Ver. 202606

安全使用マニュアル
バリシチニブ 2026 年改訂版

（販売名：オルミエント錠 2 mg、オルミエント錠 4 mg、
オルミエント内用懸濁液 2 mg/mL）

～円形脱毛症～

令和８年６月
公益社団法人　日本皮膚科学会

目次

1.　はじめに　……3 頁
2.　本剤の特徴、作用機序　……4 頁
3.　臨床成績　……5～11 頁
4.　施設について　……12～13 頁
5.　投与対象となる患者　……14 頁
6.　投与に際して留意すべき事項　…15～16 頁

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。特に、革新的な新規作用機序を有する医薬品の場合には、医療安全を担保しつつこれらの医薬品を真に必要とする患者に適切に提供することが重要である。

新規作用機序を有する医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と大きく異なることがあるため、有効性及び安全性に関する情報の蓄積が必要である。従って、当面は当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用する一方で、有害事象が生じた際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関での使用が推奨される。

以上より、本マニュアルでは、開発段階やこれまでに得られた医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品を処方する医師が本剤を安全に使用するために理解しておくべき必要な要件、考え方及び留意事項を、対象となる年齢の変更と剤型追加をうけ改めて示す。なお、日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎・蕁麻疹治療安全性検討委員会によるアトピー性皮膚炎に対するバリシチニブの使用に関する届け出の規定に準じて、「乾癬の生物学的製剤使用承認施設、またはバリシチニブ内服治療について届け出済みの施設以外」の施設において本剤を重症円形脱毛症に使用する場合には、公益社団法人日本皮膚科学会（以下「本学会」という）へ指定の届け出用紙の提出を必須としている。なお、事前に本学会のＨＰに公開されている e-learning（円形脱毛症、JAK 阻害薬関連コンテンツ）の視聴、最新版の円形脱毛症診療ガイドラインの熟読を推奨している。

なお、他の薬剤と同様、本剤に関して承認以降に添付文書などの改訂・更新等がなされる可能性がある。本マニュアルも随時改訂していく予定ではあるが、改訂作業の都合上、添付文書と本マニュアルの記載内容が異なる状況も生じうるため、常に最新の添付文書も参照されたい。

本マニュアルは、本学会が作成した。

対象となる医薬品　　：オルミエント錠 2 mg、オルミエント錠 4 mg、オルミエント内用懸濁液 2 mg/mL（一般名：バリシチニブ）

対象となる効能又は効果：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）

効能又は効果に関連する注意：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。

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

製 造 販 売 業 者：日本イーライリリー株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

バリシチニブ（以下「本剤」）は、米国 Incyte 社が 創製した、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤である。

本剤は、JAK-STAT シグナル伝達経路を阻害する薬剤であり JAK-STAT 経路は、IFN-γ、IL-15 等の円形脱毛症（以下、「AA」）の発症・病態維持に関わるサイトカインの主要なシグナル伝達経路の一つである（J Dermatol 49:19-36, 2022）ことから、AA に対して治療効果を示すことが期待される。

3. 臨床成績

円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治な場合に限る）の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

国際共同第 II / III 相試験（BRAVE-AA1（JAHO）試験）

【試験の概要】

重症（Severity of Alopecia Tool［SALT］スコア：50～94）又は極めて重症（SALT スコア：95～100）の AA 患者 654 例を対象に、オルミエント錠（一般名：バリシチニブ、以下「本剤」）2 mg 及び 4 mg 1 日 1 回投与の有効性をプラセボと比較検証するとともに安全性を評価することを目的として、アダプティブ、Operationally シームレスデザインの多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照検証試験が、米国、メキシコ、韓国で実施された。

用法・用量は、本剤 2 mg、4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することと設定された。

前治療による影響を最小限にするために、スクリーニング期として無作為割付前に中止又はウォッシュアウト〔全身治療薬（免疫抑制剤、コルチコステロイド、経口 JAK 阻害剤、フィナステリド［又はその他の 5α 還元酵素阻害薬］及びミノキシジル[注1)]）は 8 週間。ただし、生物学的製剤は 5 半減期、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、アプレミラスト及びヒドロキシクロロキンは 4 週間。外用治療薬（外用コルチコステロイド）は 1 週間。ただし、外用 JAK 阻害剤は 4 週間、外用ミノキシジル[注1)]は 8 週間。局所治療薬（コルチコステロイド局所注射又は関節内注射）、自己多血小板血漿療法は 8 週間。局所免疫療法、光線療法、冷却療法は 4 週間。〕を行った。

なお、本剤 4 mg に割り付けられた患者のうち、腎機能障害（推算糸球体濾過量［estimated glomerular filtration rate：eGFR］が 40～＜60 mL/分/1.73 m^2 と定義）のある患者には、本剤 2 mg を投与した。

注 1）フィナステリド（又はその他の 5α 還元酵素阻害薬）もしくはミノキシジル（外用又は経口）は、12 ヵ月以上一定用量で使用しており、かつ 36 週まで一定用量での使用を継続することが予測される場合を除く。

＜有効性：主要評価項目（検証項目）＞

- SALT スコア≦20 達成割合（36 週）

SALT スコア：National Alopecia Areata Foundation のワーキンググループが開発した頭髪の脱毛範囲を評価するツール（Olsen EA et al. J Am Acad Dermatol, 51: 440-7, 2004）。SALT スコア 100 は全頭の脱毛、SALT スコア 0 は脱毛なしを示す。

＜有効性：重要な副次評価項目＞

- Patient-Reported Outcome［PRO］（頭髪）スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、スコアが 0 又は 1 であった患者の割合（36 週）

患者の頭皮における現在の症状の範囲を評価するための患者報告アウトカム（PRO）指標。回答の選択肢は 5 つのカテゴリーから成る：0 = 脱毛なし（私の頭皮の 0 %に脱毛がみられ、頭髪が十分に生えている）、1 = ごく一部（私の頭皮の 1 %～20 %に脱毛がみられる）、2 = 中程度の範囲（私の頭皮の 21 %～49 %に脱毛がみられる）、3 = 広範囲（私の頭皮の 50 %～94 %に脱毛

がみられる）、及び 4 = ほぼ全体又は全体（私の頭皮の 95 %～100 %に脱毛がみられる。）

- Clinician-Reported Outcome [ClinRO]（眉毛）スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、スコアが 0 又は 1 であった患者の割合（36 週）
- ClinRO（睫毛）スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、スコアが 0 又は 1 であった患者の割合（36 週） など

眉毛の脱毛及び睫毛の脱毛に関する医療者評価アウトカム（ClinRO）評価指標。これらの ClinRO 評価指標ではそれぞれ、0 = 正常な外観／脱毛なしから、3 = 重度の外観／全て脱毛の 4 段階で回答する尺度を用いる。

＜安全性：評価項目＞

- 有害事象（投与 36 週間）

＜主な選択基準＞

以下の基準のすべてを満たす患者を適格とした。

- 同意取得時に 18 歳以上であり、男性は 60 歳以下、女性は 70 歳以下の患者。
- スクリーニング（Visit 1）前に 6 ヵ月を超える AA の罹患期間を有し、スクリーニング及びベースライン（Visit 1 及び Visit 2）の時点で、50 %以上の頭皮病変が認められ、過去 6 ヵ月間にわたって毛髪に自然な再発毛が認められない（SALT スコアで 10 ポイント以下の改善）。
- 現在の重症又は極めて重症の AA の症状が持続している期間が 8 年を超える患者は、過去 8 年間に自然な又は治療による頭皮の脱毛巣の毛髪再生が認められない限り、本治験の組み入れ基準に適格とならない。

【結果】

＜有効性＞

有効性の主要評価項目である36週時にSALTスコア20以下を達成した患者の割合は、本剤2 mg及び4 mg投与群においてプラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められ、プラセボ群に対する本剤2 mg 及び4 mg群の優越性が検証された。

表1）投与36週時の有効性成績（第III相部分、最大の解析対象集団［full analysis set：FAS］）

		本剤2 mg群	本剤4 mg群	プラセボ群
全体集団	主要評価項目			
	SALTスコア20以下の達成割合[注2)] %（例数） (95%信頼区間)[注3)]	21.7（40/184） (16.4, 28.2)	35.2（99/281） (29.9, 41.0)	5.3（10/189） (2.9, 9.5)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注3)] p値[注4)，注8)]	16.4 (9.7, 23.4) p<0.001	29.9 (23.2, 36.2) p<0.001	—
	副次的評価項目			
	PROによる頭髪評価スコアが0又は1であった患者の割合[注2)，注5)] %（例数） (95%信頼区間)[注3)]	16.0（28/175） (11.3, 22.2)	33.1（91/275） (27.8, 38.9)	5.0（9/181） (2.6, 9.2)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注3)] p値[注4)，注8)]	11.0 (4.7, 17.6) p<0.001	28.1 (21.4, 34.3) p<0.001	—
	ClinROによる眉毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注2)，注6)] %（例数） (95%信頼区間)[注3)]	19.1（26/136） (13.4, 26.5)	31.4（59/188） (25.2, 38.3)	3.2（4/124） (1.3, 8.0)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注3)] p値[注4)，注8)]	15.9 (8.4, 23.6) p<0.001	28.2 (20.3, 35.4) p<0.001	—
	ClinROによる睫毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注2)，注7)] %（例数） (95%信頼区間)[注3)]	13.5（15/111） (8.4, 21.1)	33.5（56/167） (26.8, 41.0)	3.1（3/96） (1.1, 8.8)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注3)] p値[注4)，注8)]	10.4 (2.7, 18.3) —	30.4 (21.6, 38.1) p<0.001	—

注2）ノンレスポンダー補完法

注3）改善した患者の割合の信頼区間はWilson法（連続修正なし）、プラセボ群との差の信頼区間はNewcombe-Wilson法（連続修正なし）を用いた。

注4）有意水準両側5 %として、グラフィカルアプローチで多重性を調整したうえで有意な結果について示した。

注5）PRO（患者報告アウトカム）による頭髪評価がベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1であった患者（ベースラインでPROによる頭髪評価が3以上であった）の割合

注6）ClinRO（医療者評価アウトカム）による眉毛脱毛の評価がベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1であった患者（ベースラインでClinROによる眉毛脱毛の評価が2以上であった）の割合

注7）ClinROによる睫毛脱毛の評価がベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1であった患者（ベースラインでClinROによる睫毛脱毛の評価が2以上であった）の割合

注8）地域、現在の症状のベースライン時点での持続期間（＜4年，≧4年）、ベースライン値、及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

＜安全性＞

第 III 相部分の投与 36 週までの有害事象は、本剤 2 mg 群 50.8 %（93/183 例）、本剤 4 mg 群 59.6 %（167/280 例）、プラセボ群 51.3 %（97/189 例）に認められ、主な事象は以下の通りであった。死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 2 mg 群 2.2 %（4/183 例〔急性心筋梗塞、無力症、足関節部骨折／手骨折、足骨折各 1 例〕）、本剤 4 mg 群 2.1 %（6/280 例〔心室性頻脈、食中毒、胸痛、顔面骨骨折、ギラン・バレー症候群、稽留流産各 1 例〕）、プラセボ群 1.6 %（3/189 例〔上腕骨骨折、横紋筋融解症、腎結石症各 1 例〕）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤 2 mg 群 1.6 %（3/183 例）、本剤 4 mg 群 1.8 %（5/280 例）、プラセボ群 1.1 %（2/189 例）に認められた。

副作用は、本剤 2 mg 群 12.0 %（22/183 例）、本剤 4 mg 群 21.1 %（59/280 例）、プラセボ群 6.9%（13/189 例）に認められた。

表 2）いずれかの群で 2 %以上認められた有害事象（第Ⅲ相部分、投与 36 週まで、安全性解析対象集団）

事象名	本剤2 mg群（183例）	本剤4 mg群（280例）	プラセボ群（189例）	事象名	本剤2 mg群（183例）	本剤4 mg群（280例）	プラセボ群（189例）
上咽頭炎	12（6.6）	21（7.5）	12（6.3）	尿路感染	2（1.1）	7（2.5）	3（1.6）
ざ瘡	10（5.5）	16（5.7）	1（0.5）	ウイルス性上気道感染	2（1.1）	7（2.5）	3（1.6）
上気道感染	9（4.9）	21（7.5）	10（5.3）	背部痛	2（1.1）	4（1.4）	4（2.1）
頭痛	8（4.4）	14（5.0）	9（4.8）	高血圧	1（0.5）	6（2.1）	6（3.2）
悪心	4（2.2）	4（1.4）	4（2.1）	疲労	1（0.5）	6（2.1）	2（1.1）
外陰部膣カンジダ症 a)	4（3.7）	1（0.6）	0	下痢	1（0.5）	4（1.4）	4（2.1）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3（1.6）	16（5.7）	3（1.6）	うつ病	1（0.5）	1（0.4）	4（2.1）
毛包炎	3（1.6）	6（2.1）	1（0.5）	そう痒症	0	4（1.4）	4（2.1）
インフルエンザ	2（1.1）	10（3.6）	3（1.6）				

例数（%）

a)括弧内は、本剤2 mg群108例、本剤4 mg 群164例、プラセボ群109例の女性患者に対する割合（%）

国際共同第 III 相試験（BRAVE-AA2（JAIR）試験）

【試験の概要】

重症（SALT スコア：50～94）又は極めて重症（SALT スコア：95～100）の AA 患者 546 例（日本人 41 例を含む）を対象に、本剤 2 mg 及び 4 mg 1 日 1 回投与の有効性をプラセボと比較検証するとともに安全性を評価することを目的として、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較検証試験が、米国、日本、中国、台湾、韓国、オーストラリア、ブラジル、アルゼンチン、イスラエルで実施された。

用法・用量は、本剤 2 mg、4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することと設定された。前治療による影響を最小限にするために、スクリーニング期として無作為割付前に中止又はウォッシュアウト〔全身治療薬（免疫抑制剤、コルチコステロイド、経口 JAK 阻害剤、フィナステリド［又はその他の 5α 還元酵素阻害薬］及びミノキシジル[注 9)]）は 8 週間。ただし、生物学的製剤は 5 半減期、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、アプレミラスト及びヒドロキシクロロキンは 4 週間。外用治療薬（外用コルチコステロイド）は 1 週間。ただし、外用 JAK 阻害剤は 4 週間、外用ミノキシジル[注 9)] は 8 週間。局所治療薬（コルチコステロイド局所注射又は関節内注射）、自己多血小板血漿療法は 8 週間。局所免疫療法、光線療法、冷却療法は 4 週間。〕を行った。なお、本剤 4 mg に割り付けられた患者のうち、腎機能障害（eGFR が 40～＜60 mL/分/1.73 m^2 と定義）のある患者には、本剤 2 mg を投与した。

注 9）フィナステリド（又はその他の 5α 還元酵素阻害薬）もしくはミノキシジル（外用又は経口）は、12 ヵ月以上一定用量で使用しており、かつ 36 週まで一定用量での使用を継続することが予測される場合を除く。

＜有効性：主要評価項目（検証項目）＞

- SALT スコア≦20 達成割合（36 週）

＜有効性：重要な副次評価項目＞

- PRO（頭髪）スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、スコアが 0 又は 1 であった患者の割合（36 週）
- ClinRO（眉毛）スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、スコアが 0 又は 1 であった患者の割合（36 週）
- ClinRO（睫毛）スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、スコアが 0 又は 1 であった患者の割合（36 週）　など

＜安全性：評価項目＞

- 有害事象（投与 36 週間）

＜主な選択基準＞

以下の基準のすべてを満たす患者を適格とした。

- 同意取得時に 18 歳以上であり、男性は 60 歳以下、女性は 70 歳以下の患者。
- スクリーニング（Visit 1）前に 6 ヵ月を超える AA の罹患期間を有し、スクリーニング及びベースライン（Visit 1 及び Visit 2）の時点で、50 %以上の頭皮病変が認められ、過去 6 ヵ月間にわたって毛髪に自然な再発毛が認められない（SALT スコアで 10 ポイント以下の改善）。
- 現在の重症又は極めて重症の AA の症状が持続している期間が 8 年を超える患者は、過去 8 年間に自然な又は治療による頭皮の脱毛巣の毛髪再生が認められない限り、本治験の組み入れ基準に適格とならない。

【結果】

＜有効性＞

有効性の主要評価項目である36週時にSALTスコア20以下を達成した患者の割合は、本剤2 mg及び4 mg投与群においてプラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められ、プラセボ群に対する本剤2 mg及び4 mg群の優越性が検証された。

表3）投与36週時の有効性成績（第III相部分、FAS）

		本剤2 mg群	本剤4 mg群	プラセボ群
全体集団	主要評価項目			
	SALTスコア20以下の達成割合[注10)] %(例数)(95%信頼区間)[注11)]	17.3 (27/156) (12.2, 24.0)	32.5 (76/234) (26.8, 38.7)	2.6 (4/156) (1.0, 6.4)
	プラセボ群との差(95%信頼区間)[注11)] p値[注12), 注16)]	14.7 (8.3, 21.6) p<0.001	29.9 (23.1, 36.3) p<0.001	—
	副次的評価項目			
	PROによる頭髪評価スコアが0又は1であった患者の割合[注10),注13)] %(例数)(95%信頼区間)[注11)]	16.1 (24/149) (11.1, 22.8)	34.4 (74/215) (28.4, 41.0)	4.0 (6/151) (1.8, 8.4)
	プラセボ群との差(95%信頼区間)[注11)] p値[注12), 注16)]	12.1 (5.4, 19.2) p=0.001	30.4 (23.0, 37.4) p<0.001	—
	ClinROによる眉毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注10),注14)] %(例数)(95%信頼区間)[注11)]	11.5 (12/104) (6.7, 19.1)	34.8 (56/161) (27.9, 42.4)	4.5 (5/112) (1.9, 10.0)
	プラセボ群との差(95%信頼区間)[注11)] p値[注12), 注16)]	7.1 (-0.3, 15.0) —	30.3 (21.4, 38.4) p<0.001	—
	ClinROによる睫毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注10),注15)] %(例数)(95%信頼区間)[注11)]	10.1 (9/89) (5.4, 18.1)	34.3 (48/140) (26.9, 42.5)	5.6 (5/90) (2.4, 12.4)
	プラセボ群との差(95%信頼区間)[注11)] p値[注12), 注16)]	4.6 (-3.7, 13.2) —	28.7 (18.7, 37.5) p<0.001	—
日本人集団	主要評価項目			
	SALTスコア20以下の達成割合[注10)] %(例数)(95%信頼区間)[注11)]	27.3 (3/11) (9.7, 56.6)	45.0 (9/20) (25.8, 65.8)	0.0 (0/10) (0.0, 27.8)
	副次的評価項目			
	PROによる頭髪評価スコアが0又は1であった患者の割合[注10),注13)] %(例数)(95%信頼区間)[注11)]	18.2 (2/11) (5.1, 47.7)	25.0 (5/20) (11.2, 46.9)	0.0 (0/10) (0.0, 27.8)
	ClinROによる眉毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注10),注14)] %(例数)(95%信頼区間)[注11)]	37.5 (3/8) (13.7, 69.4)	60.0 (9/15) (35.7, 80.2)	0.0 (0/8) (0.0, 32.4)
	ClinROによる睫毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注10),注15)] %(例数)(95%信頼区間)[注11)]	50.0 (3/6) (18.8, 81.2)	53.3 (8/15) (30.1, 75.2)	0.0 (0/6) (0.0, 39.0)

注10）ノンレスポンダー補完法

注11）改善した患者の割合の信頼区間はWilson法（連続修正なし）、プラセボ群との差の信頼区間はNewcombe-Wilson法（連続修正なし）を用いた。

注 12）有意水準両側 5 %として、グラフィカルアプローチで多重性を調整したうえで有意な結果について示した。

注 13）PRO（患者報告アウトカム）による頭髪評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった患者（ベースラインで PRO による頭髪評価が 3 以上であった）の割合

注 14）ClinRO（医療者評価アウトカム）による眉毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった患者（ベースラインで ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上であった）の割合

注 15）ClinRO による睫毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった患者（ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上であった）の割合

注 16）地域、現在の症状のベースライン時点での持続期間（＜4 年，≧4 年）、ベースライン値、及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

＜安全性＞

投与 36 週までの有害事象は、本剤 2 mg 群 68.4 %（106/155 例）、本剤 4 mg 群 66.1 %（154/233 例）、プラセボ群 63.0 %（97/154 例）に認められ、主な事象は以下の通りであった。死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 2 mg 群 2.6 %（4/155 例〔急性胆嚢炎／うっ血性心不全、COVID-19 肺炎、腎盂腎炎、足関節部骨折各 1 例〕）、本剤 4 mg 群 3.4 %（8/233 例〔高血圧、急性胆嚢炎、SARS-CoV-2 検査陽性、医療機器位置異常、鼡径ヘルニア、腰椎骨折、腎盂腎炎、B 細胞性リンパ腫各 1 例〕）、プラセボ群 1.9 %（3/154 例〔前立腺癌、急性胆嚢炎、絞扼性臍ヘルニア各 1 例〕）に認められ、このうち本剤 4 mg 群 1 例（急性胆嚢炎）、プラセボ群 1 例（急性胆嚢炎）については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤 2 mg 群 2.6 %（4/155 例）、本剤 4 mg 群 2.6 %（6/233 例）、プラセボ群 2.6 %（4/154 例）に認められた。

副作用は、本剤 2 mg 群 29.7 %（46/155 例）、本剤 4 mg 群 25.8 %（60/233 例）、プラセボ群 16.9 %（26/154 例）に認められた。

表 4）いずれかの群で 2 %以上認められた有害事象（投与 36 週まで、安全性解析対象集団）

事象名	本剤2 mg群（155 例）	本剤4 mg群（233 例）	プラセボ群（154 例）	事象名	本剤2 mg群（155 例）	本剤4 mg群（233 例）	プラセボ群（154 例）
頭痛	12（7.7）	21（9.0）	10（6.5）	咳嗽	2（1.3）	10（4.3）	4（2.6）
上気道感染	12（7.7）	15（6.4）	11（7.1）	消化不良	2（1.3）	6（2.6）	1（0.6）
尿路感染	12（7.7）	11（4.7）	2（1.3）	疲労	2（1.3）	5（2.1）	2（1.3）
ざ瘡	9（5.8）	11（4.7）	3（1.9）	毛包炎	2（1.3）	5（2.1）	1（0.6）
ウイルス性上気道感染	5（3.2）	1（0.4）	3（1.9）	インフルエンザ	2（1.3）	4（1.7）	4（2.6）
悪心	4（2.6）	5（2.1）	2（1.3）	外陰部腟カンジダ症 a)	2（2.0）	3（2.1）	0
口腔咽頭痛	4（2.6）	5（2.1）	2（1.3）	そう痒症	1（0.6）	9（3.9）	4（2.6）
関節痛	4（2.6）	3（1.3）	3（1.9）	高血圧	1（0.6）	7（3.0）	3（1.9）
胃腸炎	4（2.6）	2（0.9）	4（2.6）	下痢	1（0.6）	5（2.1）	4（2.6）
鼻漏	4（2.6）	1（0.4）	0	脂質異常症	0	7（3.0）	2（1.3）
背部痛	3（1.9）	5（2.1）	5（3.2）	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	7（3.0）	2（1.3）
口腔ヘルペス	3（1.9）	2（0.9）	6（3.9）	不規則月経 a)	0	3（2.1）	0
上咽頭炎	2（1.3）	15（6.4）	7（4.5）				

例数（%）

a)括弧内は、本剤 2 mg 群 102 例、本剤 4 mg 群 144 例、プラセボ群 97 例の女性患者に対する割合（%）

国際共同第 III 相試験（BRAVE-AA-PEDS（JAIO）試験）

【試験の概要】

重症（SALT スコア：50～94）又は極めて重症（SALT スコア：95～100）の 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 30 kg 以上の AA 患者 257 例（日本人 16 例を含む）からなる青少年コホートを対象に、本剤 2 mg 及び 4 mg 1 日 1 回投与の有効性をプラセボと比較検証するとともに安全性を評価することを目的として、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較検証試験が、米国、日本、台湾、韓国、オーストラリア、カナダ、フランス、ハンガリー、ポーランド、スペインで実施された。

用法・用量は、本剤 2 mg、4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することと設定された。前治療による影響を最小限にするために、スクリーニング期として無作為割付前に中止又はウォッシュアウト〔全身治療薬（免疫抑制剤、コルチコステロイド、経口 JAK 阻害剤、フィナステリド［又はその他の 5α 還元酵素阻害薬］及びミノキシジル[注 17)]）は 8 週間。ただし、生物学的製剤は 5 半減期、HMG-CoA 還元酵素阻害薬は 4 週間、プロベネシドは 3 日間。外用治療薬（外用コルチコステロイド）は 1 週間。ただし、外用 JAK 阻害剤は 4 週間、外用ミノキシジル[注 17)] は 8 週間。局所治療薬（コルチコステロイド局所注射又は関節内注射）、自己多血小板血漿療法、局所免疫療法、光線療法、冷却療法は 8 週間。〕を行った。

注 17）ミノキシジル（外用又は経口）は、12 ヵ月以上一定用量で使用しており、かつ 36 週まで一定用量での使用を継続することが予測される場合を除く。

＜有効性：主要評価項目（検証項目）＞

- SALT スコア≦20 達成割合（36 週）

＜有効性：副次評価項目＞

- PRO（頭髪）スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、スコアが 0 又は 1 であった患者の割合（36 週）
- ClinRO（眉毛）スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、スコアが 0 又は 1 であった患者の割合（36 週）
- ClinRO（睫毛）スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、スコアが 0 又は 1 であった患者の割合（36 週） など

＜安全性：評価項目＞

- 有害事象（投与 36 週間）

＜主な選択基準＞

以下の基準のすべてを満たす患者を適格とした。

- 同意取得時に 12 歳以上 18 歳未満で体重が 30 kg 以上の患者。
- 円形脱毛症と診断されてから少なくとも 1 年以上経過している。
- スクリーニング前に 6 ヵ月を超える現在の円形脱毛症の症状が 6 ヵ月以上持続しており 50%以上の頭部病変が認められ、スクリーニング及びベースラインの時点で SALT スコアが 50 以上で、過去 6 ヵ月間にわたって毛髪に自然な再発毛が認められない（SALT スコアで 10 ポイント以下の改善）。
- 利用可能な 1 種類以上の円形脱毛症治療（外用薬又はその他）の使用歴及び無効歴がある。
- 現在の重症又は極めて重症の円形脱毛症の症状が持続している期間が 8 年を超える患者は、過

去8年間に自然な又は治療による頭部の脱毛巣の自然な再発毛が認められない限り、本試験の組み入れ基準に適格とならない。

【結果】

＜有効性＞

有効性の主要評価項目である36週時にSALTスコア20以下を達成した患者の割合は、本剤2 mg及び4 mg投与群においてプラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められ、プラセボ群に対する本剤2 mg及び4 mg群の優越性が検証された。

表5）投与36週時の有効性成績（第III相部分、intent to treat集団［ITT］）

		本剤2 mg群	本剤4 mg群	プラセボ群
全体集団	主要評価項目			
	SALTスコア20以下の達成割合[注18] %(例数)(95%信頼区間)[注19]	27.4 (23/84) (19.0, 37.7)	42.4 (36/85) (32.4, 53.0)	4.5 (4/88) (1.8, 11.1)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注19] p値[注20], [注24]	22.8 (12.2,33.6) p=0.001	37.8 (25.9, 48.8) p=0.001	—
	副次的評価項目			
	PROによる頭髪評価スコアが0又は1であった患者の割合[注18],[注21] %(例数)(95%信頼区間)[注19]	23.2 (16/69) (14.8, 34.4)	39.0 (30/77) (28.8, 50.1)	10.8 (8/74) (5.6, 19.9)
	ClinROによる眉毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注18],[注22] %(例数)(95%信頼区間)[注19]	24.1 (13/54) (14.6, 36.9)	50.0 (27/54) (37.1, 62.9)	0.0 (0/60) (0.0, 6.0)
	ClinROによる睫毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注18],[注23] %(例数)(95%信頼区間)[注19]	25.5 (12/47) (15.3, 39.5)	42.9 (21/49) (30.0, 56.7)	14.0 (7/50) (7.0, 26.2)
日本人集団	主要評価項目			
	SALTスコア20以下の達成割合[注18] %(例数)(95%信頼区間)[注19]	40.0 (2/5) (11.8, 76.9)	50.0 (2/4) (15.0, 85.0)	0.0 (0/7) (0.0, 35.4)
	副次的評価項目			
	PROによる頭髪評価スコアが0又は1であった患者の割合[注18],[注21] %(例数)(95%信頼区間)[注19]	25.0 (1/4) (4.6, 69.9)	25.0 (1/4) (4.6, 69.9)	0.0 (0/6) (0.0, 39.0)
	ClinROによる眉毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注18],[注22] %(例数)(95%信頼区間)[注19]	40.0 (2/5) (11.8, 76.9)	75.0 (3/4) (30.1, 95.4)	0.0 (0/5) (0.0, 43.4)
	ClinROによる睫毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注18],[注23] %(例数)(95%信頼区間)[注19]	40.0 (2/5) (11.8, 76.9)	66.7 (2/3) (20.8, 93.9)	50.0 (2/4) (15.0, 85.0)

注18）ノンレスポンダー補完法

注19）改善した患者の割合の信頼区間はWilson法（連続修正なし）、プラセボ群との差の信頼区間はNewcombe-Wilson法（連続修正なし）を用いた。

注20）有意水準両側5 %として、グラフィカルアプローチで多重性を調整したうえで有意な結果について示した。

注 21）PRO（患者報告アウトカム）による頭髪評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった患者（ベースラインで PRO による頭髪評価が 3 以上であった）の割合

注 22）ClinRO（医療者評価アウトカム）による眉毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった患者（ベースラインで ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上であった）の割合

注 23）ClinRO による睫毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった患者（ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上であった）の割合

注 24）地域、ベースライン時点での AA の重症度（重症［SALT スコア 50～94］，極めて重症［SALT スコア 95～100］）、現在の症状のベースライン時点での持続期間（＜4 年，≧4 年）、ベースライン値、及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

＜安全性＞

投与 36 週までの有害事象は、本剤 2 mg 群 60.2 %（50/83 例）、本剤 4 mg 群 70.6 %（60/85 例）、プラセボ群 53.4 %（47/88 例）に認められ、主な事象は以下の通りであった。死亡は、認められなかった。

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

投与中止に至った有害事象は、本剤 4 mg 群 1.2 %（1/85 例）、プラセボ群 2.3 %（2/88 例）に認められた。本剤 2 mg 群において、重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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

表 6）いずれかの群で 2 %以上認められた有害事象（投与 36 週まで、安全性解析対象集団）

事象名	本剤2 mg群（83 例）	本剤4 mg群（85 例）	プラセボ群（88 例）	事象名	本剤2 mg群（83 例）	本剤4 mg群（85 例）	プラセボ群（88 例）
ざ瘡	7（8.4）	8（9.4）	4（4.5）	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2（2.4）	0
上気道感染	7（8.4）	7（8.2）	6（6.8）	不安	0	2（2.4）	0
頭痛	4（4.8）	7（8.2）	5（5.7）	血中コレステロール増加	0	2（2.4）	0
上咽頭炎	7（8.4）	6（7.1）	9（10.2）	癜風	0	2（2.4）	0
鼻炎	1（1.2）	6（7.1）	3（3.4）	月経困難症 a)	0	1（2.4）	0
インフルエンザ	10（12.0）	5（5.9）	3（3.4）	副鼻腔炎	3（3.6）	1（1.2）	2（2.3）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	5（5.9）	2（2.3）	尿路感染	3（3.6）	1（1.2）	1（1.1）
好酸球増加症	1（1.2）	4（4.7）	1（1.1）	無力症	2（2.4）	1（1.2）	1（1.1）
悪心	0	4（4.7）	2（2.3）	挫傷	2（2.4）	1（1.2）	1（1.1）
ＣＯＶＩＤ－１９	4（4.8）	3（3.5）	0	下痢	2（2.4）	1（1.2）	1（1.1）
腹痛	1（1.2）	3（3.5）	3（3.4）	咳嗽	1（1.2）	1（1.2）	2（2.3）
好中球減少症	1（1.2）	3（3.5）	0	上腹部痛	3（3.6）	0	2（2.3）
胃腸炎	0	3（3.5）	3（3.4）	関節痛	3（3.6）	0	0
靭帯捻挫	0	3（3.5）	0	背部痛	2（2.4）	0	1（1.1）
インフルエンザ様疾患	1（1.2）	2（2.4）	1（1.1）	疲労	2（2.4）	0	0
咽頭炎	0	2（2.4）	1（1.1）	皮膚乳頭腫	2（2.4）	0	0

例数（%）

a)括弧内は、本剤 2 mg 群 38 例、本剤 4 mg 群 41 例、プラセボ群 47 例の女性患者に対する割合（%）

4. 施設について

本剤が適応となる患者の選択及び投与継続の判断は、適切に行われることが求められる。特に、一般の皮膚疾患と異なり重症円形脱毛症の診療機会は施設により差があるため、皮膚科担当医師の経験値が均一ではないことに注意する必要がある。また、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 治療責任者について

円形脱毛症、特に重症例の病態、経過と予後、診断、治療を熟知し、本剤についての十分な知識を有し、日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドラインの熟読、および JDA e-school での円形脱毛症、JAK 阻害薬関連コンテンツの受講を通じて、本症の診断及び本剤を用いた治療に精通する常勤医師（「1) 臨床経験についての基準」のいずれかを満たし、かつ「2) 脱毛症診療の経験に関する項目」をすべて満たす）が当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

1) 臨床経験についての基準（ア、イのいずれかの経験を有していること）

ア）医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に（初期研修義務化前に皮膚科研修を開始した者には初期研修の修了を問わない）、5 年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。

イ）医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に（初期研修義務化前に皮膚科研修を開始した者には初期研修の修了を問わない）、 6 年以上の臨床経験を有し、脱毛症を含めた皮膚疾患の診断・治療に習熟していること。

2) 脱毛症診療の経験に関する項目（項目１、２のいずれも満たしていること）

項目１）SALT スコア(Olsen EA et al. J Am Acad Dermatol, 51: 440-7, 2004)の算出、抜毛テスト、トリコスコピーなど脱毛症の病態の把握に必要な診療手技に習熟していること。

項目２）主治医として、本剤の適応基準と同等の重症円形脱毛症の複数症例の診断および診察に３年以上定期的に携わり、最新版の日本皮膚科学会脱毛症診療ガイドラインに記載された治療を経験していること。

以下②、③の各内容については、厚生労働省が発出しているアトピー性皮膚炎の最適使用推進ガイドライン（バリシチニブ）に準ずるため、当該マニュアルに記載されている内容を引用する。

②　院内の医薬品情報管理の体制について

製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

③　副作用への対応について

＜3-1. 施設体制に関する要件＞

重篤な感染症等の重篤な副作用が発生した際に、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及びCT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が直ちに得られ、かつ緊急時に 対応可能な体制が整っていること。

＜3-2. 医師による有害事象対応に関する要件＞

免疫抑制療法に関する専門的な知識及び経験を有する医師が副作用モニタリングを行うこと。

＜3-3. 副作用の診断や対応に関して＞

医薬品リスク管理計画書に記載された以下の安全性検討事項（重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、各安全性検討事項の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

- 重要な特定されたリスク　帯状疱疹、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、消化管穿孔、B 型肝炎ウイルスの再活性化、間質性肺炎、静脈血栓塞栓症、好中球数減少、 リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少、肝機能障害

- 重要な潜在的リスク　横紋筋融解症、ミオパチー、悪性腫瘍、心血管系事象

5. 投与対象となる患者

【患者選択について】

投与の要否の判断にあたっては、以下に該当する患者であることを確認する。

①日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドラインを参考に、円形脱毛症の確定診断がなされている。

②以下のいずれにも該当する状態。

- 成人および 12 歳以上かつ体重が 30 kg 以上の小児 注 25)
- 頭部の概ね 50%以上の脱毛が認められる
- 現在の罹病期間が 6 ヵ月程度以上

注 25）円形脱毛症において、12 歳未満又は体重 30 kg 未満の小児を対象とした臨床試験は実施していないため、12 歳未満又は体重 30 kg 未満の小児には投与しないこと。

【投与の継続にあたって】

本剤による治療反応は、通常投与開始から 36 週までには得られる。36 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。

本剤 4 mg 1 日 1 回投与で治療効果が認められた際には、本剤 2 mg 1 日 1 回投与への減量を検討することができる

なお、治療効果が認められ本剤投与を減量あるいは終了した患者において円形脱毛症の悪化に際し、患者の状態を総合的に勘案して本剤投与を増量・再開する場合は、【患者選択について】の②を満たす必要はない。

6. 投与に際して留意すべき事項

1) 以下に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 重篤な感染症（敗血症等）の患者
- 活動性結核の患者
- 重度の腎機能障害（eGFR＜30、eGFR〔推算糸球体ろ過量〕：mL/分/1.73m^2）を有する患者
- 好中球数が 500/mm^3 未満の患者
- リンパ球数が 500/mm^3 未満の患者
- ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

2) 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、投与を開始する際には患者に以下の点を十分に説明し、患者が理解したことを確認すること。また、本剤投与後に有害事象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。

- 本剤投与により、結核、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又は悪化等が報告されていること。
- 本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されていること。
- 本剤が円形脱毛症を完治させる薬剤ではないこと。

3) 円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。

4) 中等度の腎機能障害（30≦eGFR＜60）を有する患者には、2mg を 1 日 1 回経口投与すること。

5) プロベネシドとの併用時には本剤を 2mg 1 日 1 回に減量するなど用量に注意すること。

6) 本剤 4mg 1 日 1 回投与で治療効果が認められた際には、本剤 2mg 1 日 1 回投与への減量を検討すること。

7) 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。

8) 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するので、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。

9) 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、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。

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すること。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。

10) 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。

11) ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹等）が報告されている。また、日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、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。

12) 抗リウマチ生物製剤による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。

13) 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

14) 総コレステロール、LDLコレステロール、HDL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考慮すること。

15) トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は、観察を十分に行うこと。トランスアミナーゼ値が基準値上限の5～10倍以上に上昇した症例も報告されている。

16) 悪性リンパ腫、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。

17) 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分理解してから使用すること。

18) 本剤の医薬品リスク管理計画書を熟読し、安全性検討事項を確認すること。