 5 種類の tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma (TEC) ファミリーキナーゼ (BMX、BTK、ITK、TEC 及び TXK) を不可逆的に阻害する。In vitro での酵素阻害試験においてリトレシチニブの JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 に対する IC₅₀ 値はそれぞれ、9,710 超、10,000 超、33.1 及び 10,000nmol/L 超であり、細胞内における JAK アイソフォームが介在するシグナル伝達において、リトレシチニブは JAK3 を介したシグナル伝達を阻害した⁴⁾。リトレシチニブは TEC ファミリーキナーゼに依存する CD8 陽性 T 細胞及び NK 細胞の細胞溶解能を阻害した (in vitro)⁴⁾。リトレシチニブは炎症性疾患モデルであるラットのアジュバント誘発関節炎モデル、マウスの化学物質誘発性及び T 細胞移入大腸炎モデル並びに実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルにおいて、炎症を抑制した (in vivo)⁵⁾。

リトレシチニブは、AA 患者を対象とした 3 試験 (B7981015 試験、B7981032 試験及び B7931005 試験) より有効性と安全性を評価し、これらの 3 試験に 2 試験 (AA 患者を対象とした B7981037 試験及び尋常性白斑患者を対象とした B7981019 試験) のデータを加えて安全性を評価し、臨床的有用性が認められたため、「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)」を効能又は効果として製造販売承認申請を行い、2023 年 6 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 効能又は効果は、円形脱毛症患者 (ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る) である。
(「V-1. 効能又は効果」の項参照)

(2) ATP との結合を阻害することにより JAK3 及び 5 種類の TEC ファミリーキナーゼ (BMX、BTK、ITK、TEC 及び TXK) を不可逆的に阻害する。

(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(3) 通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレシチニブとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。
(「V-3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

(4) 12 歳以上で脱毛面積が 50%以上の AA 患者を対象とした国際共同後期第 II 相/第 III 相試験 : ALLEGRO-2b/3 (B7981015 試験) において、第 24 週時の SALT ≤ 20 を達成した患者の割合 (主要評価項目) は、リトレシチニブ 50mg 群において、プラセボ群と比較して優越性が検証された (p < 0.000001^{*}、Farrington and Manning 法)。

※有意水準を両側 0.00125 で検定し、ゲートキーピング法を用いて多重性を調整した。

(「V-5. (4) 有効性検証試験」の項参照)

(5) 重大な副作用として、感染症 [帯状疱疹 (0.9%)、口腔ヘルペス (0.8%)、単純ヘルペス (0.5%)、COVID-19 (0.2%)、敗血症 (0.1%) 等]、リンパ球減少 (1.6%)、血小板減少 (0.3%)、ヘモグロビン減少 (0.2%)、好中球減少 (0.2%)、静脈血栓塞栓症 (頻度不明)、ALT (0.9%)、AST (0.5%) の上昇等を伴う肝機能障害 (頻度不明)、鼻出血 (0.5%)、尿中血陽性 (0.1%)、挫傷 (0.1%) 等の出血 (頻度不明) 等があらわれることがある。

主な副作用 (1%以上に発現) は、悪心、下痢、腹痛、疲労、気道感染、咽頭炎、毛包炎、尿路感染、頭痛、ざ瘡、蕁麻疹であった。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(I-6. RMP の概要) の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料 (適正使用ガイド) ・患者向け資料 (リットフォーロを服用される患者さんとご家族の方へ) (「X III-2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	薬価基準の一部改正に伴う留意事項について (令和5年8月29日 保医発0829第6号) (「X-14. 保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

提出年月：令和5年6月

1.1. 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"> ・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） ・带状疱疹 ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動		通常 of リスク最小化活動
追加 of 医薬品安全性監視活動		追加 of リスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 		<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（リットフーロを服用される患者さんご家族の方へ）の作成と提供
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		
なし		

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リットフルカプセル 50mg

(2) 洋名

LITFULO Capsules 50mg

(3) 名称の由来

日常生活 (life) をフルに楽しむ (full) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

リトレシチニブトシル酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Ritlecitinib Tosilate (JAN)

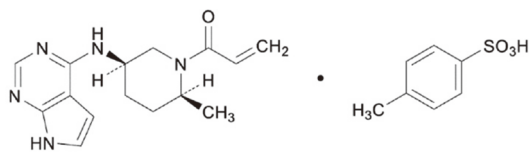
ritlecitinib (r-INN)

(3) ステム (stem)

-tinib : Tyrosine kinase inhibitors

-citinib : Janus kinase inhibitors

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₅H₁₉N₅O • C₇H₈O₃S

分子量 : 457.55

5. 化学名（命名法）又は本質

1-[(2*S*, 5*R*)-2-Methyl-5-[(7*H*-pyrrolo[2, 3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl]prop-2-en-1-one mono(4-methylbenzenesulfonate)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

研究所コード番号：PF-06651600-15

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡紅色の固体である。

(2) 溶解性

メタノールに溶けやすく、*N,N*-ジメチルアセトアミドにやや溶けやすく、水及びエタノール(99.5)にやや溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：199℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.85

(6) 分配係数

分配係数 (logD) : 1.55 (pH7.4、n-オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -10.2° (メタノール溶液、10mg/mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	二重LDPE袋、 HDPEドラム	30ヵ月 (継続中)	規格内
加速試験	40℃、75%RH		6ヵ月	規格内
苛酷試験(光)	白色蛍光灯及び 近紫外蛍光ランプ	シャーレ	総照度：120万lx・hr、 総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m ²	規格内

測定項目：性状（外観）、類縁物質、原薬重合体、水分、結晶形、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

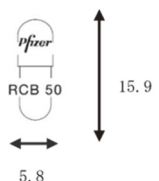
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形 (mm)	色調等
リットフーロカプセル 50mg		キャップ：淡青色 ボディ：淡黄色 3号硬カプセル 内容物：白色～淡紅色の粉末

(3) 識別コード

RCB 50

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	リットフーロカプセル 50mg
有効成分	1カプセル中リトレンチニブとして 50mg (リトレンチニブトシル酸塩 80.128mg)
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスポビドン、グリセリン脂肪酸エステル (カプセル本体) ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、青色一号

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

分解生成物及び工程由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	両面アルミホイル ブリスター包装	24 ヶ月（継続中）	規格内
	30℃、75%RH			
加速試験	40℃、75%RH		6 ヶ月	規格内
苛酷試験（光）	白色蛍光灯及び 近紫外蛍光ランプ	無包装 ^{a)}	総照度：120 万 lx・hr、 総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m ²	規格内

測定項目：性状（外観）、純度試験（分解生成物）、溶出性、含量

a) 対照：アルミ箔遮光

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

試験法：日局一般試験法溶出試験（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

14 カプセル [7 カプセル (PTP) ×2]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリアミド／アルミニウム箔／ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

<解説>

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歳以上の青少年のAA患者（AT及びAUを含む）を対象とした後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（B7981015試験）でリトレンチニブの臨床的有効性が示され、主要評価項目である第24週時のSALTスコア \leq 20を達成した患者の割合（SALT \leq 20達成割合）において、リトレンチニブは導入量を含む200/50mg QD、50mg QD、導入量を含む200/30mg QD及び30mg QDの4つの用法及び用量で、事前に規定した有意水準（ $\alpha=0.00125$ ）で、プラセボと比較して統計的に有意な改善を示した。また、リトレンチニブの臨床的有効性は、前期第Ⅱ相試験（B7931005試験）及び全曝露コホート [B7981015試験及び長期投与試験（B7981032試験）の併合] のデータからも裏付けられた。

B7981015試験及びB7981032試験には日本人の患者も含まれていた。

リトレンチニブの薬理作用に基づく安全性評価結果、非臨床安全性データ、並びに第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析結果より、AA患者（AT及びAUを含む）を対象としたリトレンチニブの安全性プロファイルは良好であることが裏付けられた。

上記の試験及び審査の結果を踏まえ、効能又は効果を「円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）」に設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤投与開始時に、頭部全体の概ね50%以上に脱毛が認められ、過去6ヵ月程度毛髪に自然再生が認められない患者に投与すること。

5.2 円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。

<解説>

5.1 後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（B7981015試験）における対象患者を踏まえて投与対象患者を選択することが適正使用の観点で重要であることから設定した。

5.2 円形脱毛症以外の脱毛症に対して有効性及び安全性は検討されておらず、円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はないことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児には、リトシチニブとして50mgを1日1回経口投与する。

<解説>

「V-3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

B7981015 試験（検証試験）で検討した4つの用法及び用量（200/50mg QD、200/30mg QD、50mg QD及び30mg QD）は、有効性の主要評価項目でプラセボと比較して統計的に有意な差が認められ、これらの用法及び用量のベネフィット・リスクプロファイルは、全頭型脱毛症（AT）／汎発型脱毛症（AU）の患者を含む成人及び青少年の円形脱毛症（AA）患者のいずれにおいても良好であると判断したが、以下の結果より50mg QD投与が適切と判断し、「通常、成人及び12歳以上の小児には、リトシチニブとして50mgを1日1回経口投与する」と設定した。

- ・50mg QD投与に関するベネフィット・リスクプロファイルは、200/50mg QD投与より良好である。導入量200mg（最初の4週間）は第24週時を含む早期の時点でSALT \leq 20達成割合が高かったが、導入投与の有無に関わらず、第48週時の有効性は同様であった。同時に、200/50mg QD投与では特定の有害事象（耳鳴、悪心、毛包炎、上気道感染、尿路感染及び浮動性めまい）の発現割合が高く、50mg QD群と比較してリンパ球絶対数及びリンパ球サブセット（中央値）は大きく減少した。
- ・30mg QD投与は有効性を示す最小用量であるが、50mg QD投与の有効性は、第48週まで200/30mg QD投与及び30mg QD投与より一貫して高く、50mg QD投与と30mg QD投与において1年間の安全性プロファイルに大きな違いはなかった。
- ・患者選好試験の結果から、30mg QD投与を上回る50mg QD投与の有効性の増分のベネフィットを得るために、成人患者は、重要なリスク（重篤な感染症、悪性腫瘍、血栓症）のそれぞれの増加、さらに50mg QD投与と30mg QD投与間のリスク値の差を超える3つすべてのリスクを組み合わせたリスクの増加を受け入れる意思があることが示された。本リスクに対する許容の程度から、AAに対するリトシチニブの臨床開発プログラムで認められた50mg QD投与及び30mg QD投与間で認められた有効性の差は、臨床的に意味のある違いであることが裏付けられた。
- ・リトシチニブは青少年に対し、忍容性は良好であった。一般的に、青少年での重篤な有害事象、重度の有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、成人（18歳以上）より低くなる傾向がある。青少年患者でざ瘡の発現頻度が成人より高かったが、一般的にざ瘡は成人より青少年によくみられることを考慮すると予想し得る範囲内であり、それを除けば、青少年に特有のリスクとなる有害事象は認められなかった。
- ・AT/AU患者のリトシチニブ投与によるSALT \leq 20達成割合は、非AT/AU患者より低かった。しかしながら、治療困難な本部分集団で95%信頼区間（confidence interval: CI）は0を含まず、リトシチニブはAT/AU患者に対しても臨床的に有効であった。AT/AU患者と非AT/AU患者の間の有効性の差は、経時的曝露－反応解析から、両集団のベースライン時のSALTスコアの差が主要な原因であると考えられた（経時的なSALTスコアのベースラインからの変化量は、AT/AU部分集団及び非AT/AU部分集団で同様であり、AT/AU患者のベースライン時のSALTスコアが大きかったため、SALT \leq 20を達成した患者は少なかった）。

また、日本人部分集団では、全体集団と同様の傾向が認められた。さらに、リトレスチニブ 50mg の安全性プロファイルは良好であり、日本人集団は全体集団とおおむね同様、かつ、日本人集団に特有の新たな安全性上の懸念は特定されなかった。日本人集団に対して全体集団と同様の推奨用法及び用量を選択することは妥当と考えた。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と免疫調整生物製剤、他の経口 JAK 阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。
- 7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から 48 週までには得られる。48 週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

<解説>

- 7.1 他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。

本剤の臨床試験では、ステロイド等の外用、ステロイド局所注射、局所免疫療法、全身ステロイド、JAK 阻害剤等との併用は禁止されており、本剤との併用に関する成績は得られていないが、本剤と免疫調整作用を有する生物製剤、他の JAK 阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用については、感染症のリスクが増加することが予想されることから、設定した。

- 7.2 臨床試験から得られた結果を踏まえ、他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。

AA 患者対象の臨床試験 2 試験 (B7981015 試験及び B7981032 試験) の併合データによる追加解析から得られた結果を踏まえ、本剤の投与開始から 48 週までに治療反応が得られない場合は、本剤を除く治療選択肢から治療計画を再考し、個々の患者に適した治療方法を開始することが重要と考えられる。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

日本における臨床データパッケージ

	国内臨床試験	外国臨床試験
第 I 相試験	B7981008 試験 (反復投与試験) 日本人健康成人における臨床薬理試験 (海外で実施)	B7981001 試験 (単回及び反復漸増投与試験) 外国人健康成人における臨床薬理試験
		第 I 相臨床薬理試験 (19 試験)
第 II 相試験		B7931005 試験 18 歳以上の成人 AA 患者 (頭部の脱毛面積が 50% 以上) を対象にリトレンチニブ及び brepocitinib の安全性及び有効性をプラセボと比較
		AA 及び AA 以外の疾患を対象とした第 II 相試験 (6 試験)
第 II 相 / 第 III 相試験	B7981015 試験 (用量設定試験) 12 歳以上の青少年及び成人 AA 患者 (頭部の脱毛面積が 50% 以上) を対象にリトレンチニブの有効性及び安全性をプラセボと比較	
第 III 相試験	B7981032 試験 (長期投与試験) B7931005 試験及び B7981015 試験を完了した AA 患者又は新規の 12 歳以上の青少年及び成人 AA 患者 (頭部の脱毛面積が 25% 以上 ^{a)}) を対象にリトレンチニブの安全性及び有効性を評価	

AA : 円形脱毛症、brepocitinib (本邦未承認薬) : TYK2/JAK1 阻害薬

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

太枠: 評価資料、点線枠: 参考資料

評価資料

開発相 試験番号 国内/海外	試験の目的	試験デザイン	対象疾患 投与症例数 (日本人症例数)	用法及び用量
第 I 相 B7981001 海外	安全性、忍 容性、薬物 動態、薬力 学	無作為化、二重盲 検、第三者非盲検、 プラセボ対照、単 回及び反復投与、 用量漸増、並行群 間比較試験	健康成人 115 例	<u>投与期 1 (用量漸増単回投与)</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ コホート 1 : 5mg ・ コホート 2 : 20mg ・ コホート 3 : 50mg ・ コホート 4 : 100mg ・ コホート 5 : 200mg ・ コホート 6 : 400mg ・ コホート 7 : 800mg ・ プラセボ <u>投与期 2 (用量漸増 14 日間反復投与)</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ コホート 3 : 50mg QD ・ コホート 4 : 100mg BID ・ コホート 5 : 200mg QD ・ コホート 6/6a/6b : 400mg QD ・ コホート 7 : 200mg BID ・ プラセボ
第 I 相 B7981008 国内	安全性、忍 容性、薬物 動態	無作為化、二重盲 検、第三者非盲検、 プラセボ対照試験	日本人健康成人 (6 例)	<ul style="list-style-type: none"> ・ リトレシチニブ 200mg QD (10 日 間) ・ プラセボ QD (10 日間)
前期第 II 相 ALLEGRO-2a B7931005 海外	有効性、安 全性	無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 並行群間比較、多 施設共同試験	AA 患者(頭部の脱毛 面積が 50%以上) 142 例	<u>二重盲検投与期 [24 週間 (4 週間 の導入期間を含む)]</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ リトレシチニブ 200/50mg QD ・ brepocitinib 60/30mg QD ・ プラセボ <u>単盲検継続投与 [最長 48 週間 (4 週間の導入期間を含む)]</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ リトレシチニブ 200/50mg QD ・ brepocitinib 60/30mg QD <u>クロスオーバー継続投与期 [24 週 間 (4 週間の導入期間を含む)]</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ リトレシチニブ 200/50mg QD ・ brepocitinib 60/30mg QD
後期第 II 相/ 第 III 相 ALLEGRO-2b/3 B7981015 国際共同	有効性、安 全性	無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 並行群間比較、用 量設定、多施設共 同試験	AA 患者(頭部の脱毛 面積が 50%以上) 718 例 (日本人 47 例)	<u>プラセボ対照期 [24 週間 (4 週間 の導入期間を含む)]</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与群 A : 200/50mg QD ・ 投与群 B : 200/30mg QD ・ 投与群 C : 50mg QD ・ 投与群 D : 30mg QD ・ 投与群 E : 10mg QD ・ 投与群 F : プラセボ ・ 投与群 G : プラセボ <u>継続投与期 (24 週間)</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与群 A、C 及び G : 50mg QD ・ 投与群 B 及び D : 30mg QD ・ 投与群 E : 10mg QD ・ 投与群 F : 200/50mg QD

開発相 試験番号 国内/海外	試験の目的	試験デザイン	対象疾患 投与症例数 (日本人症例数)	用法及び用量
第Ⅲ相 ALLEGRO-LT B7981032 ^{a)} 国際共同	安全性、有効性	非盲検、多施設共同、長期投与試験	B7931005 試験及び B7981015 試験を完了した AA 患者又は新規の AA 患者(頭部の脱毛面積が 25%以上 ^{b)}) 1052 例：移行 603 例+新規 449 例 (日本人 76 例：移行 45 例+新規 31 例)	B7931005 試験及び B7981015 試験から移行した患者 ・ 50mg QD 新規の患者 ・ 200/50mg QD 投与期間 1：3 年間 投与期間 2：最長 2 年間あるいは市販薬が入手できるまで、又は治験依頼者がその国での治験を中止するまで (いずれか短い期間) ^{c)}

AA：円形脱毛症、breprocitinib (本邦未承認薬)：TYK2/JAK1 阻害薬、QD：1 日 1 回、BID：1 日 2 回

a) 実施中 (データカットオフ日：2022 年 2 月 28 日)

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

c) 治験実施計画書改訂第 6 版による治験期間変更

参考資料

1) 第 I 相試験 (臨床薬理試験)

試験番号	試験内容	投与症例数	用法及び用量
B7981011	吸収、分布、代謝、排泄及び絶対的バイオアベイラビリティ	6 例	¹⁴ C 標識及び非標識リトレンチニブ 200mg (経口投与：単回) ¹⁴ C 標識リトレンチニブ 60 μg (静脈内投与：単回)
B7981016	反復投与時の薬物動態に対して中等度の肝機能障害が及ぼす影響	18 例	30mg QD (10 日間)
B7981020	反復投与時の薬物動態に対して重度の腎機能障害が及ぼす影響	8 例	50mg QD (10 日間)
B7921028	健康成人におけるリトレンチニブと PF-06650833 の定常状態での薬物相互作用	15 例	100mg QD (12 日間)
B7981036	中国人健康成人における単回及び反復経口投与時の薬物動態及び安全性の評価	9 例	200mg QD (10 日間)
B7981045	健康成人における単回投与時の JAK3 及び TEC ファミリーキナーゼに対する標的占有率及び機能的阻害の評価	16 例	50mg、200mg (単回)
B7981003	相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響	14 例	50mg (単回)
B7981022	相対的バイオアベイラビリティ	12 例	100mg (単回)
B7981029	生物学的同等性及び食事の影響	160 例	100mg (単回)
B7981030	小児用カプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ	12 例	30mg (単回)
B7981023	イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤かつ P-gp 阻害剤) の影響	12 例	30mg (単回)
B7981026	リファンピシン (強い CYP 誘導剤) の影響	12 例	50mg (単回)
B7981017	ミダゾラム (CYP3A 基質) 及びエファピレンツ (CYP2B6 基質) に対する影響	12 例	200mg QD (11 日間)
B7981024	ロスバスタチン (BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT3 基質) に対する影響	12 例	200mg QD (10 日間)
B7981025	スマトリブタン (OCT1 基質) に対する影響	10 例	400mg (単回)
B7981054	カフェイン (CYP1A2 基質) に対する影響	12 例	200mg QD (9 日間)
B7981069	トルブタミド (CYP2C9 基質) に対する影響	12 例	200mg QD (10 日間)
B7981018	経口避妊薬に対する影響	12 例	200mg QD (11 日間)
B7981035	経口避妊薬に対する影響	29 例	50mg QD (11 日間)

QD：1 日 1 回、PF-06650833：interleukin-1 receptor-associated kinase 4 阻害薬

2) 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

開発相 試験番号 国内/海外	試験の目的	試験デザイン	対象疾患 投与症例数 (日本人症例数)	用法及び用量
前期第Ⅱ相 B7981037 ^{a)} 海外	安全性	無作為化、二重 盲検、プラセボ 対照試験	AA 患者 (頭部の脱 毛面積が25%以上) 71 例	<u>プラセボ対照期 [9 ヶ月間 (4 週間の 導入期間を含む)]</u> ・投与群 1 : 200/50mg QD ・投与群 2 : プラセボ <u>実薬継続投与期 [15 ヶ月間 (4 週間の 導入期間を含む)]</u> ・投与群 1 : 50mg QD ・投与群 2 : 200/50mg QD
前期第Ⅱ相 B7981006 海外	有効性、安 全性	無作為化、二重 盲検、プラセボ 対照、並行群間 比較、多施設共 同試験	メトトレキサート が効果不十分であ った中等度から重 度の活動性RA患者 70 例	リトレンチニブ 200mg QD (8 週間) プラセボ QD (8 週間)
前期第Ⅱ相 B7981007 ^{b)} 海外	有効性、安 全性	無作為化、二重 盲検、プラセボ 対照、並行群間 比較、多施設共 同試験	中等症から重症の 活動性 CD 患者 目標 : 250 例	<u>導入期 (12 週間)</u> ・投与群 1 : リトレンチニブ 200mg QD (8 週間) 及びリトレンチニブ 50mg QD (4 週間) ・投与群 2 : リトレンチニブに対応す るプラセボ ・投与群 3 : brepocitinib に対応する プラセボ ・投与群 4 : brepocitinib 60mg QD <u>非盲検継続投与期 (52 週間)</u> ・投与群 1 及び 2 : リトレンチニブ 50mg QD ・投与群 3 及び 4 : brepocitinib 30mg QD
後期第Ⅱ相 B7981005 海外	有効性、安 全性	無作為化、二重 盲検、プラセボ 対照、並行群間 比較、用量設定 試験	中等症から重症の UC 患者 317 例	・リトレンチニブ 200、70、20mg、又 はプラセボ QD (8 週間) 、及びリ トレンチニブ 50mg QD (24 週間) ・brepocitinib 60、30、10mg、又は プラセボ QD (8 週間) 、及び brepocitinib 30mg QD (24 週間)

開発相 試験番号 国内/海外	試験の目的	試験デザイン	対象疾患 投与症例数 (日本人症例数)	用法及び用量
後期第Ⅱ相 B7981019 国際共同	有効性、安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定、多施設共同試験	尋常性白斑患者 364例 (日本人23例)	<p>用量設定期 [24週間 (4週間の導入期間を含む)]</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与群1: リトレンチニブ 200/50mg QD 投与群2: リトレンチニブ 100/50mg QD 投与群3: リトレンチニブ 50mg QD 投与群4: リトレンチニブ 30mg QD 投与群5: リトレンチニブ 10mg QD 投与群6: プラセボ <p>継続投与期 (24週間)</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与群1: 休薬 (4週間)、brepocitinib 60mg QD (4週間) 及び brepocitinib 30mg QD (16週間) 投与群2: リトレンチニブ 200mg QD+nbUVB (4週間) 及びリトレンチニブ 50mg QD+nbUVB (20週間) 投与群3: リトレンチニブ 200mg QD (4週間) 及びリトレンチニブ 50mg QD (20週間) 投与群4: リトレンチニブ 50mg QD (24週間) 投与群5: リトレンチニブ 30mg (24週間) 投与群6: 治験薬の投与なし
第Ⅱ相 B7921023 ^{b)} 海外	有効性、安全性	無作為化、二重盲検、並行群間比較、実薬対照、多施設共同試験	メトトレキサートが効果不十分であった中等度から重度の活動性RA患者 目標: 450例	<ul style="list-style-type: none"> PF-06650833 400mg MR+トファシチニブ 11mg MR (24週間) PF-06650833 400mg MR+リトレンチニブ 100mg (24週間) PF-06650833 400mg MR (24週間) リトレンチニブ 100mg (24週間) トファシチニブ 11mg MR (24週間)

QD: 1日1回、AA: 円形脱毛症、CD: クロウン病、RA: 関節リウマチ、UC: 潰瘍性大腸炎

MR: 放出調節、nbUVB: ナローバンド紫外線B、brepocitinib (本邦未承認薬): TYK2/JAK1 阻害薬

PF-06650833: interleukin-1 receptor-associated kinase 4 阻害薬

a) 実施中 [Primary Completion Date (2022年1月4日) までのデータを含む]

b) 実施中

有効性の評価項目

1) 臨床医による評価

評価項目	内容										
Investigator Global Assessment (IGA)	AAの全般的改善について、「スコア0：変化なし又はさらなる脱毛」、「スコア1：1%～24%再生」、「スコア2：25%～49%再生」、「スコア3：50%～74%再生」、「スコア4：75%～99%再生」、「スコア5：100%再生」で評価した。										
Severity of Alopecia Tool (SALT)	頭部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0は「脱毛がみられない」、SALTスコア100は「全頭脱毛」を示す ^{6), 7)} 。										
眉毛評価（eyebrow assessment：EBA） ^{a)}	<p>下記のとおり、0「眉毛なし」から3「正常の眉毛」までのスコアで評価した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>説明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>眉毛なし ・眉毛がない</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>非常に少ない眉毛 ・眉毛の一方又は両方で密度は正常又は減少、広い隙間がある。 ・眉毛の片側又は両方で密度がかなり減少、隙間がある場合もない場合も含む。</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>中等度の眉毛 ・両方の眉毛で、密度は正常、眉毛の見た目をそれほどゆがめない程度の狭い隙間がある。又は ・眉毛の密度が軽度に減少、狭い隙間がある場合もない場合も含む。又は ・眉毛の密度が中等度に減少、狭い隙間はない。3フィート（約1メートル）の距離から眉毛の形がわかる。</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>正常の眉毛 ・左右両方の眉毛で密度は正常で、長さ（つまり、眉間からこめかみ）及び太さは普通に広がっている。隙間はない。</td> </tr> </tbody> </table> <p>注：眉毛の外側の密度は、眉毛内側の密度よりも少なめな場合もある。 狭い隙間は、眉毛の見た目をそれほどゆがめるものではない。</p>	スコア	説明	0	眉毛なし ・眉毛がない	1	非常に少ない眉毛 ・眉毛の一方又は両方で密度は正常又は減少、広い隙間がある。 ・眉毛の片側又は両方で密度がかなり減少、隙間がある場合もない場合も含む。	2	中等度の眉毛 ・両方の眉毛で、密度は正常、眉毛の見た目をそれほどゆがめない程度の狭い隙間がある。又は ・眉毛の密度が軽度に減少、狭い隙間がある場合もない場合も含む。又は ・眉毛の密度が中等度に減少、狭い隙間はない。3フィート（約1メートル）の距離から眉毛の形がわかる。	3	正常の眉毛 ・左右両方の眉毛で密度は正常で、長さ（つまり、眉間からこめかみ）及び太さは普通に広がっている。隙間はない。
スコア	説明										
0	眉毛なし ・眉毛がない										
1	非常に少ない眉毛 ・眉毛の一方又は両方で密度は正常又は減少、広い隙間がある。 ・眉毛の片側又は両方で密度がかなり減少、隙間がある場合もない場合も含む。										
2	中等度の眉毛 ・両方の眉毛で、密度は正常、眉毛の見た目をそれほどゆがめない程度の狭い隙間がある。又は ・眉毛の密度が軽度に減少、狭い隙間がある場合もない場合も含む。又は ・眉毛の密度が中等度に減少、狭い隙間はない。3フィート（約1メートル）の距離から眉毛の形がわかる。										
3	正常の眉毛 ・左右両方の眉毛で密度は正常で、長さ（つまり、眉間からこめかみ）及び太さは普通に広がっている。隙間はない。										

評価項目	内容										
睫毛評価 (eyelash assessment : ELA) ^{a)}	<p>下表のとおり、0「睫毛なし」から3「正常の睫毛」までのスコアで評価した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>説明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>睫毛なし ・左右両方の上睫毛及び下睫毛に睫毛がない。</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>非常に少ない睫毛 ・上睫毛の片側又は両方で、密度が多少／かなり少ない、及び／又は広い隙間がある。</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>中等度の睫毛 ・上睫毛の両方で隙間なく正常の密度、及び密度が減少、又は下睫毛の片側又は両方に隙間が見られる。又は ・上睫毛の両方が正常の密度で、狭い隙間がある。又は ・上睫毛の片側又は両方で密度が軽度に減少、狭い隙間がある場合もない場合も含む。</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>正常の睫毛 ・左右両方の上睫毛及び下睫毛の密度が正常で、内眼角付近から外眼角付近まで隙間がない。</td> </tr> </tbody> </table> <p>注：下睫毛の密度は通常、上睫毛よりも薄い。 狭い隙間は、睫毛の見た目をそれほどゆがめるものではない。 中等度の睫毛スコアの場合、下睫毛がなくても構わない。</p>	スコア	説明	0	睫毛なし ・左右両方の上睫毛及び下睫毛に睫毛がない。	1	非常に少ない睫毛 ・上睫毛の片側又は両方で、密度が多少／かなり少ない、及び／又は広い隙間がある。	2	中等度の睫毛 ・上睫毛の両方で隙間なく正常の密度、及び密度が減少、又は下睫毛の片側又は両方に隙間が見られる。又は ・上睫毛の両方が正常の密度で、狭い隙間がある。又は ・上睫毛の片側又は両方で密度が軽度に減少、狭い隙間がある場合もない場合も含む。	3	正常の睫毛 ・左右両方の上睫毛及び下睫毛の密度が正常で、内眼角付近から外眼角付近まで隙間がない。
スコア	説明										
0	睫毛なし ・左右両方の上睫毛及び下睫毛に睫毛がない。										
1	非常に少ない睫毛 ・上睫毛の片側又は両方で、密度が多少／かなり少ない、及び／又は広い隙間がある。										
2	中等度の睫毛 ・上睫毛の両方で隙間なく正常の密度、及び密度が減少、又は下睫毛の片側又は両方に隙間が見られる。又は ・上睫毛の両方が正常の密度で、狭い隙間がある。又は ・上睫毛の片側又は両方で密度が軽度に減少、狭い隙間がある場合もない場合も含む。										
3	正常の睫毛 ・左右両方の上睫毛及び下睫毛の密度が正常で、内眼角付近から外眼角付近まで隙間がない。										

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

2) 患者報告による毛髪評価

評価項目	内容
Patient's Global Impression of Change (PGI-C)	全般的な臨床状態が以前より改善又は悪化したかを追跡する患者報告による評価である ⁸⁾ 。患者が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 の改善又は悪化について評価した。患者は「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 改善は、「中程度に改善」又は「大いに改善」と回答した患者の割合と定義した。
Alopecia Areata Patient Priority Outcomes (AAPPO)	AA 患者の脱毛 (4 項目)、並びに活動及び感情面の症状に対する脱毛の影響 (7 項目) を評価する 11 項目の自己記入式質問票である。本尺度は、患者からの定性的な情報及びその他の知見 (例：文献、専門家からの意見、その他の既存の尺度) に基づき、ファイザー社が脱毛の程度と心理的影響を評価するために開発し、検証されている ^{9)、10)} 。 脱毛の項目 (頭部、眉毛、睫毛及び体毛) では、患者は 0「脱毛なし」から 4「完全な脱毛 [私 (の部位) には毛が全くない]」までの 5 段階評価で現在の脱毛量を回答する。感情面の症状の 4 項目では「全くなかった」から「常にあった」まで、活動制限の 3 項目では「全くなかった」から「完全に制限された (脱毛が原因で活動を何も行わなかった)」までについて、各々 5 段階評価で過去 1 週間の AA の影響を評価する ¹⁰⁾ 。
Patient Satisfaction with Hair Growth (P-Sat)	患者からの定性的な情報を基にファイザー社が開発した質問票であり、治験開始以降の発毛に対する満足度に関する患者報告による評価である。本質問票は、毛髪の「量」及び「質」に対する満足度並びに毛髪に対する「全般的な」満足度に関する 3 つの質問から構成される。参加者は「非常に満足」から「非常に不満」までの 7 つの回答のうちいずれか 1 つを選択する。各項目の改善は、「わずかに満足」、「中程度に満足」又は「非常に満足」の回答と定義した。

(2) 臨床薬理試験

1) 海外第 I 相試験 (B7981001 試験)¹¹⁾

①用量漸増単回投与期

健康成人 48 例を対象として、リトレンチニブ 5、20、50、100、200、400 及び 800mg を用量漸増単回経口投与した結果、安全性及び忍容性は良好であった。

有害事象は、21 例に合計 32 件認められた。治験薬と因果関係がある有害事象は、17 例に合計 24 件認められ、主な事象は、頭痛及び疲労が各 3 例であった。

重篤な有害事象は、2 例 (200mg 群の皮下組織膿瘍及び 400mg 群の毛巣嚢胞) 認められ、いずれも治験薬と関連ありと判定された。有害事象による投与中止は 3 例 (100mg 群の斑状丘疹状皮疹、200mg 群の皮下組織膿瘍及び 400mg 群の毛巣嚢胞) で認められた。死亡例は認められなかった。

②用量漸増反復投与期

健康成人 38 例を対象として、リトレンチニブ 50、200、400mg QD 及び 100、200mg BID を 14 日間、用量漸増反復経口投与した結果、安全性及び忍容性は良好であった。

有害事象は、28 例に合計 77 件認められた。治験薬と因果関係がある有害事象は、27 例に合計 65 件に認められ、主な事象は、下痢 8 例、腹痛、頭痛及び紅斑が各 5 例、ざ瘡様皮膚炎、斑状皮疹及び斑状丘疹状皮疹が各 3 例であった。

重篤な有害事象は 1 例 (400mg QD 群の水痘) 認められ、治験薬と関連ありと判定された。有害事象による投与中止は 2 例 (400mg QD 群の帯状疱疹及び 200mg BID 群の斑状丘疹状皮疹) に認められた。死亡例は認められなかった。

2) 国内第 I 相試験 (B7981008 試験)¹²⁾

健康成人 4 例を対象として、リトレンチニブ 200mg QD を 10 日間反復経口投与した結果、安全性及び忍容性はおおむね良好であった。

有害事象は、1 例に 2 件 (筋骨格硬直及び口腔咽頭痛) 認められ、筋骨格硬直は治験薬と関連ありと判断された。死亡、重篤な有害事象は認められず、有害事象による投与中止もなかった。

3) QT/QTc 試験¹³⁾

QT/QTc 評価試験は実施せず、非臨床試験結果、臨床試験の安全性の結果及び外国人健康成人を対象に実施した B7981001 試験結果を用いて行った血漿中濃度-QTc (CQTc) の解析結果により、リトレンチニブの QT 間隔延長リスクを評価した。

B7981001 試験では、健康成人を対象とし、リトレンチニブを単回及び反復漸増投与した。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、 $\Delta \Delta QTcF$ 推定値の 90%信頼区間の上限値は 10msec 未満であった。

(3) 用量反応探索試験

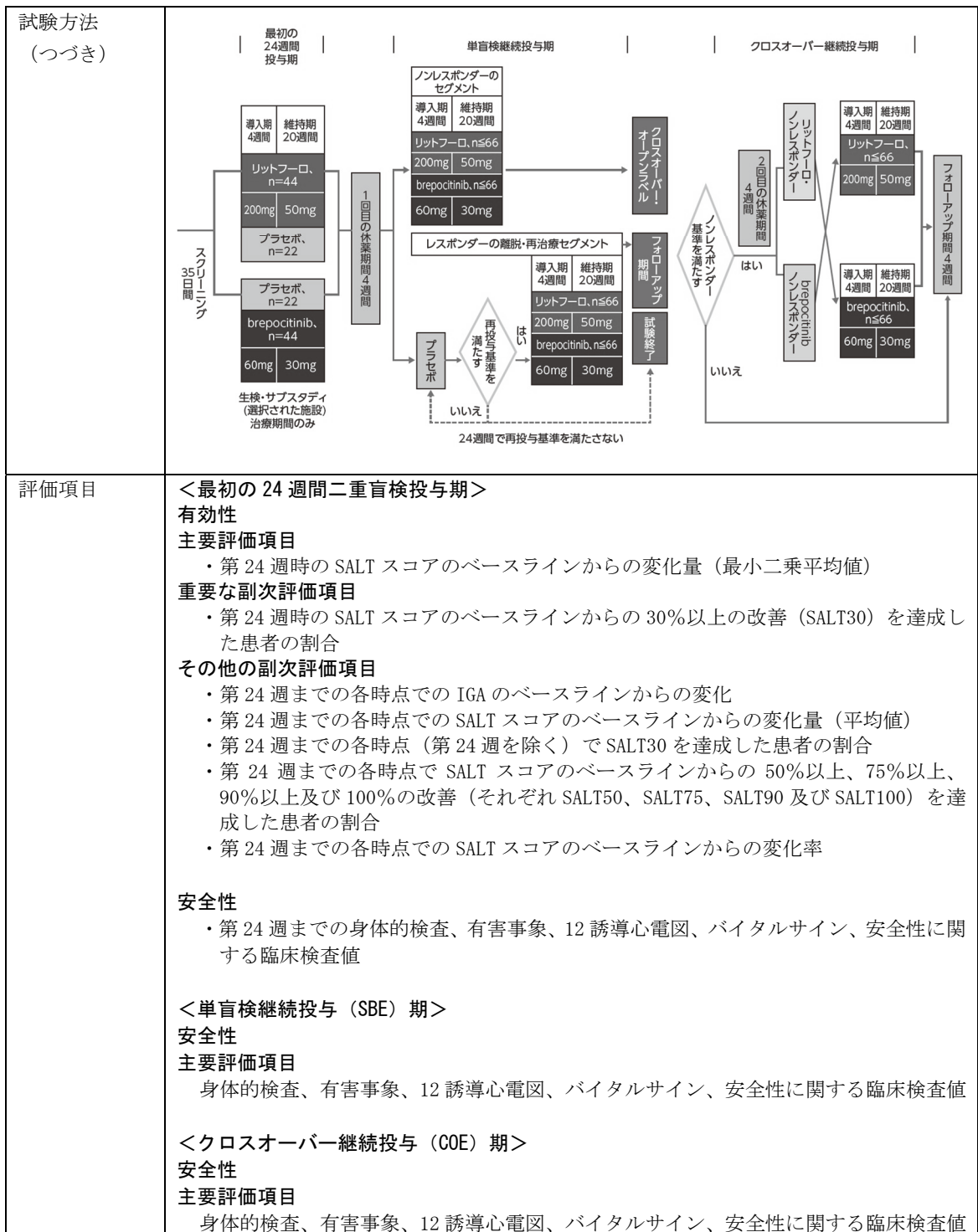
①「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項 ①国際共同後期第 II 相/第 III 相無作為化比較試験: ALLEGRO-2b/3 (B7981015 試験) 参照

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレンチニブとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

②海外前期第Ⅱ相試験：ALLEGRO-2a (B7931005 試験)¹⁴⁾、¹⁵⁾

目的	中等症から重症のAA患者を対象にリトレシチニブ及びbrepocitinib*の有効性及び安全性を評価する。 ※本邦未承認薬
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験
対象	成人AA患者：142例 <二重盲検投与期> リトレシチニブ群48例、brepocitinib群47例、リトレシチニブのプラセボ群24例、brepocitinibのプラセボ群23例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・成人のみ（組み入れ時に18歳以上75歳以下） ・AAの臨床診断を受けており、ベースライン時にその他の脱毛の病因（アンドロゲン性脱毛症など）を認めない患者 ・スクリーニング及びベースライン来院時に頭部の脱毛面積が50%以上（SALTスコアが50以上；AT及びAUを含む）で、過去6ヵ月以内に硬毛の毛髪再生の徴候がない患者 ・現在の脱毛症状が発症してから7年以内の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床的に重大なうつ状態にある患者 ・治験薬の初回投与前8週以内又は5半減期以内（わかっている場合）のいずれか長い方の期間に、AAに影響を及ぼす可能性があるその他の全身治療を受けた患者 ・いずれかのJAK阻害剤（何らかの適応症に対する）の使用歴を有する患者 ・難聴（過去5年間で進行した場合）、突発性難聴、中耳又は内耳疾患、もしくは急性、不安定又は進行性と考えられるその他の聴覚障害を有する患者 ・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又は子宮頸部上皮内癌を除く）を有する患者又はその既往を有する患者 ・単発の播種性帯状疱疹もしくは播種性単純疱疹又は再発性の（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患者 ・未治療又は治療が不十分な活動性又は潜在性結核感染のある患者 ・AAや治療薬による効果の評価に影響を与える可能性のある他の活動性の炎症性皮膚疾患又は皮膚症状（乾癬、脂漏性皮膚炎、全身性エリテマトーデス等）を有すると医師により判断されている患者 ・他の脱毛症（牽引性脱毛症や瘢痕性脱毛症を含むが、これらに限らない）を有する患者
試験方法	<p>リトレシチニブ群（200mgを1日1回4週間、その後50mgを1日1回20週間）、brepocitinib群（60mgを1日1回4週間、その後30mgを1日1回20週間）、又はプラセボ群にランダムに割り付けた。</p> <p>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）期及び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。</p> <p>1回目の休薬期間中に、最初の24週間の二重盲検投与期を完了した全患者について、SBE期間への参加可能性を評価した。</p> <p>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、患者はSBE期間への参加が可能であった。SBE期間では、ノンレスポonderの患者は実薬（リトレシチニブ又はbrepocitinib）が割り付けられた。レスポonderの患者〔（ベースラインのSALT-第24週のSALT）/ベースラインのSALT×100%≥30%〕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。</p> <p>2回目の休薬期間中に、SBE期間にノンレスポonderとして実薬（リトレシチニブ又はbrepocitinib）を割り付けられ投与を完了した全患者について、COE期間への参加可能性を評価した。患者は、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onder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。</p>

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児には、リトレシチニブとして50mgを1日1回経口投与する。」である。



注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児には、リトレンチニブとして50mgを1日1回経口投与する。」である。

解析方法	<p>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患者と定義し、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。</p> <p>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患者と定義し、実際に投与された治験薬に基づき安全性解析を行った。</p> <p>有効性 2 値データ及びカテゴリーデータ (IGA のベースラインからの変化量) は、度数及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 及び 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患者をノンレスポンドーとする 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及び変化率) の評価では、observed case (OC) データに基づく mixed-effect models for repeated measures (MMRM) を用いて解析した。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) の感度解析では、多重補完法 (multiple imputation : MI) に基づく MMRM 及び OC データに基づくランダム係数モデルを用いて解析した。 有効性の主要評価項目の仮説検定における試験全体の第 1 種の過誤を制御するために、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又は記述的であり、名目上の p 値が報告されたが、第 1 種の過誤の制御は行わなかった。</p> <p>安全性 最初の 24 週間二重盲検投与期、SBE 期及び 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又はグラフ作成により、記述的に要約した。</p>
------	--

結果

有効性

<最初の 24 週間二重盲検投与期>

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 (最小二乗平均値)

第 24 週時の SALT スコアの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、リトレンチニブ群 32.5%、プラセボ群 1.4%であった。リトレンチニブ群とプラセボ群の LSM の差は、31.14% (95%CI : 18.78%, 43.50%) で、プラセボ群と比較して統計的に有意であった ($p < 0.0001$ 、Hochberg 法)。

重要な副次評価項目

●第 24 週時の SALT30 を達成した患者の割合

第 24 週時に SALT30 を達成した患者の割合は、リトレンチニブ群 50.0% (24/48 例)、プラセボ群 2.1% (1/47 例) であり、その差は、47.9% (90%CI : 34.2%, 60.7%) であった (Chan and Zhang 法)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレンチニブとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

その他の副次評価項目

●第24週までの各時点での IGA のベースラインからの変化

ベースラインでは、全患者 142 例が「変化なし又はさらなる脱毛」の IGA 毛髪再生カテゴリーに属しており、第4週時では「変化なし又はさらなる脱毛」に該当する患者の割合は、リトレスチニブ群 60.4%及びプラセボ群 83.7%であり、「1%~24%再生」を達成した患者の割合は、リトレスチニブ群及びプラセボ群でそれぞれ 31.3%及び 14.0%であった。

第24週時に「変化なし又はさらなる脱毛」に該当する患者の割合は、リトレスチニブ群 29.5% (13/44 例)、プラセボ群 77.1% (27/35 例)、「1~24%再生」に該当する患者はリトレスチニブ群 11.4% (5/44 例)、プラセボ群 17.1% (6/35 例)、「25~49%再生」に該当する患者はリトレスチニブ群 15.9% (7/44 例)、プラセボ群 2.9% (1/35 例)、「50~74%再生」に該当する患者はリトレスチニブ群 11.4% (5/44 例)、プラセボ群 0%、「75~99%再生」を達成した患者の割合は、リトレスチニブ群 18.2% (8/44 例)、プラセボ群 2.9% (1/35 例)であり、「100%再生」を達成した患者の割合は、リトレスチニブ群 13.6% (6/44 例)、プラセボ群では「100%再生」を達成した患者は認められなかった。

●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6週時の SALT スコアのベースラインからの平均変化量は、リトレスチニブ群 14.06%、プラセボ群 1.41%で、プラセボ群との LSM の差は、12.44% (90%CI : 5.42%, 19.45%) であった (OC 法、MMRM)。第12週時の SALT スコアのベースラインからの平均変化量は、リトレスチニブ群 26.39%、プラセボ群 1.70%、24週時ではリトレスチニブ群 35.13%、プラセボ群 2.24% であった。

●第24週までの各時点 (第24週を除く) での SALT30 を達成した患者の割合

第6週時の SALT30 を達成した患者の割合は、リトレスチニブ群 20.8% (10/48 例)、プラセボ群 2.1% (1/47 例) で、プラセボ群との差は、18.7% (90%CI : 7.0%, 31.0%) であった (Chan and Zhang 法)。第12週時の SALT30 を達成した患者の割合は、リトレスチニブ群 41.7% (20/48 例)、プラセボ群 2.1% (1/47 例) で、プラセボ群との差は、39.5% (90%CI : 26.4%, 52.6%) であった (Chan and Zhang 法)。

●第24週までの各時点で SALT スコアがベースラインからの 50%以上、75%以上、90%以上及び 100%の改善 (それぞれ SALT50、SALT75、SALT90 及び SALT100) を達成した患者の割合

a) SALT50

第6週時の SALT50 を達成した患者の割合は、リトレスチニブ群 12.5% (6/48 例)、プラセボ群 2.1% (1/47 例) で、プラセボ群との差は、10.4% (90%CI : 1.1%, 21.1%) であった (NRI 法、Chan and Zhang の正確法)。第12週時の SALT50 を達成した患者の割合は、リトレスチニブ群 29.2% (14/48 例)、プラセボ群 2.1% (1/47 例) であった。第24週時ではリトレスチニブ群 39.6% (19/48 例)、プラセボ群 2.1% (1/47 例) で、プラセボ群との差は 37.5% (90%CI : 24.5%, 50.6%) であった (NRI 法、Chan and Zhang の正確法)。

b) SALT75

SALT75 を達成した患者の割合は、第6週時ではリトレスチニブ群 8.3% (4/48 例)、プラセボ群 0%、第12週時ではリトレスチニブ群 18.8% (9/48 例)、プラセボ群 2.1% (1/47 例) であった。第24週時の SALT75 を達成した患者の割合は、リトレスチニブ群 29.2% (14/48 例)、プラセボ群 2.1% (1/47 例) で、プラセボ群との差は 27.0% (90%CI : 15.0%, 39.6%) であった (NRI 法、Chan and Zhang の正確法)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児には、リトレスチニブとして50mgを1日1回経口投与する。」である。

c) SALT90

SALT90 を達成した患者の割合は、第 6 週時ではリトレンチニブ群、プラセボ群ともに 0%であった。第 12 週時の SALT90 を達成した患者の割合は、リトレンチニブ群 10.4% (5/48 例)、プラセボ群 0%で、プラセボ群との差は 10.4% (90%CI : 3.4%, 20.7%) であった (NRI 法, Chan and Zhang の正確法)。第 24 週時の SALT90 を達成した患者の割合は、リトレンチニブ群 25.0% (12/48 例)、プラセボ群 0% (0/47 例) で、プラセボ群との差は、25.0% (90%CI : 15.1%, 37.3%) であった (NRI 法, Chan and Zhang の正確法)。

d) SALT100

SALT100 を達成した患者の割合は、第 6 週時ではリトレンチニブ群、プラセボ群ともに 0%、第 12 週時では、リトレンチニブ群 2.1% (1/48 例)、プラセボ群 0% (0/47 例) であった。第 24 週時の SALT100 を達成した患者の割合は、リトレンチニブ群 12.5% (6/48 例)、プラセボ群 0% (0/47 例) で、プラセボ群との差は、12.5% (90%CI : 5.1%, 23.2%) であった (NRI 法, Chan and Zhang の正確法)。

●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

SALT スコアのベースラインからの変化率におけるリトレンチニブ群とプラセボ群との LSM の差は、第 6 週時で 15.88% (90%CI : 7.84%, 23.91%)、第 24 週時では、39.67% (90%CI : 27.66%, 51.68%) であった (OC 法, MMRM)。

安全性

<最初の 24 週間二重盲検投与期>

●有害事象

有害事象の発現割合は、リトレンチニブ群及びプラセボ群でそれぞれ 66.7% (32/48 例) 及び 74.5% (35/47 例) であり、治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、それぞれ 27.1% (13/48 例) 及び 29.8% (14/47 例) であった。いずれかの群で 5%以上に認められた治験薬と関連がある有害事象は、悪心 [リトレンチニブ群 4.2% (2/48 例) 及びプラセボ群 6.4% (3/47 例)]、上気道感染 [6.3% (3/48 例)、0%] 及び頭痛 [4.2 (2/48 例)、6.4% (3/47 例)] であった。プラセボ群の 2 例 (中等度の腎結石症、軽度の感音性難聴) が有害事象により治験を中止し、軽度の感音性難聴は、治験薬と関連ありと判断された。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

●バイタルサイン、心電図、臨床検査及びその他の検査

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、「好中球数 (絶対数) が $2 \times 10^3/\text{mm}^3$ 未満」であり、リトレンチニブ群 3 例及びプラセボ群 9 例に認められた。グレード 3 のリンパ球数減少がリトレンチニブ群の 1 例 (6.3%) に認められた。また、リトレンチニブ群の 1 例に ULN の 3 倍超の CK 値の上昇が認められた。

拡張期血圧の上昇 (ベースラインから 20mmHg を上回る上昇) がリトレンチニブ群及びプラセボ群に各 1 例認められた。他に臨床的に意味のある心電図及びバイタルサインの所見は認められなかった。

<SBE 期>

●バイタルサイン、心電図、臨床検査及びその他の検査

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、「好中球 (絶対数) が $2 \times 10^3/\text{mm}^3$ 未満」であり、その内訳はリトレンチニブを投与中の 5 例及びプラセボを投与中の 3 例であった。リトレンチニブを投与中の 6 例及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。

<COE 期>

●バイタルサイン、心電図、臨床検査及びその他の検査

全体で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、「好中球 (絶対数) が $2 \times 10^3/\text{mm}^3$ 未満」であり、COE 期リトレンチニブ投与群に 1 例 (20.0%) 認められた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレンチニブとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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)^{16)、17)}

目的	頭部の脱毛面積が 50%以上の成人及び青少年の円形脱毛症 (AA) 患者を対象にリトレンチニブの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験
対象	成人及び青少年の AA 患者 718 例 (日本人患者 47 例を含む)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none">・ 青少年 (組み入れ時に 12 歳以上 17 歳以下) 及び成人 (18 歳以上)^{a)}・ AA の臨床診断を受けており、ベースライン時にその他の脱毛の病因 (アンドロゲン性脱毛症など) が認められない患者・ スクリーニング及びベースライン来院時に頭部の脱毛面積が 50%以上 (SALT スコアが 50 以上; AT 及び AU を含む) で、過去 6 ヶ月以内に硬毛の毛髪再生の徴候がない患者・ 現在の脱毛症状が発症してから 10 年以内の患者 a) 日本を除く一部の国では、規制当局の要請により組み入れ時に 75 歳以上の成人は除外した。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・ 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、扁平苔癬等) を有する患者・ 臨床的に重大なうつ状態にある患者・ 治験薬の初回投与前 8 週以内又は 5 半減期以内 (わかっている場合) のいずれか長い方の期間に、AA に影響を及ぼす可能性があるその他の全身治療を受けた患者・ いずれかの JAK 阻害剤 (何らかの適応症に対する) の使用歴を有する患者・ 難聴 (過去 5 年間で進行した場合)、突発性難聴、中耳又は内耳疾患、もしくは急性、不安定又は進行性と考えられるその他の聴覚障害を有する患者・ 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又は子宮頸部上皮内癌を除く) を有する患者又はその既往を有する患者・ 単発の播種性帯状疱疹もしくは播種性単純疱疹又は再発性の (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患者・ 水痘帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus: VZV) ワクチン接種歴の無い、又は 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・ B 型肝炎ウイルス又は C 型肝炎ウイルスに感染している患者・ 未治療又は治療が不十分な活動性又は潜在性結核感染のある患者
試験方法	投与期は 2 つの期間で構成された。 <ul style="list-style-type: none">・ プラセボ対照期 (24 週間) リトレンチニブ 50mg (A 群及び C 群)、30mg (B 群及び D 群)、10mg (E 群) 又はプラセボ (F 群及び G 群) のいずれかを 1 日 1 回投与した。A 群及び B 群では、最初の 4 週間に導入量としてリトレンチニブ 200mg を 1 日 1 回投与した。・ 継続投与期 (24 週間) リトレンチニブ投与群 (A~E 群) は割り付けられた用量を継続し、プラセボ群に割り付けられた患者 (F 群及び G 群) は、事前に規定した 2 つのリトレンチニブ投与群 (リトレンチニブ 200/50mg 又は 50mg) のいずれかに盲検下で移行した (第 48 週まで)。継続投与期にはプラセボ対照群は含まれないが、継続投与期を通じて盲検下で投与を継続した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレンチニブとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

<p>試験方法 (つづき)</p>	<p>スクリーニングおよび無作為化 (35日) 導入期 (4週間) プラセボ対照期 (24週間) 維持投与期 (20週間) 継続投与期 (24週間)</p> <table border="1"> <tr> <td rowspan="7">スクリーニング 無作為化</td> <td>A(132)</td> <td>リットフーロ 200mgQD</td> <td>リットフーロ 50mgQD</td> <td>リットフーロ 50mgQD</td> <td rowspan="7">試験終了 長期試験の登録</td> </tr> <tr> <td>B(130)</td> <td>リットフーロ 200mgQD</td> <td>リットフーロ 30mgQD</td> <td>リットフーロ 30mgQD</td> </tr> <tr> <td>C(130)</td> <td>リットフーロ 50mgQD</td> <td>リットフーロ 50mgQD</td> <td>リットフーロ 50mgQD</td> </tr> <tr> <td>D(132)</td> <td>リットフーロ 30mgQD</td> <td>リットフーロ 30mgQD</td> <td>リットフーロ 30mgQD</td> </tr> <tr> <td>E(63)</td> <td>リットフーロ 10mgQD</td> <td>リットフーロ 10mgQD</td> <td>リットフーロ 10mgQD</td> </tr> <tr> <td>F(65)</td> <td>プラセボ</td> <td>プラセボ</td> <td>リットフーロ 200mgQD リットフーロ 50mgQD</td> </tr> <tr> <td>G(66)</td> <td>プラセボ</td> <td>プラセボ</td> <td>リットフーロ 50mgQD</td> </tr> </table> <p>Day 1 15 29 57 85 127 169 183 197 239 281 337 365</p> <p>観察期間(週) ベースライン 2 4 8 12 18 24 26 28 34 40 48 フォロアップ</p> <p>プラセボ対照期の投与群を 200/50mg 群、200/30mg 群、50mg 群、30mg 群、10mg 群及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、プラセボからリトレンチニブに移行した患者は PBO-200/50mg 群及び PBO-50mg 群と表記した。</p>	スクリーニング 無作為化	A(132)	リットフーロ 200mgQD	リットフーロ 50mgQD	リットフーロ 50mgQD	試験終了 長期試験の登録	B(130)	リットフーロ 200mgQD	リットフーロ 30mgQD	リットフーロ 30mgQD	C(130)	リットフーロ 50mgQD	リットフーロ 50mgQD	リットフーロ 50mgQD	D(132)	リットフーロ 30mgQD	リットフーロ 30mgQD	リットフーロ 30mgQD	E(63)	リットフーロ 10mgQD	リットフーロ 10mgQD	リットフーロ 10mgQD	F(65)	プラセボ	プラセボ	リットフーロ 200mgQD リットフーロ 50mgQD	G(66)	プラセボ	プラセボ	リットフーロ 50mgQD
スクリーニング 無作為化	A(132)		リットフーロ 200mgQD	リットフーロ 50mgQD	リットフーロ 50mgQD	試験終了 長期試験の登録																									
	B(130)		リットフーロ 200mgQD	リットフーロ 30mgQD	リットフーロ 30mgQD																										
	C(130)		リットフーロ 50mgQD	リットフーロ 50mgQD	リットフーロ 50mgQD																										
	D(132)		リットフーロ 30mgQD	リットフーロ 30mgQD	リットフーロ 30mgQD																										
	E(63)		リットフーロ 10mgQD	リットフーロ 10mgQD	リットフーロ 10mgQD																										
	F(65)		プラセボ	プラセボ	リットフーロ 200mgQD リットフーロ 50mgQD																										
	G(66)	プラセボ	プラセボ	リットフーロ 50mgQD																											
<p>評価項目</p>	<p>有効性</p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 第 24 週時の SALT ≤ 20 を達成した患者の割合 <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 第 24 週時の SALT ≤ 10 を達成した患者の割合 第 24 週時の PGI-C スコアが「中程度に改善」又は「大いに改善」と回答した患者の割合 第 4、8、12、18、28、34、40 及び 48 週時の SALT ≤ 20 を達成した患者の割合^{a)} 第 4、8、12、18、24、28、34、40 及び 48 週時の SALT ≤ 10 を達成した患者の割合^{b)} 第 4、8、12、18、24、28、34、40 及び 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) を達成した患者の割合 第 4、8、12、18、24、28、34、40 及び 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 及び 48 週時の EBA スコアが 2 段階以上の改善又は EBA スコアが 3 であった患者の割合 第 4、8、12、18、24、28、34、40 及び 48 週時の ELA スコアが 2 段階以上の改善又は ELA スコアが 3 であった患者の割合 第 4、8、12、18、24、28、34、40 及び 48 週時の PGI-C スコアが「中程度に改善」又は「大いに改善」と回答した患者の割合 第 4、8、12、18、24、34、40 及び 48 週時の AAPPO スケールのベースラインからの変化量 (症状改善率、感情面の症状及び活動制限のスコア) <p>a) 適切な検定手順を用いて同じ投与群内の第 1 種の過誤を制御した上で、第 4、8、12 及び 18 週時の SALT ≤ 20 を達成した患者の割合を解析することとした。</p> <p>b) 適切な検定手順を用いて同じ投与群内の第 1 種の過誤を制御した上で、第 24 週時の SALT ≤ 10 を達成した患者の割合を解析することとした。</p> <p>探索的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 患者報告アウトカム (第 4、8、12、18、24、34、40 及び 48 週時の P-Sat の項目が「わずかに満足」、「中程度に満足」又は「非常に満足」と回答した患者の割合) など <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象、重篤な有害事象及び治験又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 																														

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレンチニブとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

解析方法	<p>有効性</p> <p>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患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。</p> <p>主要評価項目である第24週時の SALT\leq20 達成割合について、各リトシチニブ群がプラセボ群より優れているとする仮説を有意水準$\alpha=0.00125$で検定した。計4つの仮説を検証した（H1～H4）。下図に示したように、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。</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD H1[H1: 200/50 mg vs プラセボ 主要評価項目] -- 1/2 --> H2[H2: 50 mg vs プラセボ 主要評価項目] H1 -- 1/2 --> H3[H3: 200/30 mg vs プラセボ 主要評価項目] H2 -- 1 --> H3 H3 -- 1 --> H4[H4: 30 mg vs プラセボ 主要評価項目] </pre> </div> <p>矢印にある数字は、仮説が棄却された後に矢印の先の仮説に分配されるαの重みを示している。</p> <p>H2及びH3の検定において両者が棄却された場合、H4の検定へと進む。</p> <p>なお、第24週時の SALT スコアが COVID-19 に関連する理由で欠測した場合、解析から除外し、その他の理由で欠測した場合はノンレスポンドーとみなして達成割合を推定した。95%信頼区間は Miettinen and Nurminen 法、p 値は Farrington and Manning 法を用いて算出した。</p> <p>安全性</p> <p>安全性解析対象集団は、治験薬の投与を受けたすべての患者と定義した。</p>
------	--

結果

有効性

主要評価項目

●第24週時の SALT \leq 20 を達成した患者の割合

〈全体集団〉

リトシチニブは、200/50mg 群、200/30mg 群、50mg 群及び 30mg 群において、事前に規定した有意水準（ $\alpha=0.00125$ ）で、プラセボと比較して統計的に有意な改善を示した。成人及び青少年（12歳以上）の AA 患者にリトシチニブ 50mg 又は 30mg を投与したとき、導入投与の有無に関わらず、第24週時にプラセボと比較して臨床的に意味のある頭部の毛髪再生が認められた。第24週時の治療効果（SALT \leq 20 を達成した患者の割合のプラセボ群との差）は、リトシチニブ 200/50mg 群、200/30mg 群、50mg 群及び 30mg 群でそれぞれ 29.11%、20.78%、21.85% 及び 12.75% であった。

第24週時の SALT \leq 20 を達成した患者の割合は、導入投与なしよりも導入投与ありの投与群で高かったが、第48週時にはこの差は明らかでなくなった。第24週時に SALT \leq 10 を達成した患者の割合についても同様の結果であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児には、リトシチニブとして50mgを1日1回経口投与する。」である。

第 24 週時の SALT ≤20 を達成した患者の割合 (FAS)

	リトレンチニブ群					プラセボ群 (131 例)
	200/50mg QD (132 例)	200/30mg QD (130 例)	50mg QD (130 例)	30mg QD (132 例)	10mg QD (63 例)	
SALT ≤20 達成 ^{a)} (%)	38/124 (30.65)	27/121 (22.31)	29/124 (23.39)	17/117 (14.29)	1/59 (1.69)	2/130 (1.54)
プラセボ群との差 (95%信頼区間) ^{b)}	29.11 (21.17, 37.91)	20.78 (13.65, 29.18)	21.85 (14.65, 30.23)	12.75 (6.69, 20.36)	0.16 (-4.05, 7.58)	-
p 値 ^{b), c)}	<0.000001	<0.000001	<0.000001	0.000154	-	

a) 第 24 週時の SALT スコアが COVID-19 に関連する理由で欠測した場合、解析から除外し、その他の理由で欠測した場合はノンレスポナーとみなして推定した達成割合

b) 95%信頼区間は Miettinen and Nurminen 法、p 値は Farrington and Manning 法を用いて算出した

c) 有意水準を両側 0.00125 で検定し、ゲートキーピング法を用いて多重性を調整した

〈日本人集団〉

本試験には計 47 例の日本人が組み入れられた (リトレンチニブ 200/50mg 群 8 例、200/30mg 群 8 例、50mg 群 9 例、30mg 群 8 例、10mg 群 5 例及びプラセボ群 9 例)。

第 24 週時の SALT ≤20 を達成した患者は、リトレンチニブ 200/50mg 群、200/30mg 群、50mg 群、30mg 群、10mg 群及びプラセボ群で、それぞれ 2/8 例、4/8 例、1/9 例、1/8 例、0/5 例及び 0/9 例であった。

副次評価項目

〈全体集団〉

●第 24 週時の SALT ≤10 を達成した患者の割合

第 24 週時の SALT ≤10 を達成した患者の割合は、リトレンチニブ 200/50mg 群 21.77%、200/30mg 群 13.22%、50mg 群 13.71%、30mg 群 10.92%、プラセボ群 1.54% で、50mg 群とプラセボ群との差は、12.17 (95%CI : 6.27, 19.53) であった。

●第 24 週時に PGI-C スコア^{d)} が「中程度に改善」又は「大いに改善」と回答した患者の割合

第 24 週時に PGI-C スコアが「中程度に改善」又は「大いに改善」と回答した患者の割合は、リトレンチニブ 200/50mg 群 53.17%、200/30mg 群 47.11%、50mg 群 49.60%、30mg 群 42.15% 及びプラセボ群 9.23% で、50mg 群とプラセボ群との差は、40.37 (95%CI : 30.01, 50.13) であった。

d) 「中程度に改善」又は「大いに改善」と回答した患者 (PGI-C は患者報告による評価で、「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)

●第 24 週時に EBA 改善^{e)} を達成した患者の割合

第 24 週時に EBA 改善を達成した患者の割合は、リトレンチニブ 200/50mg 群 33.98%、200/30mg 群 25.49%、50mg 群 29.00%、30mg 群 16.67% 及びプラセボ群 4.67% で、50mg 群とプラセボ群との差は、24.33 (95%CI : 14.82, 34.48) であった。

e) 眉毛評価 (EBA) スコアがベースラインから 2 段階以上の改善又は EBA スコアが 3 を達成した患者
[ベースライン時に眉毛に異常 (すなわち、スコア 3 未満) を示した患者のみ実施]

(EBA は眉毛の脱毛の評価で、EBA スコア=0 は「眉毛なし」、EBA スコア=3 は「正常の眉毛」を示す)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレンチニブとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

●第 24 週時に ELA 改善^{f)} を達成した患者の割合

第 24 週時に ELA 改善を達成した患者の割合は、リトレンチニブ 200/50mg 群 30.21%、200/30mg 群 21.35%、50mg 群 28.89%、30mg 群 26.09%及びプラセボ群 5.15%で、50mg 群とプラセボ群との差は、23.73 (95%CI : 13.61, 34.50) であった。

f) 睫毛評価 (ELA) スコアがベースラインから 2 段階以上の改善又は ELA スコアが 3 を達成した患者

[ベースライン時に睫毛に異常 (すなわち、スコア 3 未満) を示した患者のみ実施]

(ELA は睫毛の脱毛の評価で、ELA スコア=0 は「睫毛なし」、ELA スコア=3 は「正常の睫毛」を示す)

●第 48 週時までの SALT \leq 20/SALT \leq 10/EBA/ELA/PGI-C 改善を達成した患者の割合

第 48 週時までに、SALT \leq 20/SALT \leq 10/EBA/ELA/PGI-C 改善を達成した患者の割合は、200mg の導入量を 4 週間投与された患者と単一用量で 48 週間投与された患者間で同程度であった。

第 48 週時に SALT \leq 20/SALT \leq 10/EBA/ELA/PGI-C 改善を達成した患者の割合

測定項目	リトレンチニブ群			
	200/50mg QD (132 例)	200/30mg QD (130 例)	50mg QD (130 例)	30mg QD (132 例)
SALT \leq 20 を達成した患者の割合 (%)	39.53	34.43	43.20	31.15
SALT \leq 10 を達成した患者の割合 (%)	33.33	27.87	31.20	25.41
SALT スコアのベースラインからの変化量 [LSM (SE)]	-47.2 (3.19)	-39.5 (3.21)	-48.6 (3.23)	-38.5 (3.27)
EBA ^{a)} 達成割合 (%)	42.99	32.67	43.56	33.33
ELA ^{b)} 達成割合 (%)	38.38	29.55	40.00	30.53
PGI-C ^{c)} 改善と回答した患者の割合 (%)	58.14	52.03	56.00	49.18

a) 眉毛評価 (EBA) スコアがベースラインから 2 段階以上の改善又は EBA スコアが 3 を達成した患者

b) 睫毛評価 (ELA) スコアがベースラインから 2 段階以上の改善又は ELA スコアが 3 を達成した患者

c) 「中程度に改善」又は「大いに改善」と回答した患者

●48 週時までの AAPPO スケールのベースラインからの変化

リトレンチニブ 50mg 群の AAPPO の項目 1~4 (頭部、眉毛、睫毛及び体毛の脱毛) で改善 (0「脱毛なし」又は 1「少しの脱毛」) を報告した患者の割合は、第 24 週時では頭部が 26.3% (31/118 例)、眉毛が 30.4% (28/92 例)、睫毛が 31.2% (24/77 例)、体毛が 20.4% (19/93 例) で、第 48 週時では、頭部が 42.4% (50/118 例)、眉毛が 44.0% (40/91 例)、睫毛が 38.2% (29/76 例)、体毛が 36.6% (34/93 例) であった。プラセボ群の AAPPO の第 24 週時では頭部が 8.6% (11/128 例)、眉毛が 11.5% (11/96 例)、睫毛が 8.3% (7/84 例)、体毛が 14.0% (13/93 例) であった。AAPPO の感情面の症状及び活動制限のスコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、リトレンチニブ 50mg 群の第 24 週時では、感情面の症状スコアは -0.69 ± 0.90 (119 例)、活動制限のスコアは -0.25 ± 0.70 (119 例)、第 48 週時では、感情面の症状スコアは -0.85 ± 1.04 (115 例)、活動制限のスコアは -0.29 ± 0.76 (115 例)、プラセボ群の第 24 週時では、感情面の症状スコアは -0.52 ± 0.84 (125 例)、活動制限のスコアは -0.35 ± 0.71 (125 例) であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレンチニブとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

探索的評価項目

●患者報告アウトカム：P-Sat (Patient Satisfaction with Hair Growth)

第24週時に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」でわずかに満足・中等度に満足・非常に満足のいずれかに回答した患者の割合は、リトレンチニブ50mg群において、それぞれ67.5% (81/120例)、66.7% (80/120例)、64.2% (77/120例)であった。同様にプラセボ群は、22.6% (28/124例)、22.6% (28/124例)、23.4% (29/124例)であった。

第48週時に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」でわずかに満足・中等度に満足・非常に満足のいずれかに回答した患者の割合は、リトレンチニブ50mg群において、それぞれ73.3% (85/116例)、73.3% (85/116例)、74.1% (86/116例)であった。

安全性

●有害事象

第24週時までに認められた治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、リトレンチニブ200/50mg QD群、200/30mg QD群、50mg QD群、30mg QD群、10mg QD群及びプラセボ群でそれぞれ38.2% (50/131例)、35.7% (46/129例)、36.2% (47/130例)、34.1% (45/132例)、30.6% (19/62例)及び37.4% (49/131例)であった。

第24週時までにいずれかの群で5%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象

	リトレンチニブ群					プラセボ群 (131例)
	200/50mg QD (131例)	200/30mg QD (129例)	50mg QD (130例)	30mg QD (132例)	10mg QD (62例)	
毛包炎	7 (5.3)	5 (3.9)	2 (1.5)	0	1 (1.6)	2 (1.5)
筋肉痛	0	0	0	1 (0.8)	4 (6.5)	1 (0.8)
頭痛	6 (4.6)	3 (2.3)	5 (3.8)	4 (3.0)	4 (6.5)	7 (5.3)

例数 (%)

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の発現割合は、リトレンチニブ200/50mg QD群、200/30mg QD群、50mg QD群、30mg QD群、10mg QD群、PBO-200/50mg QD群及びPBO-50mg QD群でそれぞれ42.7% (56/131例)、42.6% (55/129例)、46.2% (60/130例)、39.4% (52/132例)、38.7% (24/62例)、49.2% (32/65例)及び54.5% (36/66例)であった。

第48週時までにいずれかの群で5%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象

	リトレンチニブ群							
	200/50mg QD (131例)	200/30mg QD (129例)	50mg QD (130例)	30mg QD (132例)	10mg QD (62例)	PBO-200/50mg QD (65例)	PBO-50mg QD (66例)	
下痢	2 (1.5)	1 (0.8)	6 (4.6)	4 (3.0)	0	4 (6.2)	1 (1.5)	
悪心	8 (6.1)	2 (1.6)	3 (2.3)	6 (4.5)	1 (1.6)	5 (7.7)	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)	
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)	
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)	
頭痛	7 (5.3)	4 (3.1)	7 (5.4)	6 (4.5)	5 (8.1)	4 (6.2)	6 (9.1)	
ざ瘡	3 (2.3)	8 (6.2)	8 (6.2)	7 (5.3)	3 (4.8)	2 (3.1)	7 (10.6)	

例数 (%)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児には、リトレンチニブとして50mgを1日1回経口投与する。」である。

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 3 例に認められた敗血症及び蓄膿（200/50mg 群）、乳癌（50mg 群）、並びに湿疹（10mg 群）は、治験薬と関連ありと判断された。また、第 24 週時までに認められた重篤な有害事象は 10 例に 11 件であった。第 24 週時及び第 48 週時までに、治験又は投与中止に至った有害事象はそれぞれ 14 例及び 22 例に認められ、主な事象は、蕁麻疹 3 例（200/30mg 群 1 例及び 50mg 群 2 例）、妊娠 3 例（200/50mg 群、30mg 群及びプラセボ群で各 1 例）及び頭痛 2 例（200/50mg 群及び 30mg 群で各 1 例）であった。このうち蕁麻疹 3 例と頭痛 1 例（200/50mg 群）は治験薬と関連ありと判断された。死亡例は認められなかった。

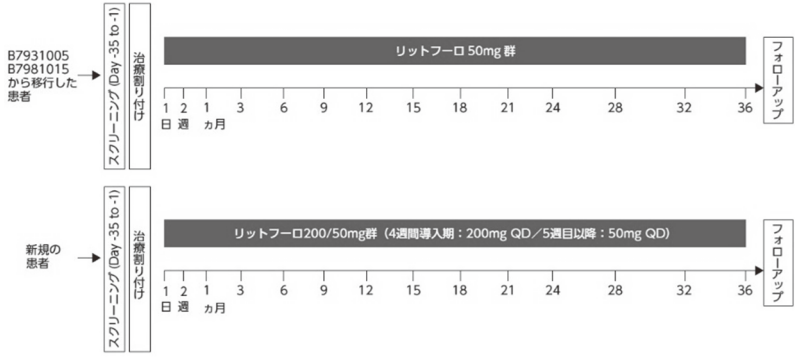
注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレンチニブとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

2) 安全性試験

国際共同第三相試験：ALLEGRO-LT（B7981032 試験）¹⁸⁾

目的	成人及び青少年の円形脱毛症 (AA) 患者を対象にリトレンチニブの安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	非盲検、多施設共同、長期投与試験
対象	B7931005 試験又は B7981015 試験を完了した AA 患者又は新規の AA 患者 1052 例：移行 603 例＋新規 449 例 (日本人 76 例：移行 45 例＋新規 31 例)
主な登録基準	すべての患者 ・ 青少年（組み入れ時に 12 歳以上 17 歳以下）及び成人（18 歳以上） ^{a)} 新規の患者、並びに B7931005 試験又は B7981015 試験から移行し、先行試験からの期間が 30 日を超える患者 ・ AA の臨床診断を受けており、その他の脱毛の原因（牽引性脱毛症、瘢痕性脱毛症及び休止期脱毛など）が認められない（ただしベースライン時にアンドロゲン性脱毛症を併発している AA 患者は組み入れ可能とする） ・ SALT で測定した AA に起因する頭部の硬毛の脱毛面積が 25%以上（AT 及び AU を含む）の患者 ^{b)} ・ 過去 6 ヶ月以内に頭部の AA が認められた部位に硬毛の毛髪再生の徴候がない（新規の患者のみ）。 ・ 現在の脱毛症状が発症してから 10 年以内の患者（新規の患者のみ） B7931005 試験又は B7981015 試験から移行するすべての患者 ・ B7931005 試験から移行する患者：B7931005 試験での brepocitinib（国内未承認薬）の最終投与が、本試験の第 1 日入院の 12 週より前である。 ・ B7981015 試験から移行する患者：34 週以上の治療薬の投与を受けた。 a) 日本を除く一部の国では、規制当局の要請により組み入れ時に 75 歳以上の成人は除外した。 b) 試験実施計画書第 4 版以降は、同意／アセントの取得時点で 12 歳以上 17 歳以下の新規の試験参加者は、AA による硬毛の脱毛面積が 50%以上必要であったとした。
主な除外基準	新規の患者、並びに B7931005 試験又は B7981015 試験から移行し、先行試験からの期間が 30 日を超える患者 ・ 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、扁平苔癬等）を有する患者 ・ 臨床的に重大なうつ状態にある患者 ・ 試験薬の初回投与前 8 週以内又は 5 半減期以内（わかっている場合）のいずれか長い方の期間に、AA に影響を及ぼす可能性があるその他の全身治療を受けた患者 ・ 難聴（過去 5 年間で進行した場合）、突発性難聴、中耳又は内耳疾患、もしくは急性、不安定又は進行性と考えられるその他の聴覚障害を有する患者 ・ 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又は子宮頸部上皮内癌を除く）を有する患者又はその既往を有する患者 ・ 単発の播種性帯状疱疹もしくは播種性単純疱疹又は再発性の（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患者 ・ 水痘帯状疱疹ウイルス（varicella zoster virus：VZV）ワクチン接種歴の無い、又は 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 ・ B 型肝炎ウイルス又は C 型肝炎ウイルスに感染している患者 ・ 未治療又は治療が不十分な活動性又は潜在性結核感染のある患者 B7981015 試験から本試験までの期間が 30 日以内の患者 ・ B7981015 試験期間中又は先行試験から本試験までの期間に、試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が発現した患者 ・ 安全性関連事象により B7981015 試験を中止した患者

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレンチニブとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

<p>試験方法</p>	<p>B7931005 試験又は B7981015 試験から移行した患者 (50mg 群) には、リトレンチニブ 50mg を非盲検下で 1 日 1 回投与した。新規の患者 (200/50mg 群) には、導入量としてリトレンチニブ 200mg を非盲検下で 1 日 1 回 4 週間投与した後、リトレンチニブ 50mg を非盲検下で 1 日 1 回最長 35 ヶ月間投与した [B7981015 試験及び B7981032 試験を計画した当時、導入量として 200mg を 4 週間投与後に 50mg を投与する用法が有効性を示した唯一の用法 (B7931005 試験) であったことから、新規の患者に対する用法及び用量として設定した]。</p> 
<p>評価項目</p>	<p>安全性 主要評価項目 最後の患者がフォローアップ来院を完了するまで、又は第 36 ヶ月の来院から 28 日後までの以下の項目： ・有害事象の発現割合 ・重篤な有害事象及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</p> <p>有効性 副次評価項目 ・第 36 ヶ月までに全体及び AA の SALT スコア^{a)} (絶対値) ≤ 10 を達成した患者の割合 ・第 36 ヶ月までに全体及び AA の SALT スコア^{a)} (絶対値) ≤ 20 を達成した患者の割合 ・第 36 ヶ月までの全体及び AA の SALT スコア^{a)} のベースラインからの変化量 ・全体及び AA の SALT スコア^{a)} について、第 36 ヶ月までに 75%以上の改善 (SALT75) を達成した患者の割合 ・第 36 ヶ月までに眉毛評価 (EBA) スコアがベースラインから 2 段階以上の改善又は EBA スコア 3 を達成した患者の割合 ・第 36 ヶ月までに睫毛評価 (ELA) スコアがベースラインから 2 段階以上の改善又は ELA スコア 3 を達成した患者の割合 ・第 36 ヶ月までに Patient's Global Impression of Change (PGI-C) スコアが「中程度に改善」又は「大いに改善」と回答した患者の割合 ・第 36 ヶ月までの Alopecia Areata Patient Priority Outcomes (AAPPO) 領域のベースラインからの変化量 ・第 36 ヶ月までの 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 ヶ月までの 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 等 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 (2022 年 3 月 28 日) では評価期間を最長 60 ヶ月に延長している。 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。</p>

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレンチニブとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

解析方法	<p>中間解析及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。安全性及び有効性の解析は記述的（数値及び割合、平均値、並びに標準偏差など）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、新規の患者及び先行試験から移行した患者のそれぞれについてデータを要約した。</p> <p>安全性 安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与されたすべての患者と定義した。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。有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象、並びに臨床上に重要なバイタルサイン及び臨床検査値の異常は、例数及び割合などの要約統計量を用いて要約した。</p> <p>有効性 有効性の解析対象集団は、最大の解析対象集団（Full Analysis Set : FAS）とし、治験薬投与を受けたか否かにかかわらず、すべての患者と定義した。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及びAAによる頭部の脱毛のいずれも含んでいる）。</p>
------	--

結果

（データカットオフ：2022年2月28日）

安全性

有害事象

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、全体で28.7%（301/1050例）であり、新規の患者が35.8%（160/447例）、先行試験から移行した患者が23.4%（141/603例）であった。

重篤な有害事象は、全体で43例（4.1%）に51件認められ、内訳は新規の患者18例に21件、先行試験から移行した患者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、急性呼吸不全及び虫垂炎が各3例、自然流産、乳癌、COVID-19及びCOVID-19肺炎が各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、過敏症、腎盂腎炎、乳癌、悪性黒色腫及び精巣癌が各1例）が治験薬と関連ありと判断された。

有害事象により全体で48例（4.6%）〔新規の患者22例（4.9%）、先行試験から移行した患者26例（4.3%）〕が治験又は治験薬の投与を中止した。治験薬と関連のある治験又は治験薬の投与中止に至った有害事象は全体で19例（1.8%）に認められ、内訳は新規の患者5例（1.1%、末梢性ニューロパチー、過敏症、筋痙縮各1例等）、先行試験から移行した患者14例（2.3%、好中球減少症、血小板減少症各1例等）であった。

死亡が2例に認められ、乳癌（新規の患者）及び急性呼吸不全／心肺停止（先行試験から移行した患者）であった。いずれも治験薬と関連なしと判断された。

全体集団で1%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象

有害事象	新規の患者 (447例)	先行試験から移行した患者 (603例)	全体 (1050例)
ざ瘡	31 (6.9)	10 (1.7)	41 (3.9)
頭痛	16 (3.6)	7 (1.2)	23 (2.2)
上気道感染	9 (2.0)	13 (2.2)	22 (2.1)
毛包炎	9 (2.0)	12 (2.0)	21 (2.0)
上咽頭炎	11 (2.5)	6 (1.0)	17 (1.6)
蕁麻疹	8 (1.8)	3 (0.5)	11 (1.0)
悪心	7 (1.6)	3 (0.5)	10 (1.0)
尿路感染	8 (1.8)	2 (0.3)	10 (1.0)
リンパ球数減少	7 (1.6)	3 (0.5)	10 (1.0)

例数 (%)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児には、リトレンチニブとして50mgを1日1回経口投与する。」である。

臨床的に重要なバイタルサインの異常の発現割合

新規の患者 1 例及び先行試験から移行した患者 3 例で、ベースラインからの QTcF の増加が 60msec 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。

臨床的に重要な臨床検査値異常の発現割合

有害事象としての主な臨床検査値異常は、新規の患者では ALT 増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 8 例 (1.8%)、リンパ球数減少 7 例 (1.6%)、AST 増加 5 例 (1.1%) 等であり、先行試験から移行した患者では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 16 例 (2.7%)、ALT 増加 10 例 (1.7%)、AST 増加及び体重増加各 6 例 (1.0%) 等であった。

有効性

B7981015 試験及び B7931005 試験から移行した患者では、各試験の開始時を本試験のベースラインとした。データカットオフ時点 (2022 年 2 月 28 日) で、本試験の第 24 ヶ月時及び第 28 ヶ月時の評価時点に達した患者は少なく (第 24 ヶ月時: 1052 例中 77 例、第 28 ヶ月時: 1052 例中 4 例)、第 36 ヶ月時の評価時点に達した患者は認められなかった。

副次評価項目

評価項目	新規の患者	先行試験から移行した患者
SALT \leq 10 を達成した患者の割合	第 18 ヶ月時で 59.2% (116/196 例)	第 18 ヶ月時で 47.8% (65/136 例)
SALT \leq 20 を達成した患者の割合	第 18 ヶ月時で 69.4% (136/196 例)	第 18 ヶ月時で 58.1% (79/136 例)
SALT75 を達成した患者の割合	第 18 ヶ月時で 67.3% (132/196 例)	第 18 ヶ月時で 64.7% (88/136 例)
EBA 改善の達成割合	第 18 ヶ月時で 60.3%	第 18 ヶ月時で 70.8% (80/113 例)
ELA 改善の達成割合	第 18 ヶ月時で 59.1%	第 18 ヶ月時で 67.3% (72/107 例)
PGI-C 改善と回答した患者の割合	第 18 ヶ月時で 81.6%	第 18 ヶ月時で 75.0% (102/136 例)
AAPPO 領域のベースラインからの変化量	感情面の症状及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 ヶ月にそれぞれ -1.19 (1.226) 及び -0.40 (0.870) であった。	感情面の症状及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 ヶ月にそれぞれ -1.12 (1.102) 及び -0.47 (0.773) であった。
HADS 下位尺度スコアで抑うつ ¹ の消失を示唆する「正常」への改善を達成した患者の割合	第 1 ヶ月時及び第 12 ヶ月時でそれぞれ 53.1% 及び 58.6%	第 1 ヶ月時及び第 12 ヶ月時でそれぞれ 56.9% 及び 70.0%
HADS 下位尺度スコアで不安の消失を示唆する「正常」への改善を達成した患者の割合	第 1 ヶ月時及び第 12 ヶ月時でそれぞれ 51.1% 及び 54.4%	第 1 ヶ月時及び第 12 ヶ月時でそれぞれ 54.2% 及び 62.6%

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレンチニブとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査（計画中）

目的	使用実態下における本剤長期使用時の安全性の確認および本剤使用時の有効性の確認
実施計画	登録期間：調査開始から3年間 観察期間：本剤投与開始から3年間（3年までに投与中止の場合には投与中止まで）とする。 調査方式：中央登録方式 目標症例数：安全性解析対象として800例
安全性検討項目	[重要な特定されたリスク] 重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシチス肺炎、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 [重要な潜在的リスク] 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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

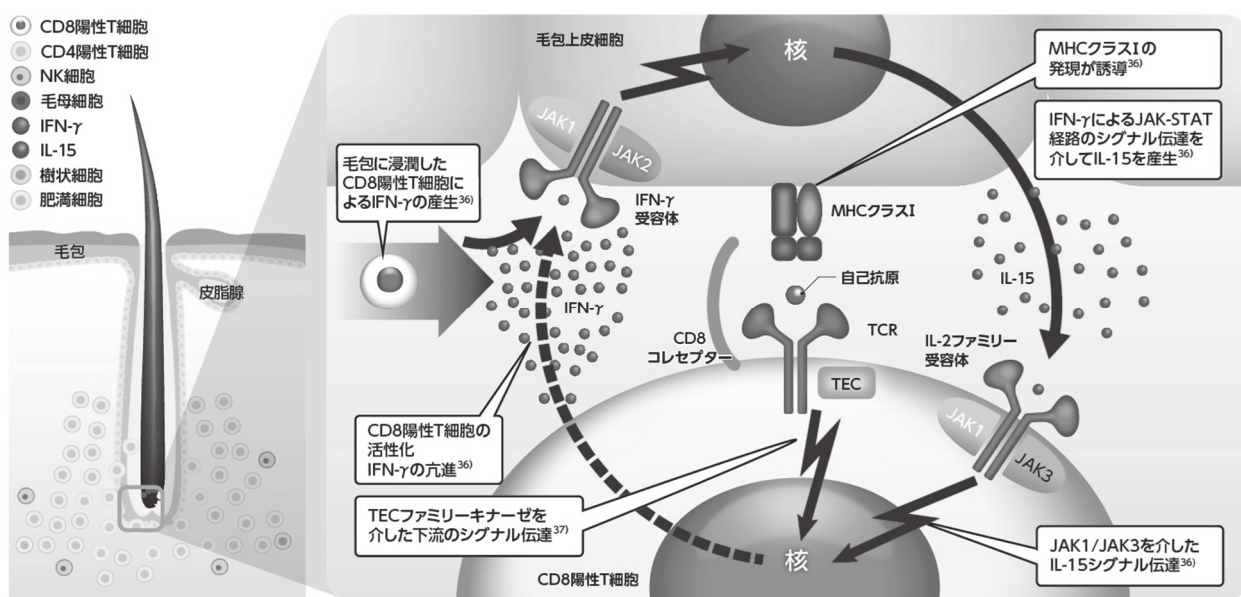
JAK 阻害剤：トファシチニブクエン酸塩、ルキシソリチニブリン酸塩、ペフィシチニブ臭化水素酸塩、ウパダシチニブ水和物、デルゴシチニブ、フィルゴチニブマレイン酸塩、アブロシチニブ、バリシチニブ

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

AA は自己反応性 T 細胞による自己免疫疾患であり^{1)、2)}、再発を伴い慢性化する可能性がある²⁾。AA の複雑な病態生理はまだ完全には解明されていないが、AA の発症には CD8 陽性 T 細胞、NK 細胞及びマスト細胞が関与していると考えられている³⁾

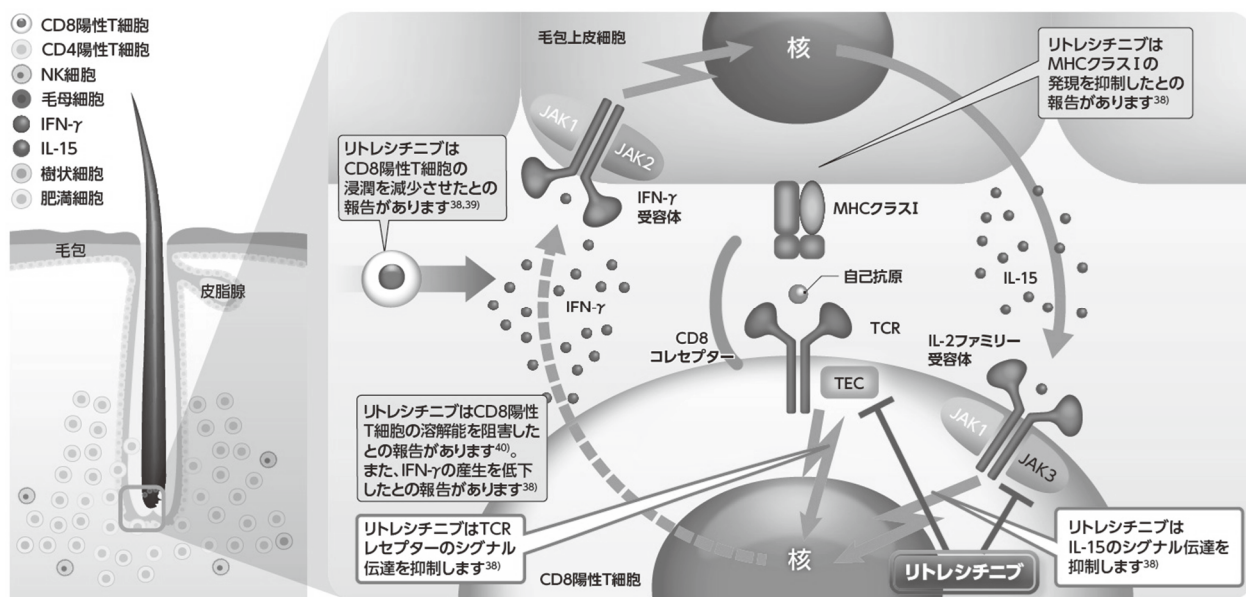


AAの発症機序 (イメージ図)^{19)~21)}

図中の 36)、37) はインタビューフォームの文献番号 20)、21) である。

Divito SJ, et al. : Nat Med. 2014 ; 20 (9) : 989-990¹⁹⁾ より作図

リトシチニブは、ATP との結合を阻害することにより JAK3 及び 5 種類の TEC ファミリーキナーゼ (BMX、BTK、ITK、TEC 及び TXK) を不可逆的に阻害する。



リトシチニブの作用機序 (イメージ図) 19)、22) ~24)

図中の 38)、39) 及び 40) はインタビューフォームの文献番号 22)、23) 及び 24) である。

Divito SJ, et al. : Nat Med. 2014; 20 (9) : 989-990¹⁹⁾ より作図

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 試験

① 各種キナーゼに対する活性及び選択性⁴⁾

4 種類の JAK アイソフォームに対するリトシチニブの阻害活性を測定した結果、1mmol/L の ATP 存在下でのリトシチニブの JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 に対する IC₅₀ はそれぞれ 9, 710nmol/L 超、10, 000nmol/L 超、33. 1nmol/L 及び 10, 000nmol/L 超であったことから、リトシチニブは JAK3 の強力な阻害薬であり、JAK3 に対して JAK1、JAK2 及び TYK2 の 293 倍以上の選択性を有することが示された。細胞内における JAK アイソフォームが介在するシグナル伝達において、リトシチニブは JAK3 を介したシグナル伝達を阻害する。また、TEC ファミリーキナーゼ (BMX、BTK、ITK、TEC 及び TXK) に対するリトシチニブの IC₅₀ はそれぞれ 606、608、8, 510、592 及び 194nmol/L であった。

さらに、リトシチニブのヒト循環血中の主代謝物である M2 の JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 及び TEC ファミリーキナーゼに対する阻害能を 1mmol/L の ATP 存在下で評価した結果、M2 の IC₅₀ は 9, 890nmol/L 超 (JAK1) 又は 10, 000nmol/L 超 (JAK2、JAK3、TYK2、BMX、BTK、ITK、TEC 及び TXK) であった。

リトシチニブ及びヒト代謝物 M2 の *in vitro* 酵素阻害活性の比較

キナーゼ	IC ₅₀ (nmol/L) ^{a)}	
	リトシチニブ	M2
JAK1	>9,710	>9,890
JAK2	>10,000	>10,000
JAK3	33.1	>10,000
TYK2	>10,000	>10,000
BMX	606	>10,000
BTK	608	>10,000
ITK	8,510	>10,000
TEC	592	>10,000
TXK	194	>10,000

a) 1mmol/L ATP 存在下で測定した IC₅₀

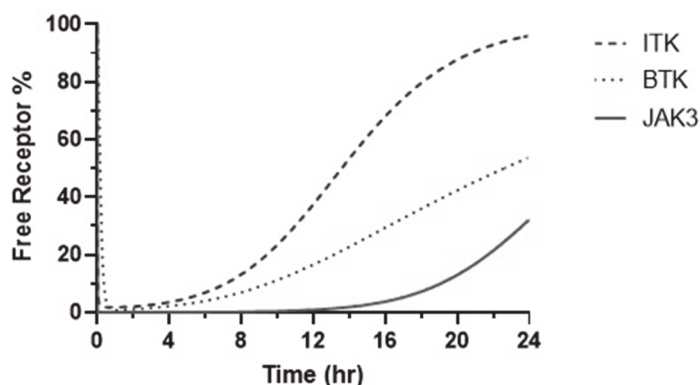
②各種キナーゼに対する共有結合による不活性化の反応速度 ²⁵⁾

リトシチニブによる JAK3 及び他のキナーゼ (BTK、BLK、BMX、ITK、TEC、TXK、SLK、FGR 及び FLT3) に対する共有結合形成による不活性化の反応速度について評価した結果、ATP 結合ポケットの H10 の位置にシステインを有する JAK3 (Cys909)、TEC ファミリーキナーゼの BTK、BMX、ITK、TEC 及び TXK、並びに BLK がリトシチニブとの共有結合による不活性化を受け、ATP 結合ポケット内の別の位置にシステインを有するキナーゼ (SLK、FGR 及び FLT3) に対する阻害は弱く、共有結合は認められなかった。3 種のキナーゼ (BMX、ITK 及び TXK) の k_{inact}/K_i 値から、JAK3 に対するリトシチニブの選択性は不活性化反応の至適化によって得られることが反応速度的に示唆された。比較的小さい解離定数 (K_i 値: $6.31 \mu\text{mol/L}$) にもかかわらず、JAK3 の Cys909 のチオール基とリトシチニブのアクリルアミド基の良好な配置を反映した相対的に速い不活性化により大きな k_{inact} を示したと考えられる。

リトシチニブの各種キナーゼに対する共有結合による不活性化

酵素	k_{inact} (s ⁻¹)	K_i ($\mu\text{mol/L}$)	k_{inact}/K_i (M ⁻¹ s ⁻¹)
JAK3	2.32	6.31	3.68E+05
BMX	0.00564	0.545	1.03E+04
ITK	0.000144	0.0269	5.35E+03
TXK	0.000487	0.131	3.79E+03
TEC	0.00156	0.679	2.30E+03
BTK	0.124	62.3	1.99E+03
BLK	0.0278	32.4	8.58E+02

得られた不活性化パラメータ (K_i 及び k_{inact})、リトシチニブを円形脱毛症 (AA) に 50mg で投与時のポピュレーション PK (PMAR-1157) 及び酵素のターンオーバー (JAK3 : 3.5 時間 ²⁶⁾、BTK : 12 時間 ²⁷⁾、ITK : 1.8 時間 ²⁸⁾) に基づき、各キナーゼに対する阻害プロファイルを予測した。典型的な JAK の可逆的阻害剤でみられる阻害 ²⁹⁾ とは異なり、リトシチニブによる JAK3、BTK 及び ITK に対する阻害のプロファイルは、経時的に変化し、投与後 24 時間にわたり阻害が継続することが示された。



リトシチニブを 50mg で円形脱毛症患者に投与したときに予想される JAK3、BTK 及び ITK の遊離受容体 (%) の経時変化

③ヒト血清アルブミンとの反応性³⁰⁾

リトシチニブ (1, 8 又は 320 $\mu\text{mol/L}$) のヒト血清アルブミンとのリン酸緩衝生理食塩水中での反応性について評価した結果、リトシチニブのヒト血清アルブミンとの反応性は低く、300 $\mu\text{mol/L}$ のヒト血清アルブミンと 320 $\mu\text{mol/L}$ のリトシチニブを 37°C で 3 時間インキュベートしたときに、付加体は検出されなかった。同じ条件下で 22 時間インキュベートしたときには、ごくわずかな付加体が検出された。

④ヒト末梢血単核球 (PBMC) 及び CD34 陽性前駆細胞に対する活性³¹⁾

ヒト PBMC 及び CD34 陽性前駆細胞中のリンパ球を用いて種々のサイトカインによる刺激後の STAT リン酸化の阻害を評価した結果、リトシチニブは、ヒト PBMC のフローサイトメトリーでゲートされたリンパ球では IL-15 による JAK1/JAK3 依存性の STAT5 リン酸化を阻害し、 IC_{50} は 51.7nmol/L であった。一方、 $\text{IFN}\alpha$ 及び IL-10 による JAK1/TYK2 依存性の STAT3 リン酸化の阻害については、 IC_{50} がそれぞれ 12,100nmol/L 及び 60,000nmol/L 超であり、IL-27 による JAK1/JAK2/TYK2 依存性の STAT3 リン酸化の阻害については IC_{50} が 17,800nmol/L であった。CD34 陽性前駆細胞でリトシチニブを 20,000nmol/L まで評価したところ、エリスロポエチン (EPO) による JAK2/JAK2 依存性の STAT5 リン酸化の阻害は認められなかった。

⑤ヒト並びにラット及びイヌ全血細胞に対する活性³²⁾

ヒト全血中のリンパ球を用いて種々のサイトカインによる刺激後の STAT リン酸化の阻害を測定した結果、リトシチニブは、ヒト全血のフローサイトメトリーでゲートされたリンパ球では IL-15 及び IL-21 による JAK1/JAK3 依存性の STAT5 リン酸化及び STAT3 リン酸化を阻害し、 IC_{50} はそれぞれ 198nmol/L 及び 362nmol/L であった。一方、リトシチニブは、 $\text{IFN}\alpha$ 及び IL-10 による JAK1/TYK2 依存性の STAT3 リン酸化、IL-27 による JAK1/JAK2/TYK2 依存性の STAT3 リン酸化を阻害せず (IC_{50} 値 60,000nmol/L 超)、リンパ球、単球又は CD34 陽性前駆細胞では、JAK2/TYK2 依存性の IL-23 による STAT3 リン酸化及び IL-12 による STAT4 リン酸化、 $\text{IFN}\gamma$ による JAK1/JAK2 依存性の STAT1 リン酸化、IL-6 による JAK1/JAK2/TYK2 依存性の STAT1 リン酸化及び STAT3 リン酸化、並びに EPO による JAK1/JAK2 依存性の STAT5 リン酸化を阻害しなかった (IC_{50} 値 20,000nmol/L 超)。

また、リトシチニブはラット及びイヌ全血のいずれにおいても、IL-15 及び IL-21 による JAK1/JAK3 依存性の STAT5 及び STAT3 のリン酸化をヒト全血とほぼ同程度に阻害した。

細胞レベルでの阻害活性

シグナル伝達ペア	サイトカイン	STATリン酸化	リンパ球	IC ₅₀ ^{a)} (nmol/L)	IC ₅₀ (ng/mL)
JAK1/TYK2	IFN α	STAT3	ヒトPBMC	12,100	3,450
			ヒト全血	>60,000	>17,100
	IL-10	STAT3	ヒトPBMC	>60,000	>17,100
			ヒト全血	>60,000	>17,100
JAK1/JAK2/TYK2	IL-27	STAT3	ヒトPBMC	17,800	5,080
			ヒト全血	>60,000	>17,100
	IL-6	STAT1/3	ヒト全血	>20,000	>5,710
			ヒト全血	>20,000	>5,710
JAK1/JAK2	IFN γ	STAT1	ヒト全血	>20,000	>5,710
			ヒト全血	>20,000	>5,710
JAK1/JAK3	IL-15	STAT5	ヒトPBMC	51.7	14.8
			ヒト全血	198	56.5
	IL-21	STAT3	ヒト全血	362	103
			ヒト全血	362	103
JAK2/TYK2	IL-23	STAT3	ヒト全血	>20,000	>5,710
	IL-12	STAT4	ヒト全血	>20,000	>5,710
			ヒト全血	>20,000	>5,710
JAK2/JAK2	EPO	STAT5	ヒトPBMC	>20,000	>5,710
			ヒト全血	>20,000	>5,710

a) IC₅₀が10,000nmol/L超の阻害は生理学的に意味がないと考えられる

ヒト、ラット及びイヌ全血での阻害活性

シグナル伝達ペア	サイトカイン	STATリン酸化	IC ₅₀ (nmol/L、括弧内はng/mL)		
			ラット	イヌ	ヒト
JAK1/JAK3	IL-15	STAT5	137 (39.1)	170 (48.5)	198 (56.5)
	IL-21	STAT3	302 (86.2)	212 (60.5)	362 (103)

⑥ヒト単球由来マクロファージにおけるLPS誘発サイトカイン産生に及ぼす作用³³⁾

マクロファージのLPS刺激により産生されるサイトカイン(IL-1 β 、IL-6及びTNF α)を抑制的に制御するIL-10(JAK1/TYK2依存性)に対するリトレシチニブ、PF-02384554(JAK1を選択的に阻害)及びトファシチニブ(JAK1、JAK2及びJAK3を阻害)の影響を比較した。PF-02384554及びトファシチニブでは、濃度依存的なIL-1 β 、IL-6及びTNF α 産生の増加がみられ、IL-10の機能を阻害することが示されたが、リトレシチニブはこれらの炎症促進性サイトカイン濃度を変化させず、JAK3の選択的阻害はIL-10の機能を阻害しなかった。

⑦IL-27処理ヒトマクロファージにおけるTNF α 及びIL-1 β シグナル伝達に及ぼす作用³⁴⁾

IL-27処理ヒトマクロファージモデルを用いて、リトレシチニブ及びPF-02384554(JAK1を選択的に阻害)のIL-27の機能への影響を比較した結果、リトレシチニブはTNF α 及びIL-1 β 刺激ヒトマクロファージにおいて20 μ mol/Lまでの濃度ではIL-27の機能を阻害しなかったが、PF-02384554はTNF α 及びIL-1 β 刺激ヒトマクロファージにおいて10 μ mol/L及び20 μ mol/Lの濃度でIL-27の機能を阻害した。これらの結果から、リトレシチニブによるJAK3の選択的阻害はIL-27の機能に影響しなかったが、JAK1の選択的阻害ではIL-27の機能は抑制されることが示された。

⑧ヒトTh1、Th17及びB細胞の分化に及ぼす作用³⁵⁾

ヒトTh1、Th17及びB細胞の分化に及ぼす作用について、それぞれIFN γ 、IL-17A及びIgGの産生を指標として評価した結果、リトレシチニブはTh1細胞でのIFN γ 及びTh17細胞でのIL-17Aの産生を強力に阻害し、IL-21及びCD40リガンドで刺激したCD19陽性B細胞でのIgGの産生も阻害した。

⑨B細胞受容体及びT細胞受容体が関与するCD69発現上昇に及ぼす作用³⁶⁾

単離ヒト白血球を用いてB細胞受容体(BCR)及びT細胞受容体(TCR)の架橋結合によるCD69発現上昇を指標として、BCR及びTCRシグナル伝達経路の重要なキナーゼであるBTK及びITK(いずれもTECファミリーキナーゼ)に対する作用を細胞レベルで評価した結果、リトシチニブはBCR及びTCRによるCD69の発現上昇を抑制した(IC₅₀はそれぞれ344nmol/L及び380nmol/L)。

⑩ヒトNK細胞及びCD8陽性T細胞の機能に及ぼす作用³⁷⁾

ヒトPBMCによるNK細胞及びCD8陽性T細胞サブセットの細胞溶解活性に対する作用を、細胞傷害性顆粒タンパク質であるCD107aの活性化依存的な細胞膜表出及びこれらの細胞におけるIFN γ の細胞内蓄積を指標として評価した結果、刺激前に種々の濃度のリトシチニブでPBMCを処理することにより、NK細胞及びCD8陽性T細胞表面へのCD107aの表出が阻害され、IC₅₀はそれぞれ509nmol/L及び210nmol/Lであった。また、細胞内のIFN γ 産生も阻害し、IC₅₀はいずれの細胞でも188nmol/Lであった。

⑪IL-4、IL-13、IL-22及びIL-31誘発性STATリン酸化に対する作用³⁸⁾

JAKファミリー依存性サイトカインで刺激した種々の細胞を用いてリトシチニブの阻害作用を評価した。リトシチニブはヒト全血中のT細胞及びB細胞においてIL-4によるSTAT6リン酸化を阻害し、IC₅₀はそれぞれ226nmol/L及び1,000nmol/Lであった。IFN γ で前処理したTHP-1細胞(ヒト単球細胞株)ではIL-31によるSTAT3リン酸化を阻害し、IC₅₀は4,410nmol/Lであった。一方、HT-29細胞、初代培養ヒトケラチノサイト及び初代培養ヒト腸管上皮細胞では、リトシチニブはIL-4及びIL-13によるSTAT6リン酸化、並びにIL-22によるSTAT3リン酸化を阻害しなかった(IC₅₀:20,000nmol/L超)。

IL-4、IL-13、IL-22及びIL-31誘発性STATリン酸化に対する阻害活性

シグナル伝達ペア	サイトカイン	STATリン酸化	細胞種	IC ₅₀ (nmol/L)	IC ₅₀ (ng/mL)
JAK1/JAK3	IL-4	STAT6	B細胞	1,000	285
			T細胞	226	64.5
			単球	>20,000	>5,710
			HT-29細胞	>20,000	>5,710
JAK1/JAK2/TYK2	IL-13		B細胞	>20,000	>5,710
			単球	>20,000	>5,710
			HT-29細胞	>20,000	>5,710
JAK1/TYK2	IL-22	STAT3	ケラチノサイト	>20,000	>5,710
			腸管上皮細胞	>20,000	>5,710
JAK1/JAK2/TYK2	IL-31		THP-1細胞	4,400	1,260

⑫溶解したヒトPBMCにおけるJAK3及びTECファミリーに対する占有率³⁹⁾

ヒトPBMCを用いてリトシチニブによるJAK3、並びにTECファミリーキナーゼであるBTK、BMX、ITK、RLK(TXK)及びTECに対する占有率を評価した結果、リトシチニブはJAK3に対しては73nmol/L、TECファミリーキナーゼに対しては58~176nmol/Lの濃度で50%の占有を示した。

⑬ JAK3 及び TEC ファミリーキナーゼの触媒ドメインの配列相同性⁴⁰⁾

ヒトの JAK3 及び TEC ファミリーのタンパク質配列 (TXK、ITK、BMX 及び BTK を含む) を、これらに対応するイヌ及びラットの相同タンパク質と比較した。JAK3 キナーゼドメインの一致率は、ヒトとイヌで 94% であり、ヒトとラットで 87% であった。BTK 及び BMX キナーゼドメインの一致率は、それぞれヒトとイヌで 99% 及び 95% であり、ヒトとラットで 98% 及び 94% であった。ITK 及び TEC キナーゼドメインの一致率はいずれも、ヒトとイヌで 96% であり、ヒトとラットで 97% であった。TXK キナーゼドメインの一致率は、ヒトとイヌで 89% であり、ヒトとラットで 87% であった。

⑭ ヒト巨核球前駆細胞における TPO 及び IL-6 誘発性 STAT リン酸化に対する作用⁴¹⁾

ヒト巨核球前駆細胞において、TPO 誘発性 STAT5 リン酸化及び IL-6 誘発性 STAT3 リン酸化に対するリトレシチニブの IC₅₀ は 20,000nmol/L 超であった。また、リトレシチニブは IL-6 を介した CD34 陽性前駆細胞から巨核球前駆 CD41a 陽性細胞への分化増殖を抑制しなかった (IC₅₀ : 20,000nmol/L 超)。

⑮ ヒト血小板による TPO の消失に対する作用⁴²⁾

TPO 受容体である MPL と JAK2 との結合を介したヒト血小板による TPO の消失⁴³⁾ に対するリトレシチニブの IC₅₀ 値は、20,000nmol/L 超であった。なお、この実験で評価したより強力な JAK2 阻害作用を示す薬物 (バリシチニブ及びトファシチニブ) の消失に対する影響は最大で 10% であった。

2) *in vivo* 試験

① ラットアジュバント誘発関節炎 (AIA) モデルにおける有効性⁴⁴⁾

JAK ファミリーキナーゼの阻害が疾患進行及び病理学的変化を抑制することが示されているラットの AIA モデル⁴⁵⁾ を用いて、ラットの後肢容積を指標に関節炎の発症を確認後、0.1~80mg/kg/日のリトレシチニブ又は溶媒を 1 日 1 回又は 1 日 2 回、7 日間経口投与した。リトレシチニブ 3 及び 10mg/kg の 1 日 1 回経口投与により、肢容積が有意に減少した。また、1 日 1 回投与時と 1 日 2 回投与時の有効性を比較したところ、いずれにおいても EC_{av50} は同程度であり、C_{av} が抗炎症反応を予測する PK パラメータとして適切であることが示された。

② 炎症性腸疾患 (IBD) マウスモデルにおける有効性⁴⁶⁾

a) デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 及び 2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBS) による化学物質誘発性 IBD モデルにおける有効性

マウスに 2 種類の化学物質 (DSS 及び TNBS) を投与した一般的な IBD モデルを用いて、リトレシチニブ 3、10、30 又は 100mg/kg を予防的に 1 日 2 回経口投与し、大腸炎の程度の軽減を評価した結果、リトレシチニブ 10mg/kg は、体重減少、疾患活動性、大腸の病理組織学的評価に基づく炎症程度及びバイオマーカーの大腸遺伝子発現を抑制した。IHC 染色分析から、リトレシチニブ 10 又は 30mg/kg では、マウス大腸の STAT3 及び STAT5 リン酸化の減少が確認された。これらの試験で採取した全血を用いたアッセイを実施したところ、リトレシチニブはすべての用量で共通 γ 鎖のサイトカイン IL-15 及び IL-21 によって刺激された STAT リン酸化を抑制した一方、IBD において防御的な効果を有する IL-10 又は IL-27 によって刺激される STAT のリン酸化には作用しなかった。

b) CD4⁺CD45RB^{high}CD25⁻細胞移植大腸炎モデルにおける有効性

CD4⁺CD45RB^{high}CD25⁻細胞を C. B-17/prkdc scid/scid マウスに移植した大腸炎モデルを用いて、リトレスチニブ 20 及び 60mg/kg を 1 日 2 回反復経口投与した結果、試験 27~31 日にマウスの疾患スコアが改善し、体重、結腸の重量・長さ又は結腸の病理組織学的所見に変化は認められなかった。リトレスチニブ 60mg/kg を投与した動物の結腸組織サンプルにおける遺伝子発現は、cd127、cldn10、prf1、il2 及び klrk1 の発現上昇、並びに foxp3 の発現低下を示したが、20mg/kg 群では ltf、fizz1、il1b 及び foxp3 の発現低下が示された。腸間膜リンパ節の細胞数に差はみられなかったが、CD4 陽性及び Foxp3 陽性制御性 T 細胞数はいずれの用量群でも減少した。

③多発性硬化症の EAE マウスモデルにおける有効性⁴⁷⁾

ヒトの疾患（多発性硬化症）と多くの類似性のあるマウスの自己免疫性脳脊髄炎（EAE）モデルを用いて、リトレスチニブ 20 及び 60mg/kg を 28 日間予防的連日投与した結果、EAE の発症を遅らせ、平均最高スコア、終了時の平均臨床スコア、EAE 発症率、発症日の中央値、終了時の体重変化量、並びに脊髄の病理組織学的検査による神経炎症、神経変性及び脱髄に基づく疾患の程度を用量依存的に低減した。また、EAE の発症日から 14 日間、リトレスチニブ 30 及び 100mg/kg を治療的に投与したところ、疾患の程度の軽減に明確な効果が認められた。IHC 染色分析により、リトレスチニブを投与したマウスの脊髄で STAT1、STAT3 及び STAT5 リン酸化の減少が認められた。

④AA マウスモデルにおける有効性⁴⁸⁾

AA モデルのマウス（皮膚移植した C3H/HeJ マウス）に ALZET 浸透圧ポンプを用いて、リトレスチニブ 30mg/kg を全身投与した結果、4 週間投与後の評価では、AA に関連した皮膚の炎症の改善と CD8 陽性エフェクターメモリー T 細胞の減少、SDLN（T 細胞の発生の主要部位）における NKG2D 陽性 CD8 陽性 T 細胞の減少がみられた。12 週間投与後の評価では、対照と比較して SDLN 内の CD8 陽性エフェクターメモリー T 細胞、NKG2D 陽性 CD8 陽性 T 細胞、IFN γ を産生する CD8 陽性 T 細胞の顕著な減少と発毛がみられた。12 週間の局所塗布後では、リトレスチニブは毛の再生を明確に回復させ、AA に関連した皮膚における CD8 陽性及び CD45 陽性の浸潤、並びに CD8 陽性エフェクター T 細胞を顕著に減少させた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与¹¹⁾

(外国人データ)

健康成人に本剤 50 mg を単回経口投与したときのリトレシニブの薬物動態パラメータを以下に示す。

本剤 50mg を単回経口投与したときのリトレシニブの薬物動態パラメータ

例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
6	253 (45)	0.5 (0.5-1.0)	384 (47)	1.13±0.17

T_{max} : 中央値 (範囲)、t_{1/2} : 算術平均値±標準偏差、その他のパラメータ : 幾何平均値 (幾何 CV%)

2) 反復投与

(日本人及び外国人データ)

健康成人に本剤 50、200 もしくは 400mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、約 4 日目までに定常状態に達し、C_{max} 及び AUC_{tau} は単回経口投与時と比較してそれぞれ 0.9~1.4 倍及び 1.0~1.8 倍であった¹¹⁾。T_{max} の中央値は 1 時間以内であり、t_{1/2} の平均値は 1.3~2.2 時間であった⁴⁹⁾。また、母集団薬物動態モデルにより推定した、日本人 AA 患者に本剤 50mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態時の C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均値 (幾何 CV%) は、それぞれ 431 (34) ng/mL 及び 1108 (39) ng·hr/mL であった⁵⁰⁾。

健康成人を対象にリトレシニブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	B7981001 試験 (外国人)					B7981008 試験 (日本人)
	50mg1 日 1 回	100mg1 日 2 回	200mg1 日 1 回	400mg1 日 1 回	200mg1 日 2 回	200mg1 日 1 回
N, n	6, 6	4, 4	5, 5	15, 14	5, 5	4, 4
AUC _{tau} (ng·h/mL)	540.1 (38)	1,984 (15)	4,069 (22)	10,040 (19)	5,207 (24)	4,983 (23)
C _{max} (ng/mL)	315.2 (38)	663.0 (35)	1,422 (28)	3,136 (26)	1,903 (27)	1,790 (43)
T _{max} (h)	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)	0.500 (0.500-0.500)
t _{1/2} (h)	1.30±0.241	2.11±0.341	1.84±0.409	2.16±0.100	2.27±0.212	1.78±0.153
CL/F (L/h)	92.56 (38)	50.43 (15)	49.14 (22)	39.85 (19)	38.41 (24)	40.14 (23)
V _z /F (L)	170.6 (26)	151.4 (27)	128.0 (29)	126.1 (18)	125.3 (18)	102.7 (22)

T_{max} は中央値 (範囲)、t_{1/2} は平均値±標準偏差、それ以外は幾何平均 (幾何 CV%) を示す。

N は投与群の試験参加者数、n は t_{1/2} 及び V_z/F が算出できた試験参加者数を示す。

反復投与期間 : B7981001 試験は 14 日間、B7981008 試験は 10 日間

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響⁵¹⁾

(外国人データ)

食事はリトレスチニブの全身曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないため、本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。

健康成人に高脂肪食摂取後に本剤 100mg カプセル剤を単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して C_{max} は 32%低下し、AUC は 11%増加した。国際共同後期第Ⅱ相／第Ⅲ相無作為化比較試験では本剤は食事の有無にかかわらず投与された。

2) 併用薬の影響

①併用薬がリトレスチニブの薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、リトレスチニブは複数のグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) 及び CYP 分子種 (CYP3A、CYP2C8、CYP1A2 及び CYP2C9) を介して代謝され、P-糖蛋白 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質であることが示された⁵²⁾。リトレスチニブは複数の GST 及び CYP 分子種を介して代謝されるため、特定の代謝経路の阻害によりリトレスチニブの曝露量が影響を受ける可能性は低い。特定のトランスポーターの阻害剤の併用によりリトレスチニブのバイオアベイラビリティが臨床的に意味のある影響を受ける可能性は低い⁵³⁾。

(外国人データ)^{54)、55)}

リトレスチニブをイトラコナゾール (CYP3A/P-gp 阻害薬) 又はリファンピシン (CYP 誘導薬) と併用投与したときのリトレスチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} に対する影響を評価した結果を以下に示す。

併用薬がリトレスチニブの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	投与量		例数	薬物動態パラメータの比 (%) (併用投与／単剤投与) (90%信頼区間)	
	併用薬	リトレスチニブ		C_{max}	AUC_{inf}
イトラコナゾール	200mg 1日1回4日間	30mg 単回投与 ^{a)}	12	103 (83, 127)	115 (105, 127)
リファンピシン	600mg 1日1回8日間	50mg 単回投与 ^{b)}	12	75 (63, 89)	56 (52, 60)

a) イトラコナゾール4日目の投与に続けてリトレスチニブを投与

b) リファンピシン8日目の投与2時間後にリトレスチニブを投与

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児には、リトレスチニブとして50mgを1日1回経口投与する。」である。

②リトレシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

a) *In vitro* 試験⁵⁶⁾

In vitro 試験の結果、リトレシチニブは CYP3A 及び CYP1A2 に対して時間依存的阻害を示し、CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 に対する誘導作用を示す可能性が示唆されたが、CYP2D6、UGT (UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7)、GST 又はスルホトランスフェラーゼ (SULT) の分子種を阻害しなかった。

また、リトレシチニブは BCRP、MATE1、MATE2K、OAT3 及び OCT1 を阻害する可能性が示されたが、P-gp 及び BSEP を阻害しなかった。M2 は BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 を阻害する可能性が示された。

b) 内在性バイオマーカーを用いた評価⁵⁷⁾

薬剤トランスポーターの内在性バイオマーカーを用いた評価の結果、リトレシチニブは OCT2、MATE1 及び MATE2K のバイオマーカーである N1-メチルニコチンアミド及びクレアチニン、OATP1B1 及び OATP1B3 のバイオマーカーであるコプロボルフィリン 1、並びに OAT1 及び OAT3 のバイオマーカーであるピリドキシン酸に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

c) 臨床薬物相互作用試験

(外国人データ)

臨床薬物相互作用試験の結果、リトレシチニブは CYP3A、CYP1A2 及び OCT1 を阻害することが示された。臨床薬物相互作用試験の結果は下表のとおりであった^{58) ~64)}。

リトレシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	投与量		例数	薬物動態パラメータの比 (%) (併用投与/単剤投与) (90%信頼区間)	
	併用薬	リトレシチニブ		C _{max}	AUC ^{a)}
ミダゾラム	2mg 単回投与 ^{b)}	200mg 1日1回11日間	12	181 (148, 221)	269 (216, 336)
エファビレンツ	50mg 単回投与 ^{b)}	200mg 1日1回11日間	12	88 (77, 101)	100 (95, 104)
カフェイン	100mg 単回投与 ^{c)}	200mg 1日1回9日間	12	110 (104, 116)	265 (234, 300)
トルブタミド	500mg 単回投与 ^{b)}	200mg 1日1回10日間	12	103 (97, 110)	99 (92, 107)
エチニルエスト ラジオール	30 µg 単回投与 ^{b)}	200mg 1日1回11日間	12	88 (78, 100)	82 (76, 89)
レボノルゲスト レル	150 µg 単回投与 ^{b)}		12	103 (97, 109)	113 (104, 122)
エチニルエスト ラジオール	30 µg 単回投与 ^{b)}	50mg 1日1回11日間	28	92 (84, 101)	98 (91, 106)
レボノルゲスト レル	150 µg 単回投与 ^{b)}		28	80 (73, 88)	88 (83, 93)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児には、リトレシチニブとして50mgを1日1回経口投与する。」である。

リトレシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響（つづき）

併用薬	投与量		例数	薬物動態パラメータの比 (%) (併用投与/単剤投与) (90%信頼区間)	
	併用薬	リトレシチニブ		C _{max}	AUC ^{a)}
ロスバスタチン	10mg 単回投与 ^{c)}	200mg 1日1回10日間	12	73 (63, 83)	87 (75, 101)
スマトリプタン	25mg 単回投与 ^{d)}	400mg 単回投与	10	87 (73, 103)	130 (117, 144)
	25mg 単回投与 ^{e)}	400mg 単回投与	10	150 (126, 178)	150 (135, 166)

ミダゾラム：CYP3A 基質、エファビレンツ：CYP2B6 基質、カフェイン：CYP1A2 基質、トルブタミド：CYP2C9 基質、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル：経口避妊薬、ロスバスタチン：OATP1B1、OATP1B3、BCRP 及び OAT3 基質、スマトリプタン：OCT1 基質

a) エファビレンツ：AUC_{0-72hr}、レボノルゲストレル：AUC_{last}、それ以外：AUC_{inf}

b) リトレシチニブ投与 10 日目に投与

c) リトレシチニブ投与 8 日目に投与

d) リトレシチニブ投与後 5 分以内に投与

e) リトレシチニブ投与の 8 時間後に投与

「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析及び母集団薬物動態解析

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析の結果、一次吸収速度定数は 7.91/h と推定された⁶⁵⁾。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス⁶⁶⁾

(外国人データ)

健康成人 6 例に ¹⁴C 標識リトレシチニブ 60 μg を単回静脈内投与したときのリトレシチニブの全身クリアランスの幾何平均値は 44L/h であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレシチニブとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

(5) 分布容積⁶⁶⁾

(外国人データ)

健康成人 6 例に ^{14}C 標識リトレンチニブ $60\ \mu\text{g}$ を単回静脈内投与したときのリトレンチニブの定常状態時の分布容積 (V_{ss}) の幾何平均値は 74L であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法⁶⁵⁾

一次吸収過程並びに非定常の CL 及び F を含む 2-コンパートメントモデル解析

(2) パラメータ変動要因⁶⁵⁾

リトレンチニブ濃度の変動の原因となる重要な内因性要因 (定常状態時に、リトレンチニブ錠剤を用いて 50mg 1 日 1 回投与を受けた体重 70kg の健康被験者と比較) には以下のものがあった。

- AA 患者では健康被験者と比較して、定常状態時の AUC_{tau} の 45% の増加及び C_{max} の 8% の増加が認められた。
- 低体重の患者 (47kg、解析対象集団の 5 パーセンタイル) では、70kg の患者と比べて、定常状態時の AUC_{tau} の 45% の増加及び C_{max} の 52% の増加が認められた。
- 高体重の患者 (101kg、解析対象集団の 95 パーセンタイル) では、70kg の患者と比べて、定常状態時の AUC_{tau} の 30% の減少及び C_{max} の 32% の減少が認められた。
- 重度の腎機能障害を有する患者では、健康被験者と比べて、定常状態時の AUC_{tau} の 47% の増加及び C_{max} の 41% の増加が認められた。
- 中等度の肝機能障害を有する患者では、健康被験者と比べて、定常状態時の AUC_{tau} の 35% の増加及び C_{max} の 30% の増加が認められた。

リトレンチニブ濃度の変動の原因となる外因性要因 (定常状態時に、リトレンチニブ錠剤の 50mg 1 日 1 回投与を受けた体重 70kg の健康被験者と比較) には以下のものがあった。

- 高脂肪食摂食後の投与では、空腹時投与と比較して、定常状態時の C_{max} に 24% の減少が認められたが、 AUC_{tau} に有意な影響は認められなかった。

上記で PK の重要な共変量として特定された内因性及び外因性要因は、いずれも AA 患者に対し用量調整を必要とするような臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレンチニブとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ⁶⁶⁾
(外国人データ)

健康成人に¹⁴C 標識又は非標識リトレンチニブ 200mg を単回経口投与及び¹⁴C 標識リトレンチニブ 60 μ g を単回静脈内投与した結果、リトレンチニブの吸収率は約 89%、バイオアベイラビリティは約 64%であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性^{67)、68)}

該当資料なし

<参考> (ラット及びイヌ)

ラットに¹⁴C 標識リトレンチニブ (10mg/kg、200 μ Ci/kg) を単回経口投与した結果、放射能の脳/血漿中の AUC 比は約 0.05 であったことから、リトレンチニブ及びその代謝物の脳への分布はわずかであることが示された。

イヌにリトレンチニブ 40mg/kg/日を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した結果、最終投与の約 1 時間後の脳各部位におけるリトレンチニブの濃度は 1,080~1,350ng/g であり、血漿中濃度 (11,300ng/mL) の 10%であることが示された。脳中の代謝物プロファイルは評価したいずれの部位 (上オリーブ核、蝸牛核及び海馬) においても類似しており、血漿中と同様に未変化体に加えて M2 が主代謝物として検出された。

(2) 血液－胎盤関門通過性⁶⁹⁾

該当資料なし

<参考> (ラット及びウサギ)

胚・胎児発生に関する試験 (ラット及びウサギ)、出生前及び出生後の発生に関する試験 (ラット) の結果から、リトレンチニブ又はその代謝物が胎盤を通過する可能性が考えられた。

「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(3) 乳汁への移行性⁷⁰⁾

該当資料なし

<参考> (ラット)

授乳中のラットにリトレンチニブを 30mg/kg で単回経口投与した結果、リトレンチニブの乳汁中濃度は投与後 8 時間まで定量可能であり、乳汁中濃度の AUC は血漿中濃度と比較しては 2.2 倍高かった。投与後 24 時間においては血漿中及び乳汁中のいずれにおいても定量限界未満まで低下しており、乳汁中濃度と血漿中濃度はほぼ並行して推移した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレンチニブとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

組織分布 (ラット) ⁶⁷⁾

ラットに ¹⁴C 標識リトレシチニブ (10mg/kg、200 μ Ci/kg) を単回経口投与した結果、¹⁴C 標識リトレシチニブ由来放射能の分布は広範かつ速やかであり、ほとんどの組織で C_{max} は投与後 0.25 時間～0.5 時間に認められた。脳、脊髄、骨、白色脂肪、胸腺、精巣及び鼻甲介を除く大部分の組織で血漿中濃度の AUC を超える放射能が認められた。心臓、腎臓、胃壁、甲状腺、肺、肝臓及びメラニン含有組織 (眼、ぶどう膜、副腎) で高い放射能濃度が認められた。放射能は副腎、大動脈、血液 (心臓内)、眼、心臓、水晶体、肝臓、肺、腎臓、脾臓及びぶどう膜を除く組織で投与後 336 時間又は 672 時間までに定量下限値 (26.7ng eq/g) 未満まで低下した。投与後 8 時間以降は定量下限値付近の値を示した水晶体を除く組織では投与後 672 時間には C_{max} の 5% 未満まで、水晶体においても 8% 未満まで低下していた。

血球移行性 (*in vitro*) ⁷¹⁾

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの全血を用いて、リトレシチニブ及び M2 の血球移行を 1 μ mol/L の濃度で評価した。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血液/血漿中濃度比 (C_b/C_p) から、リトレシチニブはラットでは赤血球と血漿にほぼ均等に分布するが、イヌ及びヒトではやや血球に移行しやすいことが示された。M2 の血球移行はリトレシチニブより低い傾向がみられ、ウサギでは赤血球と血漿にほぼ均等に分布するが、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける血球移行性は低いことが示された。

リトレシチニブ及び M2 の血液/血漿中濃度比 (1 μ mol/L)

	マウス	ラット	ウサギ	イヌ	ヒト
リトレシチニブ	—	0.99	—	1.57	1.62
M2	0.55	0.55	0.83	0.52	0.68

(6) 血漿蛋白結合率 ⁷²⁾

(*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、ヒト血液/血漿中濃度比は 1.6 であった。

7. 排泄

排泄部位及び排泄率⁶⁶⁾

(外国人データ)

リトレスチニブは主に代謝により消失し、投与量の約4%が未変化体として尿中に排泄される。健康成人に¹⁴C 標識リトレスチニブ 200mg を単回経口投与したとき、尿及び糞中にそれぞれ投与した放射能の66%及び20%が排泄された。

8. トランスポーターに関する情報⁵⁶⁾

(*in vitro*)

リトレスチニブは、P-gp 及び BCRP の基質となることが示されたが、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質とはならなかった。リトレスチニブは P-gp 及び BSEP を阻害しなかったが、BCRP、MATE1、MATE2K、OAT3 及び OCT1 を阻害する可能性が示された。主要代謝物である M2 は、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 を阻害する可能性が示された。

リトレスチニブ及び M2 の薬物トランスポーターに関する *in vitro* 試験

	トランスポーター	評価濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	阻害能 IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$) ^{a)}
リトレスチニブ	P-gp	50~300	>300 (21%)
	BSEP	0.82~200	>200 (19%)
	BCRP	0.061~1000	27.0 (97%)
	OAT1	0.061~1000	156 (85%)
	OAT3	0.018~300	41.3 (84%)
	OATP1B1	0.018~1000	312 (74%)
	OATP1B3	0.018~1000	934 (55%)
	OCT1	0.018~1000	3.74 (100%)
	OCT2	0.07~300	55.2 (89%)
	MATE1	0.07~300	51.4 (77%)
	MATE2K	0.07~300	48.3 (74%)
M2	P-gp	0.018~300	44.1 (90%)
	BCRP	0.018~300	5.6 (96%)
	OAT1	0.018~300	>300 (40%)
	OAT3	0.018~300	>300 (43%)
	OATP1B1	0.018~300	2.0 (100%)
	OATP1B3	0.018~300	8.4 (100%)
	OCT1	0.018~300	0.86 (99%)
	OCT2	0.018~300	>300 (45%)
	MATE1	0.018~300	>300 (7%)
	MATE2K	0.018~300	>300 (8%)

a) 括弧内は最大阻害率を示す

9. 透析等による除去率

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び12歳以上の小児には、リトレスチニブとして50mgを1日1回経口投与する。」である。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者⁷⁵⁾

(外国人データ)

重度の腎機能障害患者 (eGFR 30mL/min 未満) に本剤 50 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのリトレンチニブの 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。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。

(2) 肝機能障害患者

(外国人データ)

中等度の肝機能障害患者 (Child Pugh 分類 B) に本剤 30 mg 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ンチニブの C_{max} 及び AUC_{tau} はそれぞれ 4% 及び 19% 増加した⁷⁶⁾。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。

(3) 小児患者⁶⁵⁾

母集団薬物動態解析の結果、12 歳以上 18 歳未満の小児患者の曝露量は成人と比較して臨床的に重要な違いは認められなかった。

11. その他

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレンチニブとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤投与により、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。 [2. 2、2. 3、8. 1-8. 3、8. 9、9. 1. 1、9. 1. 2、9. 1. 5、11. 1. 1、15. 1. 1、15. 1. 2 参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。 [2. 2、8. 1、8. 3、9. 1. 1、9. 1. 5、11. 1. 1、15. 1. 1 参照]

1.2.2 結核

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤において、播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

JAK 阻害剤において、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者に投与後活動性結核が認められた例も報告されている。 [2. 3、8. 2、9. 1. 2、11. 1. 1 参照]

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

<解説>

本剤投与による安全性上のリスクを最小化するため、臨床試験から得られた結果、ファイザー社の企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）^{*}に基づき、他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤の添付文書を参考に設定した。

^{*}CCDS：各国の添付文書を作成する際に基準としている製品情報文書。安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている。なお、世界中の安全性情報を集積、評価し、最新の情報が反映されるように逐次改訂される。

AA 患者対象の臨床試験 3 試験（B7931005 試験、B7981015 試験及び B7981037 試験）におけるプラセボ対照期（24 週間）の併合データ（以下、「PCPAA 集団」）及び AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験 [B7931005 試験、B7981015 試験、B7981037 試験及び B7981032 試験（2022 年 5 月 30 日データ

カットオフ]の併合データ(以下、「AA対象4試験併合集団」)において、重篤な感染症、結核、肺炎、敗血症、日和見感染症、带状疱疹及び悪性腫瘍の発現が認められている。これらの事象の定義は、〈解説〉の末尾の表に記載した。

PCPAA集団において、感染症及びウイルス再活性化の発現割合は本剤投与群とプラセボ群で明らかな差は認められなかったものの、重篤な感染症、敗血症、日和見感染症及び带状疱疹は本剤投与群のみに認められた。重篤な感染症は、AA対象4試験併合集団の50mg併合投与例^{※※}12例(虫垂炎4例、COVID-19 2例、蓄膿/敗血症、ブドウ球菌性敗血症、腎盂腎炎、外陰部膿瘍、COVID-19肺炎、COVID-19肺炎/敗血症性ショック各1例)に認められ、このうち蓄膿/敗血症及び腎盂腎炎各1例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

結核は、AA対象4試験併合集団の50mg併合投与例27例に認められたが、いずれも活動性結核の基準に該当しないと判定された。

日和見感染と判定された当該事象は多神経分節性带状疱疹であり、播種性带状疱疹ではなかった。また非重篤であり、治験又は投与の中止には至らなかった。

※※50mg投与例、200/50mg投与例(いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む)並びにB7981015試験の10mg、30mg及び200/30mg投与群の被験者でB7981032試験に移行し、本剤50mgが投与された後のデータを併合した成績

また、臨床試験間の成績の比較に限界はあるが、AA対象4試験併合集団の50mg併合投与例における感染症、重篤な感染症、带状疱疹及びウイルスの再活性化の発現率(Crude Incidence Rate)(それぞれ40.6、0.6、0.9及び2.3例/100人・年)は、AA患者を対象としたバリシチニブの臨床試験の併合データにおける4mg投与例の発現率(44.4、0.7、1.5及び1.8例/100人・年)と同程度であった。なお、B7981015試験の被験者と類似した外部コホートにおける重篤な感染症及び带状疱疹の発現率(95%CI)は、米国の医療請求データベースを用いた後向きコホート研究ではそれぞれ1.15(0.95, 1.39)及び0.55(0.42, 0.73)例/100人・年、デンマーク国民健康登録簿を用いた後向きコホート研究ではそれぞれ1.80(1.61, 2.00)及び1.14(0.99, 1.30)例/100人・年であり、AA対象4試験併合集団の50mg併合投与例における発現率は、いずれの事象についても外部コホートにおける発現率を大きく上回ることはなかった。日本人部分集団において、全体集団と比較して感染症に関連する有害事象の発現状況に明らかな差は認められず、重篤な感染症、結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症は認められなかった。

悪性腫瘍については、AA対象4試験併合集団の50mg併合投与例における悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌(NMSC)を除く)は7例(乳癌3例、乳腺浸潤性小葉癌、甲状腺乳頭癌、精巣癌、悪性黒色腫各1例)、NMSCは3例(基底細胞癌2例、ボーエン病1例)に認められ、乳癌2例、精巣癌及び悪性黒色腫各1例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

AA対象4試験併合集団の50mg併合投与例における悪性腫瘍(NMSCを除く)及びNMSCの発現率はそれぞれ0.3及び0.2例/100人・年であり、AA患者を対象としたバリシチニブの臨床試験の併合データにおける発現率(悪性腫瘍(NMSCを除く):4mg投与例[0.3例/100人・年]、2mg投与例[発現なし]、NMSC:4mg投与例[発現なし]、2mg投与例[0.2例/100人・年])と同程度であった。なお、B7981015試験の被験者と類似した外部コホートにおける悪性腫瘍(NMSCを除く)の発現率(95%CI)は、米国の医療請求データベースを用いた後向きコホート研究では1.00(0.82, 1.23)例/100人・年、デンマーク国民健康登録簿を用いた後向きコホート研究では0.56(0.46, 0.68)例/100人・年であり、AA対象4試験併合集団の50mg併合投与例における発現率は、外部コホートにおける発現率を上回ることはなかった。

PCPAA集団及びAA対象4試験併合集団の日本人部分集団において、悪性腫瘍の発現は認められな

かった。

上記の成績を踏まえて、本剤の免疫抑制作用により感染症のリスクが増大する可能性があること、本剤の薬理作用から本剤投与による長期間の免疫抑制状態が発がんリスクを上昇させる可能性は否定できないこと、臨床試験において本剤投与例でもバリシチニブ投与例と同程度の悪性腫瘍の発現が認められていることから、既承認の JAK 阻害剤と同様に注意喚起を設定した。

事象	定義
重篤な感染症	「感染症および寄生虫症 (SOC)」に含まれる PT のうち、重篤な有害事象
結核	下記の PT に基づく事象 副腎結核、骨結核、ウシ結核、脈絡膜結核結節、先天性結核症、乳腺結核、結核性腱鞘炎、食道結核、口腔結核、結核性心膜炎、眼結核、泌尿生殖器結核、胸腔内リンパ節結核、末梢リンパ節結核、尿管結核、結核性結膜炎、皮膚結核、播種性 BCG 感染、播種性結核、耳結核、精巣上体結核、硬結性紅斑、肺外結核、女性生殖器結核、免疫再構築炎症反応症候群関連結核、腸結核、関節結核、潜伏結核、尋常性狼瘡、リンパ節結核、男性生殖器結核、結核性腹膜炎、結核性前立腺炎、肺結核腫、肺結核、腎結核、結核性卵管炎、珪肺結核、脾臓結核、甲状腺結核、中枢神経系結核腫、結核、膀胱結核、消化器結核、肝結核、中枢神経系結核、結核性子宮内膜炎、結核性喉頭炎、結核性胸膜炎、結核性髄膜炎、結核菌群検査、結核菌群検査陽性、ツベルクリン反応、ツベルクリン反応偽陽性、ツベルクリン反応陽性、インターフェロニンγ 応答測定、インターフェロニンγ 応答測定陽性、非定型マイコバクテリウム検査陽性、セロコンバージョン検査、セロコンバージョン検査陽性、結核菌検査偽陽性
日和見感染症	外部判定委員会により判定された事象
带状疱疹	下記の PT に基づく事象 带状疱疹、陰部带状疱疹、皮膚播種性带状疱疹、神経合併症を伴う带状疱疹感染、带状疱疹性髄膜炎、带状疱疹性髄膜脳炎、带状疱疹性髄膜脊髄炎、带状疱疹性髄膜神経根炎、带状疱疹性壊死性網膜炎、耳带状疱疹、带状疱疹性咽頭炎、带状疱疹再燃、眼带状疱疹、水痘带状疱疹性胃炎、水痘带状疱疹性食道炎、水痘带状疱疹性肺炎、水痘带状疱疹性敗血症、水痘带状疱疹ウイルス感染、ヘルペス後神経痛
NMSC	外部判定委員会により判定された事象
NMSC を除く悪性腫瘍	外部判定委員会により判定された事象

MedDRA ver. 25.0 (MedDRA/J ver. 25.0)

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者 [症状が悪化するおそれがある。]
[1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.5、11.1.1、15.1.1 参照]
- 2.3 活動性結核の患者 [症状が悪化するおそれがある。] [1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1 参照]
- 2.4 重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）のある患者 [9.3.1、16.6.2 参照]
- 2.5 好中球数が 1,000/mm³未満の患者 [8.6、9.1.6、11.1.2 参照]
- 2.6 リンパ球数が 500/mm³未満の患者 [8.6、9.1.7、11.1.2 参照]
- 2.7 ヘモグロビン値が 8.0g/dL 未満の患者 [8.6、9.1.8、11.1.2 参照]
- 2.8 血小板数が 100,000/mm³未満の患者 [8.6、9.1.9、11.1.2 参照]
- 2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

<解説>

- 2.1 一般的な注意喚起として設定した。
- 2.2 他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。
- 2.3 CCDS 及び他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に、日本が結核の低まん延国ではないことを考慮して設定した。
- 2.4 本剤の投与による免疫抑制作用のリスクを踏まえ設定した。
重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する被験者を対象とした試験は実施していない。肝疾患により既に感染のリスクを負っていることに加え、本剤の投与による免疫抑制作用のリスクがあることを考慮した。
- 2.5-2.8 臨床試験から得られた安全性情報に基づき、好中球数減少、ヘモグロビン値減少のリスクを最小化し管理するための対策として、他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。また、本剤の投与によりリンパ球数減少及び血小板数減少を更に悪化させるおそれがあるため、CCDS に基づき設定した。
PCPAA 集団において、リンパ球数減少の発現割合はプラセボ群と比較して本剤投与群で高く、また、血小板数減少は本剤投与群のみに認められた。貧血、ヘモグロビン値減少及び好中球数減少については、プラセボ群と本剤投与群で発現割合に顕著な差は認められず、CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) グレード 3 以上のヘモグロビン値の減少 (8.0g/dL 未満) 及び好中球数の減少 (1,000/mm³ 未満) はいずれの投与群でも認められなかったことから、これらの事象の発現リスクは低いと考える。
臨床試験において本剤投与例でヘモグロビン値減少及び好中球数減少が認められていること、非臨床試験において赤血球パラメータへの影響が認められていること、並びに既承認の JAK 阻害剤においてヘモグロビン値減少及び好中球数減少の発現が注意喚起されていることを踏まえると、本剤投与によるヘモグロビン値減少及び好中球数減少の発現リスクは否定できない。上記を踏まえ、リンパ球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン値減少及び好中球数減少について、既承認の JAK 阻害剤と同様に、その発現を最小限に抑えるための、本剤投与前のスクリーニングと本剤投与中の定期的なモニタリング、及びこれらのパラメータが低値の患者では本剤投与を避ける旨の注意喚起として、設定した。
- 2.9 非臨床試験の所見に基づき、CCDS 及び他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。
ラット及びウサギ胚・胎児発生試験において内臓又は骨格奇形が観察されており、胎児発育に関する無毒性量投与時の非結合型の本薬血中曝露量と臨床曝露量との間に一定の安全域を有するが、他の JAK 阻害剤と同様に、本剤は潜在的な催奇形性リスクを有すると考える。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、免疫反応に関与する JAK3 及び tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma (TEC) ファミリーキナーゼを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.2、9.1.1、9.1.5、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.2、11.1.1 参照]
- 8.3 ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹、口腔ヘルペス等）が報告されていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[1.1、1.2.1、11.1.1 参照]
- 8.4 JAK 阻害剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3 参照]
- 8.5 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤開始直前及び投与中の生ワクチンの接種は行わないこと。
- 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。[2.5-2.8、9.1.6-9.1.9、11.1.2 参照]
- 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。臨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。[11.1.4 参照]
- 8.9 固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.1、15.1.2 参照]

<解説>

- 8.1、8.2 CCDS に基づき、他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。
本剤は免疫反応に関与する JAK3 を阻害し、臨床試験でも重篤な感染症、結核、肺炎、敗血症、日和見感染症及び帯状疱疹の発現が認められていることから、本剤投与時の重篤な感染症等の発現リスクに関する注意喚起を行うとともに、結核に対して、本剤投与に先立つスクリーニング検査及び本剤投与開始後のモニタリング等の適切な対応がなされるよう、設定した。（「VIII-1. 警告内容とその理由」の項<解説>参照）
- 8.3 臨床試験から得られた結果を踏まえ、CCDS に基づき設定した。
PCPAA 集団及び AA 対象 4 試験併合集団において、ヘルペスウイルス等の再活性化が報告されている。（「VIII-1. 警告内容とその理由」の項<解説>参照）

- 8.4 CCDSに基づき、他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。
PCPAA 集団及び AA 対象 4 試験併合集団において、B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められていないが、ヘルペスウイルス等の再活性化が認められている。「VIII-1. 警告内容とその理由」の項〈解説〉参照)
- 8.5 CCDSに基づき、他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。
本剤投与中の生ワクチン接種における安全性は確認されていないが、本剤は免疫抑制作用を有するため、感染症発現のリスクを否定できないことから設定した。
- 8.6、8.7 臨床試験から得られた結果を踏まえ、CCDSに基づき設定した。
脂質異常症について、PCPAA 集団ではプラセボ群と本剤投与群での発現割合は同程度であるが、本剤投与後に脂質検査値の上昇が認められている。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については「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項〈解説〉を参照すること。
- 8.8 肝機能障害のリスクを最小化し管理するための対策として、他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。
- 8.9 臨床試験において固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されていることを踏まえ設定した。「VIII-1. 警告内容とその理由」の項〈解説〉参照)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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

[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照]

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

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

- ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- ・インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

[1.1、1.2.2、2.3、8.2 参照]

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）

肝機能検査値や HBV DNA のモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。JAK 阻害剤を投与された B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、HBs 抗原陽性、又は HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性かつ HBs 抗体陰性、又は HBV DNA 陽性の患者は臨床試験では除外されている。 [8.4 参照]

9.1.4 C型肝炎患者

HCV 抗体陽性及び HCV RNA 陽性の患者は臨床試験では除外されている。

9.1.5 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが高い。 [1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照]

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。 [2.5、8.6、11.1.2 参照]

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。 [2.6、8.6、11.1.2 参照]

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。 [2.7、8.6、11.1.2 参照]

9.1.9 血小板減少（血小板数 100,000/mm³未満を除く）のある患者

血小板減少が更に悪化するおそれがある。 [2.8、8.6、11.1.2 参照]

9.1.10 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.3 参照]

<解説>

9.1.1、9.1.2 感染症のリスクを最小化するため、CCDSに基づき、他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。（「VIII-1. 警告内容とその理由」の項<解説>参照）

9.1.3、9.1.4 臨床試験における対象患者及び CCDS に基づき、他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。

PCPAA 集団及び AA 対象 4 試験併合集団において、B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められていないが、JAK 阻害剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていることから、本剤も JAK 阻害剤であるため、設定した。

9.1.5 感染症のリスクを最小化するため、CCDSに基づき、他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。

9.1.6-9.1.9 臨床試験から得られた安全性情報に基づき、好中球数減少、ヘモグロビン値減少のリスクを最小化し管理するための対策として、他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。また、臨床試験における対象患者及び CCDS に基づき設定した。（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項<解説>参照）

9.1.10 CCDS に基づき、他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。

AA 対象 4 試験併合集団の 50mg 投与例において静脈血栓塞栓関連事象は 1 例（肺塞栓症）、動脈血栓塞栓関連事象は 2 例（網膜動脈閉塞、急性心筋梗塞各 1 例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。また、いずれの被験者も血栓塞栓事象のリスク因子を有していた。なお、AA 対象 4 試験併合集団の 50mg 併合投与例において認められた静脈血栓塞栓関連事象の一つである肺塞栓症及び動脈血栓塞栓関連事象の発現率は 0.05 及び 0.10 例/100 人・年であり、B7981015 試験の被験者と類似した外部コホートにおける肺塞栓症及び動脈血栓塞栓関連事象の発現率（95%CI）（米国の医療請求データベースを用いた後向きコホート研究：それぞれ 0.07（0.03, 0.14）及び 0.05（0.02, 0.13）例/100 人・年、デンマーク国民健康登録簿を用いた後向きコホート研究：それぞれ 0.04（0.01, 0.07）及び 0.02（0.01, 0.05）例/100 人・年）と同程度であった。

PCPAA 集団及び AA 対象 4 試験併合集団の日本人部分集団において、血栓塞栓関連事象の発現は認められなかった。

以上より、現時点では本剤投与による血栓塞栓関連事象の発現リスクの増加は示唆されていないが、本剤投与例で血栓塞栓関連事象が認められていること、既承認の JAK 阻害剤で静脈血栓塞栓症は既知の安全性リスクとされていることから、設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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。 [2.4、16.6.2 参照]

<解説>

重度の肝機能障害 (Child Pugh 分類 C) のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。肝疾患により既に感染のリスクを負っていることに加え、本剤の投与による免疫抑制のリスクがあることを考慮して設定した。

中等度の肝機能障害患者については、「VII-10. (2) 肝機能障害患者」の項参照

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。

<解説>

臨床試験における対象患者及び CCDS に基づき設定した。

ラット及びウサギ胚・胎児発生試験において内臓又は骨格奇形が観察されており、胎児発育に関する無毒性量投与時の非結合型の本薬血中曝露量と臨床曝露量との間に一定の安全域を有するが、他の JAK 阻害剤と同様に、本剤は潜在的な催奇形性リスクを有すると考える。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ラット及びウサギの胚・胎児発生試験において、器官形成期の経口投与で胎児毒性が認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤 50mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度と比較したときそれぞれ 49 倍及び 55 倍であった⁷⁷⁾。ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験では、出生後生存率及び出生児体重の低下、性成熟への影響並びに黄体数の減少が認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤 50mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度と比較したとき 41 倍であった⁷⁷⁾。 [2.9 参照]

<解説>

非臨床試験の所見に基づき、CCDS 及び他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定し、非臨床試験の所見を記載した。

ラット及びウサギ胚・胎児発生試験において内臓又は骨格奇形が観察されており、胎児発育に関する無毒性量投与時の非結合型の本薬血中曝露量と臨床曝露量との間に一定の安全域を有するが、他の JAK 阻害剤と同様に、本剤は潜在的な催奇形性リスクを有すると考える。

(「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている⁷⁰⁾。

<解説>

非臨床試験の所見に基づき設定した。

(参考)

授乳中の雌 Sprague-Dawley ラットにリトレンチニブを 30mg/kg で単回経口投与し、投与後 1、3、8 及び 24 時間における乳汁及び血漿中リトレンチニブ濃度を測定した。

リトレンチニブの乳汁中濃度は投与後 8 時間まで定量可能であり、乳汁中濃度の AUC は血漿中濃度と比較して 2.2 倍高かった。投与後 24 時間においては血漿中及び乳汁中のいずれにおいても定量限界未満まで低下しており、乳汁中濃度と血漿中濃度はほぼ並行して推移した。

(7) 小児等

9.7 小児等

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

臨床試験の対象患者の情報及び CCDS に基づき設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は CYP3A に対する中程度の阻害作用及び CYP1A2 に対する阻害作用を有する。[16.7.2 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム等 [16.7.2 参照]	CYP3A 基質であり、安全域が狭く、血中濃度の上昇により重篤な副作用が発現する可能性のある薬剤と併用する場合には慎重に投与し、必要に応じて減量を考慮すること。	本剤が CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP1A2 の基質となる薬剤 テオフィリン等	CYP1A2 基質であり、安全域が狭く、血中濃度の上昇により重篤な副作用が発現する可能性のある薬剤と併用する場合には慎重に投与し、必要に応じて減量を考慮すること。	本剤が CYP1A2 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

<解説>

臨床薬物相互作用試験（B7981017 試験及び B7981054 試験）から得られた結果を踏まえ、CCDS に基づき設定した。

（参考）

ミダゾラム及びエファビレンツの薬物動態に対するリトレスチニブ 200mg QD 反復投与の影響（B7981017 試験）⁵⁸⁾

健康治験参加者を対象に、リトレスチニブ 200mg QD の反復投与がミダゾラム 2mg 及びエファビレンツ 50mg の単回経口投与時の PK に及ぼす影響を評価した結果、ミダゾラム及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} 及び C_{max} の幾何平均値は、リトレスチニブ反復投与の併用時では、非併用時と比較してそれぞれ 2.7 倍及び 1.8 倍高かった。ミダゾラム及びエファビレンツの単回投与時（対照投与）に対するリトレスチニブ反復投与の併用時（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。90%CI は生物学的同等性の許容範囲（80%～125%）の上限から逸脱した。

ミダゾラム及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} 及び C_{max} の幾何平均値は、リトレスチニブ反復投与の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）に対するリトレスチニブ反復投与の併用時（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 は生物学的同等性の許容範囲内（80%～125%）であった。

カフェインの薬物動態に対するリトレスチニブ 200mg QD 反復投与の影響（B7981054 試験）⁵⁹⁾

健康治験参加者を対象に、カフェイン 100mg を単回経口投与したときの PK (AUC_{inf}) に対するリトレスチニブ 200mg QD の反復投与の影響を評価した結果、リトレスチニブ（200mg QD）の反復投与と併用してカフェイン（100mg）を投与したときの血漿中カフェイン濃度の中央値は、カフェインを単回投与したときよりも高かった。リトレスチニブ併用の有無にかかわらず、カフェインの T_{max}

の中央値（約 1.0 時間）は同程度であった。カフェインの $t_{1/2}$ の平均値は、カフェインを単独投与したときは 5.193 時間であり、定常状態のリトレンチニブ濃度下でカフェインを併用投与したときは 12.00 時間であった。カフェインの経口クリアランスは、リトレンチニブ濃度が定常状態下でカフェインを併用投与したとき (2.407L/h) では、カフェインを単独投与したとき (6.385L/h) よりも低かった。

カフェインを単独投与したとき（対照投与）に対する定常状態のリトレンチニブ濃度下でカフェインを併用投与したとき（試験投与）のカフェインの AUC_{inf} 及び 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%) 及び 109.74% (103.90%, 115.91%) であった。リトレンチニブと併用したときのカフェインの AUC_{inf} 調整済み幾何平均値は、カフェインの単独投与時よりも約 2.7 倍に増加したが、 C_{max} は同程度（約 1.1 倍）であった。

（「VII-1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照）

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

帯状疱疹 (0.9%)、口腔ヘルペス (0.8%)、単純ヘルペス (0.5%)、COVID-19 (0.2%)、敗血症 (0.1%) 等があらわれることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、感染症がコントロールできるようになるまで本剤を休薬すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1-8.3、9.1.1、9.1.5、15.1.1 参照]

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 (0.2%)、好中球減少 (0.2%)

リンパ球数：本剤投与開始後、 $500/mm^3$ 未満となった場合には、 $500/mm^3$ 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、 $100,000/mm^3$ 未満となった場合には、 $100,000/mm^3$ 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、 $1,000/mm^3$ 未満となった場合には、 $1,000/mm^3$ 以上に回復するまで休薬すること。[2.5-2.8、8.6、9.1.6-9.1.9 参照]

11.1.3 静脈血栓塞栓症 (頻度不明)

[9.1.10 参照]

11.1.4 肝機能障害

ALT (0.9%)、AST (0.5%) の上昇等を伴う肝機能障害 (頻度不明) があらわれることがある。[8.8 参照]

11.1.5 出血

鼻出血 (0.5%)、尿中血陽性 (0.1%)、挫傷 (0.1%) 等の出血 (頻度不明) があらわれることがある。

<解説>

臨床試験から得られた安全性情報に基づき、本剤で特に注意を要する事象として感染症、リンパ球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、好中球減少、静脈血栓塞栓症、肝機能障害及び出血に関する注意喚起を CCDS 及び他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。

感染症

本剤の臨床試験で重篤な感染症が認められており、本剤の免疫抑制作用により、感染症のリスクが増大することが予測されるため設定した。なお、帯状疱疹は JAK 阻害剤の使用との関連性が報告されており、本剤の臨床試験で帯状疱疹が認められている。関節リウマチ患者では、帯状疱疹のリスクは北南米及び欧州と比較してアジア地域で高いとの報告がある。

リンパ球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、好中球減少

本剤並びに他の JAK 阻害剤の臨床試験でリンパ球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン値減少及び好中球数減少の有害事象が認められているため設定した。

静脈血栓塞栓症

本剤が静脈血栓塞栓症のリスクを増加させる機序は不明であるが、他の JAK 阻害剤で血栓塞栓症のリスクが認められているため設定した。

肝機能障害

JAK 阻害剤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、インターロイキン-6 (IL-6) 阻害作用に関係していると考えられる。リトシチニブは IL-6 のシグナル伝達を阻害しないが、本剤の臨床試験で ALT 増加及び AST 増加などの肝機能障害に関連する有害事象が認められているため設定した。

出血

既承認のブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤では出血がリスクとして特定されており、また、本剤の臨床試験においても出血関連事象が認められている。ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤の投与により出血事象が多く発現する理由は、ブルトン型チロシンキナーゼ阻害及び TEC 阻害だけに起因するものではなく、ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤による細胞内シグナル伝達阻害に加えて、腫瘍負荷による造血機能抑制の複合作用により出血事象が多く発現するものと考えられる。本剤はブルトン型チロシンキナーゼ阻害作用を有し、本剤の臨床試験で出血に関連する有害事象が認められているため設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	1%以上	1%未満
胃腸障害	悪心、下痢、腹痛	口内乾燥、消化不良、嘔吐、腹部膨満、便秘、慢性胃炎
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	発熱
感染症及び寄生虫症	気道感染、咽頭炎、毛包炎、尿路感染	胃腸炎、副鼻腔炎、膀胱炎、皮膚感染、鼻炎、扁桃炎
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、筋痙縮、顎痛
血液及びリンパ系障害		貧血、白血球減少症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、口腔咽頭痛、鼻漏
耳及び迷路障害		難聴、耳鳴、耳痛
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、錯感覚、感覚鈍麻
生殖系及び乳房障害		不規則月経
精神障害		不眠症、睡眠障害
代謝及び栄養障害		高コレステロール血症
皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡、蕁麻疹	そう痒症、発疹、脱毛症、アレルギー性皮膚炎
臨床検査		CK 増加、SARS-CoV-2 検査陽性、体重増加、血中コレステロール増加

注) 発現頻度は円形脱毛症患者を対象とした臨床試験及び尋常性白斑患者を対象とした臨床試験のデータを併合し集計した。

<解説>

円形脱毛症患者を対象とした主要な臨床試験（B7931005 試験、B7981015 試験、B7981032 試験、B7981037 試験）及び尋常性白斑患者を対象とした臨床試験（B7981019 試験）を併合解析し、発現頻度 0.3%以上の副作用を記載した。

臨床試験については、尋常性白斑患者を対象とした B7981019 試験の安全性データベースを安全性併合解析に含めた。AA 患者集団及び尋常性白斑患者集団が類似していること（疾患の病態生理、年齢分布、併存疾患など）、AA 患者を対象とした試験とリトシチニブの用法及び用量が同様であること、尋常性白斑患者及び AA 患者を対象とした試験で同様の安全性モニタリングが行われていることから、尋常性白斑患者を対象とした試験を AA の安全性評価に含めることは妥当と考えた。

◆副作用頻度一覧表等

円形脱毛症患者を対象とした臨床試験（B7931005、B7981015、B7981032 試験（データカットオフ：2022年2月28日）、B7981037 試験（データカットオフ：2022年1月4日））及び尋常性白斑患者を対象とした臨床試験（B7981019 試験）の併合データで認められた副作用一覧表

器官分類 集計用語	リトシチニブ All 50mg ^{**} (1521 例)	
	例数	頻度 (%)
副作用発現例数	525	34.5
胃腸障害	86	5.7
悪心	25	1.6
下痢	18	1.2
腹痛	15	1.0
口内乾燥	6	0.4
消化不良	6	0.4
嘔吐	6	0.4
腹部膨満	5	0.3
便秘	4	0.3
慢性胃炎	4	0.3
胃食道逆流性疾患	3	0.2
腹部不快感	3	0.2
アフタ性潰瘍	2	0.1
鼓腸	2	0.1
口腔障害	2	0.1
心窩部不快感	2	0.1
排便回数増加	2	0.1
レッチング	1	0.1
口唇炎	1	0.1
口内炎	1	0.1
歯の侵食	1	0.1
歯肉痛	1	0.1
腸上皮化生	1	0.1
嚥下障害	1	0.1
一般・全身障害および 投与部位の状態	36	2.4
疲労	16	1.1
発熱	5	0.3
倦怠感	3	0.2
治癒不良	2	0.1
無力症	2	0.1
予想外の治療反応	2	0.1
インフルエンザ様疾患	1	0.1
炎症	1	0.1
乾燥症	1	0.1
顔面腫脹	1	0.1
顔面浮腫	1	0.1
注射部位出血	1	0.1
粘膜乾燥	1	0.1
末梢性浮腫	1	0.1
感染症および寄生虫症	198	13.0
気道感染	48	3.2
咽頭炎	40	2.6
毛包炎	38	2.5
尿路感染	18	1.2
帯状疱疹	13	0.9
口腔ヘルペス	12	0.8
胃腸炎	7	0.5

器官分類 集計用語	リトシチニブ All 50mg ^{**} (1521 例)	
	例数	頻度 (%)
単純ヘルペス	7	0.5
副鼻腔炎	6	0.4
膀胱炎	6	0.4
皮膚感染	5	0.3
鼻炎	4	0.3
扁桃炎	4	0.3
COVID-19	3	0.2
インフルエンザ	2	0.1
外陰腔真菌感染	2	0.1
外耳炎	2	0.1
気管炎	2	0.1
気管支炎	2	0.1
結膜炎	2	0.1
歯感染	2	0.1
潜伏結核	2	0.1
足部白癬	2	0.1
中耳炎	2	0.1
膿痂疹	2	0.1
陰感染	2	0.1
ウイルス感染	1	0.1
ウイルス性肺炎	1	0.1
ウイルス性副鼻腔炎	1	0.1
エプスタイン・バー ウイルス感染	1	0.1
ヘルペス眼感染	1	0.1
咽喉頭炎	1	0.1
化膿性感染	1	0.1
外耳蜂巣炎	1	0.1
口腔カンジダ症	1	0.1
歯肉炎	1	0.1
処置後感染	1	0.1
神経合併症を伴う帯 状疱疹感染	1	0.1
腎盂腎炎	1	0.1
精巣上体炎	1	0.1
蓄膿	1	0.1
爪囲炎	1	0.1
爪真菌症	1	0.1
尿道炎	1	0.1
敗血症	1	0.1
麦粒腫	1	0.1
鼻ヘルペス	1	0.1
蜂巣炎	1	0.1
慢性副鼻腔炎	1	0.1
扁桃周囲膿瘍	1	0.1
癩風	1	0.1
臍炎	1	0.1
肝胆道系障害	1	0.1
肝嚢胞	1	0.1

器官分類 集計用語	リトシチニブ A11 50mg ^{**} (1521 例)	
	例数	頻度 (%)
眼障害	3	0.2
ドライアイ	1	0.1
眼部不快感	1	0.1
老視	1	0.1
睫毛乱生	1	0.1
筋骨格系および結合 組織障害	30	2.0
筋肉痛	8	0.5
筋痙縮	7	0.5
顎痛	4	0.3
関節痛	3	0.2
筋骨格硬直	2	0.1
四肢痛	2	0.1
デュピトラン拘縮	1	0.1
関節障害	1	0.1
筋攣縮	1	0.1
背部痛	1	0.1
変形性関節症	1	0.1
血液およびリンパ系障害	30	2.0
リンパ球減少症	8	0.5
貧血	7	0.5
白血球減少症	4	0.3
リンパ節症	3	0.2
血小板減少症	3	0.2
好中球減少症	3	0.2
白血球増加症	3	0.2
リンパ節炎	1	0.1
血管障害	9	0.6
末梢冷感	3	0.2
高血圧	2	0.1
ほてり	1	0.1
静脈瘤	1	0.1
潮紅	1	0.1
低血圧	1	0.1
表在性静脈血栓症	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦 隔障害	42	2.8
咳嗽	13	0.9
口腔咽頭痛	11	0.7
鼻出血	7	0.5
鼻漏	5	0.3
副鼻腔うっ血	3	0.2
呼吸困難	2	0.1
鼻閉	2	0.1
喘息	2	0.1
咽喉乾燥	1	0.1
気道うっ血	1	0.1
呼吸障害	1	0.1
失声症	1	0.1
肺腫瘍	1	0.1
発声障害	1	0.1
耳および迷路障害	31	2.0
難聴	14	0.9

器官分類 集計用語	リトシチニブ A11 50mg ^{**} (1521 例)	
	例数	頻度 (%)
耳鳴	12	0.8
耳痛	4	0.3
耳不快感	2	0.1
聴力低下	2	0.1
回転性めまい	1	0.1
耳垢分泌過多	1	0.1
耳閉	1	0.1
傷害、中毒および処置 合併症	6	0.4
サンバーン	1	0.1
挫傷	1	0.1
処置後出血	1	0.1
創離開	1	0.1
転倒	1	0.1
熱射病	1	0.1
心臓障害	5	0.3
動悸	3	0.2
心室性期外収縮	1	0.1
洞性頻脈	1	0.1
神経系障害	74	4.9
頭痛	47	3.1
浮動性めまい	10	0.7
錯感覚	6	0.4
感覚鈍麻	4	0.3
味覚不全	3	0.2
片頭痛	2	0.1
味覚障害	2	0.1
ジスキネジア	1	0.1
ヘルペス後神経痛	1	0.1
ミオクローヌス	1	0.1
異常感覚	1	0.1
傾眠	1	0.1
神経痛	1	0.1
注意力障害	1	0.1
末梢性ニューロパチー	1	0.1
腎および尿路障害	4	0.3
多尿	2	0.1
蛋白尿	1	0.1
排尿困難	1	0.1
生殖系および乳房障害	12	0.8
不規則月経	4	0.3
外陰腫そう痒症	1	0.1
外陰腫の炎症	1	0.1
月経困難症	1	0.1
月経遅延	1	0.1
子宮頸部上皮異形成	1	0.1
腺筋症	1	0.1
乳房痛	1	0.1
無月経	1	0.1
精神障害	14	0.9
不眠症	7	0.5
睡眠障害	4	0.3
チック	1	0.1

器官分類 集計用語	リトレンチニブ A11 50mg [※] (1521 例)	
	例数	頻度 (%)
パニック発作	1	0.1
混合性不安抑うつ障害	1	0.1
不安	1	0.1
代謝および栄養障害	11	0.7
高コレステロール血症	4	0.3
高脂血症	3	0.2
食欲減退	3	0.2
2型糖尿病	1	0.1
脂質異常症	1	0.1
妊娠、産褥および周産期の状態	2	0.1
自然流産	2	0.1
妊娠	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	155	10.2
ざ瘡	83	5.5
蕁麻疹	23	1.5
そう痒症	12	0.8
発疹	9	0.6
脱毛症	7	0.5
アレルギー性皮膚炎	4	0.3
紅斑	3	0.2
皮膚炎	3	0.2
脂漏	2	0.1
多汗症	2	0.1
皮下出血	2	0.1
皮膚乾燥	2	0.1
皮膚刺激	2	0.1
毛髪成長異常	2	0.1
アトピー性皮膚炎	1	0.1
乾癬	1	0.1
丘疹膿疱性酒さ	1	0.1
血管浮腫	1	0.1
口囲皮膚炎	1	0.1
脂腺過形成	1	0.1
酒さ	1	0.1
寝汗	1	0.1
尋常性白斑	1	0.1
男性型多毛症	1	0.1
爪甲剥離症	1	0.1
皮膚病変	1	0.1
稗粒腫	1	0.1
毛髪成長速度異常	1	0.1
網状皮斑	1	0.1
冷汗	1	0.1
免疫系障害	1	0.1
過敏症	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）	7	0.5
皮膚乳頭腫	3	0.2
乳癌	2	0.1
精巣癌	1	0.1
皮膚血管腫	1	0.1

器官分類 集計用語	リトレンチニブ A11 50mg [※] (1521 例)	
	例数	頻度 (%)
臨床検査	88	5.8
リンパ球減少	24	1.6
ALT 増加	14	0.9
CK 増加	12	0.8
AST 増加	8	0.5
SARS-CoV-2 検査陽性	7	0.5
体重増加	7	0.5
血小板減少	4	0.3
血中コレステロール増加	4	0.3
ヘモグロビン減少	3	0.2
血中トリグリセリド増加	3	0.2
好中球減少	3	0.2
トランスアミンアーゼ上昇	2	0.1
肝機能検査値上昇	2	0.1
肝酵素上昇	2	0.1
血中ビリルビン増加	2	0.1
血中尿酸増加	2	0.1
好中球増加	2	0.1
白血球減少	2	0.1
網状赤血球減少	2	0.1
インターフェロン γ 応答測定	1	0.1
肝機能検査異常	1	0.1
血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少	1	0.1
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.1
血中ブドウ糖増加	1	0.1
好中球百分率増加	1	0.1
高比重リポ蛋白増加	1	0.1
心電図異常	1	0.1
赤血球減少	1	0.1
全身健康状態異常	1	0.1
大腸菌検査陽性	1	0.1
低比重リポ蛋白増加	1	0.1
尿検査異常	1	0.1
尿中ブドウ糖陽性	1	0.1
尿中血陽性	1	0.1
白血球増加	1	0.1

MedDRA/J ver. 24.1

※B7931005 試験、B7981015 試験、B7981032 試験、B7981019 試験及び B7981037 試験において、リトレンチニブを 200/50mg、100/50mg 及び 50/50mg で投与された患者

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<解説>

本剤の包装形態は PTP 包装であるため、「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」（平成 31 年 1 月 17 日付け日薬連発第 54 号）QA44 に基づき、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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 試験の併合解析において、本剤 50mg 併合群 [50mg 投与例、200/50mg 投与例 (200mg を 4 週間投与後 50 mg 投与) (プラセボ→50mg 投与例、プラセボ→200/50mg 投与例の本剤が投与された後のデータを含む) 並びに第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較用量設定試験の 10mg、30mg 及び 200/30mg 投与例 (200mg を 4 週間投与後 30 mg 投与) の被験者で非盲検非対照長期投与試験に移行し、本剤 50mg が投与された後のデータを併合] の重篤な感染症の発現頻度 (因果関係を問わない) は 1.0% (12/1228 例) であり、100 人年あたりの発現率 (crude incidence rate) は 0.59 であった。また、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。 [1.1、1.2.1、2.2、8.9、11.1.1 参照]

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とした JAK 阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、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。 [1.1、8.9 参照]

<解説>

15.1.1 本剤臨床試験から得られた重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現状況を、他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に記載した。

15.1.2 トファシチニブクエン酸塩（JAK 阻害剤）の最新の知見を情報提供するために設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットのがん原性試験（24 ヶ月投与）において、100mg/kg/日の雌で良性胸腺腫、100mg/kg/日の雄で良性甲状腺濾胞細胞腺腫の発現頻度の上昇が認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤 50mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度と比較したとき 29 倍であった⁷⁸⁾。イヌの 9 ヶ月間反復投与毒性試験において、軸索ジストロフィーが 20mg/kg/日以上で認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤 50mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度と比較したとき 14 倍であった⁷⁹⁾。また、本剤は JAK 阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加えて、免疫抑制に起因する二次的な作用（日和見感染症など）がみられた⁷⁹⁾。ラットの受胎能試験において、本剤を投与した雄と交配した無処置の雌において着床前胚損失率の上昇が認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤 50mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度と比較したとき 55 倍であった。

精子形成（精子数、精子形成率、運動性及び形態）に対する影響はみられなかった⁷⁷⁾。

<解説>

非臨床試験の所見に基づき、CCDS 及び他の JAK 阻害剤の添付文書を参考に設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁸⁰⁾

中枢神経系、呼吸器系及び心血管系についての安全性薬理試験の結果を以下に示す。

試験項目	動物種/細胞 (性別、動物数)	投与方法	投与量又は 濃度	特記すべき所見	
中枢神経系・ 呼吸器系	ラット (雄、6/群)	経口投与	75、175、 400mg/kg	影響なし	
心 血 管 系	hERG 試験	HEK293 細胞	<i>in vitro</i> 30、100、 300 μ mol/L	IC ₅₀ : 300 μ mol/L 超	
	テレメト リー	ラット (雄、8/群)	経口投与 (1日1回 3日間)	125mg/kg	試験1日：収縮期血圧、拡張期血圧及び 平均血圧の上昇 試験3日：体温の低下、収縮期血圧及び 平均血圧の低下
		イヌ (雄、3)	経口投与 (単回)	3、15、 45mg/kg	45mg/kg：心拍数の増加(15bpm：投与後0.5 ～3.5時間)、QT間隔短縮(-11msec： 投与後0.5～3.5時間)

(3) その他の薬理試験

(参考情報)

副次的薬理試験⁸¹⁾

1) リガンド結合スクリーニング試験

リトレスチニブのオフターゲット薬理活性について、受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素を用いたリガンド結合スクリーニング試験において初期濃度(10 μ mol/L)で50%以上の阻害がみられた Abl キナーゼ、EGFR キナーゼ及び VEGFR2 キナーゼに対する阻害活性(IC₅₀)はそれぞれ 2,800nmol/L、2,200nmol/L 及び 1,300nmol/L であった。

2) VEGFR2 リン酸化の機能的アッセイ

リトレスチニブは KDR 遺伝子を発現させたブタ大動脈内皮細胞において、30 μ mol/L までの濃度では KDR キナーゼ活性に影響を及ぼさなかった。

3) Abl キナーゼに対する阻害活性

Z'-LYTE スクリーニングアッセイによる Abl キナーゼに対するリトレスチニブの IC₅₀ (1mmol/L の ATP 濃度下) は 30 μ mol/L 超であった。

4) キナーゼパネルを用いた選択性の検討

リトシチニブの各種キナーゼに対する選択性について、多様なプロテインキナーゼのパネルを用いて K_m 値付近の ATP 濃度下で IC_{50} を求めたところ、最も低値を示したキナーゼは BMX であり、 IC_{50} は 29nmol/L と同じ条件での JAK3 に対する IC_{50} (0.346nmol/L) の 83.8 倍であった。また、1mmol/L の ATP 濃度下でシステインを有する 10 種のキナーゼに対する IC_{50} を求めたところ、リトシチニブは JAK3 の触媒ドメインの Cys909 と同じ位置にシステインを有するキナーゼを阻害する傾向が示された。これらは TEC ファミリーに属する TXK、TEC、BMX、BTK 及び ITK の 5 種であり、 IC_{50} はそれぞれ 194、592、606、608 及び 8,510nmol/L と同じ条件での JAK3 に対する IC_{50} (33.1nmol/L) のそれぞれ 5.9、17.9、18.3、18.4 及び 257 倍であった。他の 5 種のキナーゼ (BLK、EGFR、HER2、HER4 及び MAP2K7) に対する選択性は、BLK で 601 倍、HER4 で 761 倍、EGFR、HER2 及び MAP2K7 では 1,511 倍超 (IC_{50} はそれぞれ 19,900nmol/L、25,200nmol/L 及び 50,000nmol/L 超) であった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁸²⁾

動物種	投与経路	概略の致死量
ラット (雄)	経口	>1000mg/kg
イヌ (雄、雌)	経口	>300mg/kg

(2) 反復投与毒性試験⁷⁹⁾

動物種 (性別、動物数)	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
ラット (雌雄、各 10/ 群)	経口投与 8 週間	75、175、400 ^{a)}	175	75mg/kg/日以上：白血球数、リンパ球数、胸腺・脾臓及び副腎重量の減少、胸腺、脾臓、腸間膜リンパ節及び骨髄の細胞充実性低下、副腎皮質の空胞化 175mg/kg/日以上：赤血球分布幅及び網状赤血球数の増加 400mg/kg/日：試験 32 日までに全例を安楽殺
ラット (雌雄、各 15 又は 20/群)	経口投与 6 ヶ月間 (3 ヶ月間 回復)	50、100、200	200	50mg/kg/日以上：胸腺及び脾臓重量の減少、胸腺、脾臓の細胞充実性低下、尿管上皮細胞における硝子滴の蓄積、白血球数減少、尿タンパクの増加 100mg/kg/日以上：赤血球パラメータの減少、網状赤血球数の増加、平均血小板容積の増加、トリグリセリドの低下 200mg/kg/日：腸間膜リンパ節、鼠径リンパ節及び骨髄における細胞充実性の低下、赤血球容積及び赤血球分布幅の増加
イヌ (雌雄、各 3/ 群)	経口投与 8 週間	5、15、45	45	5mg/kg/日以上：リンパ球数、T 細胞数及び NK 細胞数の減少、副腎皮質球状帯の空胞化 15mg/kg/日以上：胸腺及び腸間膜リンパ節の細胞充実性の低下 45mg/kg/日：骨髄の細胞充実性の低下、B 細胞数の減少、心拍数の増加に伴う PR 及び QT 間隔の二次的な減少

動物種 (性別、動物数)	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
イヌ (雌雄、各4又は6/群)	経口投与 9ヵ月間 (3ヵ月間 回復)	5、20、40	5	5mg/kg/日以上：胸腺、脾臓、GALT、腸間膜及び膝窩リンパ節における細胞充実性の低下、リンパ球数、T細胞数、B細胞数、NK細胞数、脾臓重量及び網状赤血球数の減少、 20mg/kg/日以上：雌雄の脳幹に軸索ジストロフィー、骨髄の細胞充実性の低下、白血球数の増加、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、血小板数の増加 40mg/kg/日：BAEP検査での聴覚閾値への影響及び異常な波形変化、休薬期間に全身性の皮膚感染症を伴う過度の免疫抑制、肺及び皮膚の慢性混合性炎症、好中球数及びフィブリンノーゲンの増加
イヌ (雌雄、各4又は7/群)	経口投与 9ヵ月間 (6ヵ月間 回復)	10、20 ^{b)} 、40	10	10mg/kg/日以上：小脳虫部吻側部の軸索ジストロフィー、脾臓、膝窩リンパ節、腸間膜リンパ節及びGALTの細胞充実性の低下、リンパ球数、T細胞数、B細胞数、NK細胞数及び網状赤血球数の減少、肺の混合性炎症細胞浸潤、アルブミンの減少及びグロブリンの増加(A/G比は減少) 20mg/kg/日以上：中枢神経系及び末梢神経系の軸索ジストロフィー、皮膚感染症を伴う過度の免疫抑制をもたらすリンパ系組織における細胞充実性の低下、胸腺及び骨髄の細胞充実性の低下、表皮の過形成(結節又は腫瘤と関連)及び毛包における局所性炎症、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少 40mg/kg/日：軸索ジストロフィーに関連するBAEP検査での聴覚閾値への影響及び異常な波形変化

a) 400mg/kg/日は31日間投与

b) 20mg/kgを1日1回投与、又は10mg/kgを1日2回投与

(3) 遺伝毒性試験⁸³⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験及びラット *in vivo* 小核試験では遺伝毒性を示さなかったが、ヒトリンパ芽球 TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験では、27 時間処理の結果が陽性であった。構造的染色体異常を検討した試験で陰性であったこと、異数性の評価で低二倍体、高二倍体及び多倍数体の増加が認められたことから、異数性誘発能が確認された。リトシチニブをラットに 3 日間投与したとき、小核を有する多染性の網状赤血球の発生は認められなかった。

(4) がん原性試験

1) マウス⁸⁴⁾

トランスジェニック rasH2 ヘミ接合体 (tg/wt) マウスにリトシチニブ 30、100 又は 300mg/kg/日を 6 ヶ月間経口投与したがん原性試験において、いずれの用量においても腫瘍への影響は認められなかった。

2) ラット⁷⁸⁾

雌雄ラットにリトシチニブ 10、30 又は 100mg/kg/日を最長 104 週間経口投与した結果、100mg/kg/日群で雌の胸腺（胸腺腫）及び雄の甲状腺（濾胞細胞腺腫）における良性腫瘍及び過形成の発現頻度の上昇が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験⁷⁷⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄ラットにリトシチニブ 20、60 又は 200mg/kg/日を雌には無処置雄との交配の 14 日前から妊娠 7 日まで、雄には無処置雌との 1 回目の交配の 28 日前（2 回目の交配の 84 日前）から予定解剖の前日まで経口投与した（少なくとも 15 週間投与）。

200mg/kg/日群の雄で体重増加抑制及び体重増加量の減少が投与期間を通して認められた。

200mg/kg/日群で雄の授胎能に対する影響と考えられる着床前胚損失率の上昇が認められ、着床数及び生存胚数が減少した。

200mg/kg/日群の雌では、多数の動物に性周期の異常により性周期が延長したが、交尾までの期間、交配、妊孕性及び授胎能には影響が認められなかったことから、毒性学的意義の乏しい変化と判断した。

雄の全身毒性及び授胎能に関する無毒性量は 60mg/kg/日、雌の全身毒性、授胎能及び初期胚発生に関する無毒性量はいずれも 200mg/kg/日と判断した。

2) 胚・胎児発生に関する試験

①ラット

妊娠ラットにリトシチニブ 75、175 又は 325mg/kg/日を妊娠 6～17 日に経口投与したところ、175mg/kg/日以上用量群で胎児骨格の奇形及び変異、並びに胎児及び妊娠子宮重量の減少が認められた。骨格の奇形及び変異として、椎骨及び肋骨の奇形、並びに指、椎骨（頸椎、胸椎及び腰椎）、肋骨及び胸骨の発生における変異が認められた。175mg/kg/日以上用量群では平均胎児体重又は妊娠子宮重量の減少も認められた。母動物の体重増加量及び摂餌量の減少は高用量でのみ認められた。母体に関する無毒性量は 175mg/kg/日であり、発生に関する無毒性量は 75mg/kg/日であった。

②ウサギ

妊娠ウサギにリトシチニブ 5、25 又は 75mg/kg/日を妊娠 7～19 日に経口投与したところ、75mg/kg/日群で内臓奇形（腎奇形）、骨格奇形（胸骨及び椎骨の奇形）及び骨格の変異（発育遅延、並びに頭蓋骨及び椎骨の発生の変異によると考えられる骨化遅延）の発現頻度の上昇が認められた。75mg/kg/日以上の用量群では胎児体重が対照群よりも低値であり（対照群平均値の 0.88 倍）、これに伴う妊娠子宮重量の変化も認められた。さらに、75mg/kg/日群では着床後胚損失率が対照群よりも高値であった。以上より、母体に関する無毒性量は、75mg/kg/日、発生に関する無毒性量は、25mg/kg/日と判断した。

3) 出生前及び出生後の発生、並びに母体の機能に関する試験

妊娠ラットにリトシチニブ 25、75 又は 175mg/kg/日を妊娠 6 日から授乳 20 日まで投与した。175mg/kg/日群の F₁ で出生後の生存率低下が認められた。また、75mg/kg/日以上の用量群で F₁ 雌雄の体重及び体重増加量に影響が認められ、175mg/kg/日群では毒性変化と判断した。175mg/kg/日群では、F₁ 出生児の出生時体重は対照群と比較して雄で 0.82 倍及び雌で 0.80 倍であり、離乳前の期間を通じて体重増加量の減少が認められ、離乳後の期間も持続し、離乳前及び離乳後の F₁ 雌雄出生児の体重増加抑制がみられた。

175mg/kg/日では性成熟の遅延（対照群と比較して包皮分離及び膈の開口の遅延）が認められ、体重増加抑制／成長遅延による影響と判断した。

F₁ 世代の交配した雌では黄体数の減少が認められ（母動物あたり 12.6 個、対照群では 14.2 個）、その結果として母動物あたりの着床数及び生存胚数が対照群と比較して減少した。

F₀ 母動物への無毒性量は 175mg/kg/日、F₁ 世代では発生に関する無毒性量は 75mg/kg/日であった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 有色ラットを用いた光毒性試験⁸⁵⁾

雌の有色ラット（Long-Evans）にリトシチニブ 50、100 又は 200mg/kg/日を 3 日間経口投与した結果、皮膚又は眼球に光毒性を示す所見は認められなかった。

2) 免疫毒性試験⁸⁶⁾

マウスアレルギーモデル（MAM）では、リトシチニブ 1、10 又は 100mg/kg/日を 3 日間皮下投与した結果、リンパ節における総細胞数はいずれも対照群と同程度であった〔対照群との比（SI 値）はそれぞれ 1.3、0.9 及び 1.1〕。また、改変 MAM では、リトシチニブ 1、10 又は 100mg/kg/日を 5 日間経口投与するとともに、オフロキサシン 100mg/kg/日を 3 日間皮下投与した結果、リンパ節における総細胞数の減少（SI 値は対照群の 2.2 に対してリトシチニブ 10 及び 100mg/kg/日ではそれぞれ 1.0 及び 1.2）が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：リットフーロカプセル 50mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：リトレシチニブトシル酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

(「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 包装状態での貯法

貯 法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：「リットフーロを服用される患者さんとご家族の方へ」

(「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：オルミエント錠 2mg・4mg

7. 国際誕生年月日

2023年6月23日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リットフーロ カプセル50mg	2023年6月26日	30500AMX00133	2023年8月30日	2023年9月27日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

2023年6月26日～2031年6月25日（8年）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日）に基づき、2024年8月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理シ ステム用コード
リットフーロ カプセル50mg	3999060M1022	3999060M1022	129457601	622945701

14. 保険給付上の注意

＜薬価基準の一部改正に伴う留意事項について＞

①本剤の効能又は効果に関連する注意において、「本剤投与開始時に、頭部全体の概ね50%以上に脱毛が認められ、過去6ヵ月程度毛髪に自然再生が認められない患者に投与すること。」とされているので、本剤の投与開始に当たっては、診療報酬明細書の摘要欄に、頭部全体に占める脱毛部位の割合及び毛髪の自然再生が認められていない期間を記載すること。

②本剤の効能又は効果に関連する注意において、「円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

③本剤の用法及び用量に関連する注意において、「本剤による治療反応は、通常投与開始から48週までには得られる。48週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

（令和5年8月29日 保医発0829第6号）

＜参考情報＞

日本皮膚科学会、脱毛症治療安全性検討委員会からJAK阻害薬の使用に関してのお知らせが発表されている。

https://www.dermatol.or.jp/modules/biologics/index.php?content_id=61

注意：上記Webページの印刷物を提供する事はできません。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Gilhar A, et al. : N Engl J Med. 2012 ; 366 (16) : 1515-1525 (PMID : 22512484)
- 2) 日本皮膚科学会円形脱毛症ガイドライン作成委員会. : 日本皮膚科学会雑誌. 2017 ; 127 (13) : 2741-2762
- 3) Bertolini M, et al. : PLoS ONE. 2014 ; 9 : e94260 (PMID : 24832234)
- 4) 社内資料 : 効力を裏付ける試験 (*in vitro*) (2023年6月26日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 5) 社内資料 : 効力を裏付ける試験 (*in vivo*) (2023年6月26日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 6) Olsen E, et al. : J Am Acad Dermatol. 1999 ; 40(2 Pt 1) : 242-246 (PMID : 10025752)
- 7) Olsen EA, et al. : J Am Acad Dermatol. 2004 ; 51 (3) : 440-447 (PMID : 15337988)
- 8) Gnanasakthy A, et al. : Value Health. 2021 ; 24 (7) : 1016-1023 (PMID : 34243825)
- 9) Winnette R, et al. : Dermatol Ther (Heidelb) . 2021 ; 11 (2) : 599-613 (PMID : 33751494)
- 10) Wyrwich KW, et al. : Dermatol Ther (Heidelb) . 2022 ; 12 (1) : 149-166 (PMID : 34846634)
- 11) 社内資料 : B7981001 試験 (単回および反復漸増投与試験) (2023年6月26日承認、CTD2.7.6.15)
- 12) 社内資料 : B7981008 試験 (国内第Ⅰ相試験) (2023年6月26日承認、CTD2.7.6.16)
- 13) 社内資料 : 心電図 (2023年6月26日承認、CTD2.7.4.4.2)
- 14) 社内資料 : B7931005 試験 (海外前期第Ⅱ相試験 : ALLEGRO-2a) (2023年6月26日承認、CTD2.7.6.22)
- 15) King B, et al. : J Am Acad Dermatol. 2021 ; 85 (2) : 379-387 (PMID : 33757798)
- 16) 社内資料 : B7981015 試験 (国際共同後期第Ⅱ相 / 第Ⅲ相無作為化比較試験 : ALLEGRO-2b/3) (2023年6月26日承認、CTD2.7.6.23)
- 17) King B, et al. : Lancet. 2023 ; 401 (10387) 1518-1529 (PMID : 37062298)
- 18) 社内資料 : B7981032 試験 (国際共同第Ⅲ相試験 : ALLEGRO-LT) (2023年6月26日承認、CTD2.7.6.25)
- 19) Divito SJ, et al. : Nat Med. 2014 ; 20 (9) : 989-990 (PMID : 25198048)
- 20) Xing L, et al. : Nat Med. 2014 ; 20 (9) : 1043-1049 (PMID : 25129481)
- 21) Readinger JA, et al. : Immunol Rev. 2009 ; 228 (1) : 93-114 (PMID : 19290923)
- 22) Dai Z, et al. : JCI Insight. 2021 ; 6 (7) : e142205 (PMID : 33830087)
- 23) Guttman-Yassky E, et al. : J Allergy Clin Immunol. 2022 ; 149 (4) : 1318-1328 (PMID : 34863853)
- 24) Xu H, et al. : ACS Chem Biol. 2019 ; 14 (6) : 1235-1242 (PMID : 31082193)
- 25) 社内資料 : 各種キナーゼに対する共有結合による不活性化の反応速度 (2023年6月26日承認、CTD2.6.2.2.1.2)
- 26) Telliez JB, et al. : ACS Chem Biol. 2016 ; 11 (12) : 3442-3451 (PMID : 27791347)
- 27) Saffran DC, et al. : N Eng J Med. 1994 ; 330 (21) : 1488-1491 (PMID : 8164701)
- 28) Harling JD, et al. : J Biol Chem. 2013 ; 288 (39) : 28195-28206 (PMID : 23935099)
- 29) Dowty ME, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ; 348 (1) : 165-173 (PMID : 24218541)
- 30) 社内資料 : ヒト血清アルブミンとの反応性 (2023年6月26日承認、CTD2.6.2.2.1.3)
- 31) 社内資料 : ヒト末梢血単核球および CD34 陽性前駆細胞に対する活性 (2023年6月26日承認、CTD2.6.2.2.1.4)
- 32) 社内資料 : ヒトならびにラットおよびイヌ全血細胞に対する活性 (2023年6月26日承認、CTD2.6.2.2.1.5)
- 33) 社内資料 : ヒト単球由来マクロファージにおける LPS 誘発サイトカイン産生に及ぼす作用 (2023年6月26日承認、CTD2.6.2.2.1.6)

- 34) 社内資料:IL-27 処理ヒトマクロファージにおける TNF α および IL-1 β シグナル伝達に及ぼす作用 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.7)
- 35) 社内資料:ヒト Th1、Th17 および B 細胞の分化に及ぼす作用 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.8)
- 36) 社内資料:B 細胞受容体および T 細胞受容体が関与する CD69 発現上昇に及ぼす作用 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.9)
- 37) 社内資料:ヒト NK 細胞および CD8 陽性 T 細胞の機能に及ぼす作用 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.10)
- 38) 社内資料:IL-4、IL-13、IL-22 および IL-31 誘発性 STAT リン酸化に対する作用 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.11)
- 39) 社内資料:溶解したヒト PBMC における JAK3 および TEC ファミリーに対する占有率 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.12)
- 40) 社内資料:JAK3 および TEC ファミリーキナーゼの触媒ドメインの配列相同性 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.13)
- 41) 社内資料:ヒト巨核球前駆細胞における TPO および IL-6 誘発性 STAT リン酸化に対する作用 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.14)
- 42) 社内資料:ヒト血小板による TPO の消失に対する作用 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.15)
- 43) Drachman JG, et al. : J Biol Chem. 1995 ; 270 (10) : 4979-4982 (PMID : 7534285)
- 44) 社内資料:ラットアジュバント誘発関節炎 (AIA) モデルにおける有効性 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.2.1)
- 45) LaBranche TP, et al. : Arthritis Rheum. 2012 ; 64 (11) : 3531-3542 (PMID : 22899318)
- 46) 社内資料:炎症性腸疾患 (IBD) マウスモデルにおける有効性 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.2.2)
- 47) 社内資料:多発性硬化症の EAE マウスモデルにおける有効性 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.2.3)
- 48) 社内資料:AA マウスモデルにおける有効性 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.2.4)
- 49) 社内資料:臨床薬理試験_全試験を通しての結果の比較と解析 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.3)
- 50) 社内資料:内因性要因の影響 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.2.1)
- 51) 社内資料:食事の影響 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.1.3.1)
- 52) 社内資料:吸収・分布・代謝・排泄 (*in vitro* 試験) (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.1)
- 53) 社内資料:外因性要因の影響 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.2.2)
- 54) 社内資料:イトラコナゾールとの薬物相互作用試験 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1.1)
- 55) 社内資料:リファンピシンの薬物相互作用試験 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1.2)
- 56) 社内資料:薬物相互作用 (*in vitro* 試験) (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.6.4.7)
- 57) 社内資料:薬物トランスポーターに対するリトレンチニブの影響 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.6.2)
- 58) 社内資料:ミダゾラムおよびエファビレンツとの薬物相互作用試験 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.2.3.2.1)
- 59) 社内資料:カフェインとの薬物相互作用試験 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.2.3.2.2)
- 60) 社内資料:スマトリプタンとの薬物相互作用試験 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.2.3.2.7)
- 61) 社内資料:トルブタミドとの薬物相互作用試験 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.2.3.2.3)
- 62) 社内資料:経口避妊薬との薬物相互作用試験 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.2.3.2.4)
- 63) 社内資料:経口避妊薬との薬物相互作用試験 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.2.3.2.5)

- 64) 社内資料：ロスバスタチンとの薬物相互作用試験（2023年6月26日承認、CTD2.7.2.2.2.3.2.6）
- 65) 社内資料：母集団薬物動態解析（2023年6月26日承認、CTD2.7.2.3.3）
- 66) 社内資料：マスバランス試験（2023年6月26日承認、CTD2.7.2.2.2.1.3）
- 67) 社内資料：組織分布（2023年6月26日承認、CTD2.6.4.4.1）
- 68) 社内資料：脳内分布（2023年6月26日承認、CTD2.6.4.4.2）
- 69) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（2023年6月26日承認、CTD2.6.6.6.2）
- 70) 社内資料：乳汁排泄試験（2023年6月26日承認、CTD2.6.4.6.3）
- 71) 社内資料：血球移行性（2023年6月26日承認、CTD2.6.4.4.6）
- 72) 社内資料：分布（2023年6月26日承認、CTD2.7.2.3.1.2）
- 73) 社内資料：代謝（動物種間の比較）（2023年6月26日承認、CTD2.6.4.5）
- 74) 社内資料：各種キナーゼに対する活性および選択性（2023年6月26日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
- 75) 社内資料：腎機能障害患者試験（2023年6月26日承認、CTD2.7.2.2.2.2.2）
- 76) 社内資料：肝機能障害患者試験（2023年6月26日承認、CTD2.7.2.2.2.2.1）
- 77) 社内資料：生殖発生毒性試験（2023年6月26日承認、CTD2.4.4.8、2.6.6.6）
- 78) 社内資料：がん原性試験（ラット）（2023年6月26日承認、CTD2.4.4.8、2.6.6.5.2）
- 79) 社内資料：反復投与毒性試験（2023年6月26日承認、CTD2.6.6.3、2.6.6.9）
- 80) 社内資料：安全性薬理試験（2023年6月26日承認、CTD2.6.2.4）
- 81) 社内資料：副次的薬理試験（2023年6月26日承認、CTD2.6.2.3）
- 82) 社内資料：単回投与毒性試験（2023年6月26日承認、CTD2.6.6.2）
- 83) 社内資料：遺伝毒性試験（2023年6月26日承認、CTD2.4.4.3、2.6.6.4）
- 84) 社内資料：がん原性試験（マウス）（2023年6月26日承認、CTD2.4.4.8、2.6.6.5.1）
- 85) 社内資料：有色ラットを用いた光毒性試験（2023年6月26日承認、CTD2.6.6.8.1）
- 86) 社内資料：免疫毒性試験（2023年6月26日承認、CTD2.6.6.8.3）

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

リトレンチニブトシル酸塩は米国および欧州連合で承認されている。(2023年9月現在)

外国における承認情報 (2023年9月時点)

国名	米国
会社名	Pfizer Laboratories Div Pfizer Inc
販売名	LITFULO
承認年月日	2023年6月23日
剤形・含量	Capsules : 50mg of ritlecitinib
効能又は効果	LITFULO is a kinase inhibitor indicated for the treatment of severe alopecia areata in adults and adolescents 12 years and older. Limitations of Use: Not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biologic immunomodulators, cyclosporine or other potent immunosuppressants.
用法及び用量	<p>Recommended Evaluations and Immunizations Prior to Treatment Initiation</p> <p>Perform the following evaluations prior to LITFULO initiation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tuberculosis (TB) infection evaluation: LITFULO initiation is not recommended in patients with active TB. For patients with latent TB or those with a negative latent TB test who are at high risk for TB, start preventive therapy for latent TB prior to initiation of LITFULO. • Viral hepatitis screening in accordance with clinical guidelines: LITFULO initiation is not recommended in patients with hepatitis B or hepatitis C. • Treatment with LITFULO should not be initiated in patients with an absolute lymphocyte count (ALC) $<500/\text{mm}^3$ or a platelet count $<100,000/\text{mm}^3$. • Update immunizations according to current immunization guidelines. <p>Recommended Dosage</p> <p>The recommended dosage of LITFULO is 50 mg orally once daily with or without food.</p> <p>Swallow capsules whole. Do not crush, split, or chew LITFULO capsules.</p> <p>If a dose is missed, administer the dose as soon as possible unless it is less than 8 hours before the next dose, in which case, skip the missed dose. Thereafter, resume dosing at the regular scheduled time.</p> <p>Patients with Severe Hepatic Impairment</p> <p>LITFULO is not recommended in patients with severe (Child Pugh C) hepatic impairment.</p> <p>Treatment Interruption or Discontinuation</p> <p>If treatment interruption is indicated, a temporary treatment interruption for less than 6 weeks is not expected to result in significant loss of regrown scalp hair.</p> <p><u>Hematologic Abnormalities</u></p>

	<p>Recommendations for LITFULO treatment interruption or discontinuation for hematologic abnormalities are summarized in Table 1.</p> <p style="text-align: center;">Table 1. Laboratory Monitoring Guidance</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Laboratory Measure</th> <th style="width: 50%;">Recommendation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Platelet Count</td> <td>Treatment should be discontinued if platelet count is $<50,000/\text{mm}^3$</td> </tr> <tr> <td>Lymphocytes</td> <td>Treatment should be interrupted if ALC is $<500/\text{mm}^3$ and may be restarted once ALC return above this value.</td> </tr> </tbody> </table> <p>ALC = absolute lymphocyte count.</p> <p>ALC and platelet counts are recommended before treatment initiation and at 4 weeks after treatment initiation, and thereafter according to routine patient management.</p>	Laboratory Measure	Recommendation	Platelet Count	Treatment should be discontinued if platelet count is $<50,000/\text{mm}^3$	Lymphocytes	Treatment should be interrupted if ALC is $<500/\text{mm}^3$ and may be restarted once ALC return above this value.
Laboratory Measure	Recommendation						
Platelet Count	Treatment should be discontinued if platelet count is $<50,000/\text{mm}^3$						
Lymphocytes	Treatment should be interrupted if ALC is $<500/\text{mm}^3$ and may be restarted once ALC return above this value.						

(2023年6月)

国名	欧州									
会社名	Pfizer Europe MA EEIG									
販売名	Litfulo 50 mg hard capsules									
承認年月日	2023年9月15日									
剤形・含量	Each hard capsule contains ritlecitinib tosylate equivalent to 50 mg ritlecitinib.									
効能又は効果	Litfulo is indicated for the treatment of severe alopecia areata in adults and adolescents 12 years of age and older.									
用法及び用量	<p><u>Posology</u></p> <p>The recommended dose is 50 mg once daily.</p> <p>The benefit-risk of treatment should be re-assessed at regular intervals on an individual basis.</p> <p>Consideration should be given to discontinuing patients who show no evidence of therapeutic benefit after 36 weeks.</p> <p style="text-align: center;">Table 1. Laboratory measures and monitoring guidance</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">Laboratory measures</th> <th style="width: 33%;">Monitoring guidance</th> <th style="width: 33%;">Action</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Platelet count</td> <td>Before treatment initiation, 4 weeks after initiation, and thereafter according to routine patient management.</td> <td>Treatment should be discontinued if platelet count is $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.</td> </tr> <tr> <td>Lymphocytes</td> <td></td> <td>Treatment should be interrupted if ALC is $< 0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ and may be restarted once ALC return above this value.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviation: ALC = absolute lymphocyte count</p>	Laboratory measures	Monitoring guidance	Action	Platelet count	Before treatment initiation, 4 weeks after initiation, and thereafter according to routine patient management.	Treatment should be discontinued if platelet count is $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.	Lymphocytes		Treatment should be interrupted if ALC is $< 0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ and may be restarted once ALC return above this value.
Laboratory measures	Monitoring guidance	Action								
Platelet count	Before treatment initiation, 4 weeks after initiation, and thereafter according to routine patient management.	Treatment should be discontinued if platelet count is $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.								
Lymphocytes		Treatment should be interrupted if ALC is $< 0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ and may be restarted once ALC return above this value.								

	<p><i>Treatment initiation</i></p> <p>Treatment with ritlecitinib should not be initiated in patients with an absolute lymphocyte count (ALC) $< 0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ or a platelet count $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$.</p> <p><i>Treatment interruption or discontinuation</i></p> <p>If a patient develops a serious infection or opportunistic infection, ritlecitinib should be interrupted until the infection is controlled.</p> <p>Interruption or discontinuation of treatment may be needed for management of haematologic abnormalities as described in Table 1.</p> <p>If treatment interruption is needed, the risk of significant loss of regrown scalp hair after a temporary treatment interruption for less than 6 weeks is low.</p> <p><i>Missed doses</i></p> <p>If a dose is missed, patients should be advised to take the dose as soon as possible unless it is less than 8 hours before the next dose, in which case the patient should not take the missed dose. Thereafter, dosing should be resumed at the regular scheduled time.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Oral use.</p> <p>Litfulo is to be taken once daily with or without food.</p> <p>Capsules should be swallowed whole and should not be crushed, split or chewed, because these methods of administration have not been studied in clinical trials.</p>
--	---

(2023年9月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、米国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>4. 効能又は効果</p> <p>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）</p>

<p>6. 用法及び用量</p> <p>通常、成人及び12歳以上の小児には、リトシチニブとして50mgを1日1回経口投与する。</p>
--

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ラット及びウサギの胚・胎児発生試験において、器官形成期の経口投与で胎児毒性が認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤50mgを1日1回投与したときの血漿中濃度と比較したときそれぞれ49倍及び55倍であった⁷⁷⁾。ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験では、出生後生存率及び出生児体重の低下、性成熟への影響並びに黄体数の減少が認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤50mgを1日1回投与したときの血漿中濃度と比較したとき41倍であった⁷⁷⁾。[2.9 参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている⁷⁰⁾。

出典	内容
米国の添付文書 (2023年6月)	<p>Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available data from clinical trials with LITFULO use in pregnant women are insufficient to identify a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or other adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, oral administration of ritlecitinib to pregnant rats and rabbits during organogenesis caused fetotoxicity and fetal malformations at exposures 49 and 55 times the maximum recommended human dose (MRHD) based on area under the curve (AUC) comparison, respectively</p> <p>The background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. All pregnancies carry some risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risks in the U.S. general population of major birth defects and miscarriages are 2-4% and 15-20% of clinically recognized pregnancies, respectively.</p>

	<p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In an embryo-fetal development study in pregnant rats, oral administration of ritlecitinib from gestation days 6 to 17 decreased fetal body weights and caused fetal skeletal malformations (malformed vertebrae and ribs) and variations (delayed ossification) at doses ≥ 175 mg/kg/day (49 times the MRHD based on AUC comparison). Maternal toxicity (lower body weights) was noted at 325 mg/kg/day (102 times the MRHD based on AUC comparison). There was no developmental toxicity at 75 mg/kg/day (16 times the MRHD based on AUC comparison).</p> <p>In an embryo-fetal development study in pregnant rabbits, oral administration of ritlecitinib from gestation days 7 to 19 decreased mean fetal body weights and increased visceral malformations (malpositioned kidneys), skeletal malformations (supernumerary sternbrae, absent thoracic arch, and/or fused thoracic centra), and skeletal variations (delayed ossification) at 75 mg/kg/day (55 times the MRHD based on AUC comparison). There was no developmental toxicity at doses up to 25mg/kg/day (12 times the MRHD based on AUC comparison).</p> <p>In a pre- and postnatal development study in rats, oral administration of ritlecitinib from gestation day 6 through lactation day 20 had no effects on pre- and postnatal development at doses up to 75 mg/kg/day (14 times the MRHD based on AUC comparison). At 175 mg/kg/day (41 times the MRHD based on AUC comparison), ritlecitinib caused adverse lower postnatal survival and lower offspring body weights, which correlated with delayed sexual maturation in both sexes. Bred females in the F₁ generation also exhibited lower mean numbers of corpora lutea at 175 mg/kg/day.</p> <p>Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of ritlecitinib in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Ritlecitinib is present in the milk of lactating rats (<i>see Data</i>). When a drug is present in animal milk, it is likely that it will be present in human milk. Because of the serious adverse effects in adults, including risks of serious infection and malignancy, advise women not to breastfeed during treatment with LITFULO and for approximately 14 hours after the last dose (approximately 6 elimination half-lives).</p> <p><u>Data</u></p> <p>After a single oral 30 mg/kg dose of ritlecitinib to lactating rats, ritlecitinib concentrations in milk over time were higher than those in plasma. The mean milk to plasma AUC ratio was 2.2.</p>
--	--

(2) 小児等に関する記載

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国や欧州の添付文書とは異なる。

9.7 小児等 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
--

出典	内容
米国の添付文書 (2023年6月)	Pediatric Use The safety and effectiveness of LITFULO for the treatment of alopecia areata have been established in pediatric patients ages 12 years and older. A total of 181 pediatric patients ages 12 to <18 years were enrolled in alopecia areata clinical trials, with 105 pediatric patients ages 12 to <18 years with alopecia areata randomized in a pivotal, double-blind, placebo-controlled trial (Trial AA-I). Efficacy was consistent between the pediatric patients and adults. The adverse reaction profile in the pediatric patients was similar to adults. The safety and efficacy of LITFULO have not been established in pediatric patients under 12 years of age.
欧州の添付文書 (2023年9月)	<i>Paediatric population</i> No dose adjustment is required for adolescents 12 to < 18 years of age. The safety and efficacy of Litfulo in children under 12 years of age have not yet been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

最新の電子添文、患者向医薬品ガイド、インタビューフォームなどに加え、追加のリスク最小化活動として作成されている資材（医療従事者向け資材：適正使用ガイド、患者向け資材：リットフーロを服用される患者さんご家族の方へ）を掲載

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページ：

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> より検索

<参考情報>

日本皮膚科学会、脱毛症治療安全性検討委員会から円形脱毛症 安全使用マニュアル（リトレンチニブ）が公表されている。

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

