

安全使用マニュアル リトレシチニブトシル塩酸

(販売名：リットフォーロカプセル 50mg)

～円形脱毛症～

令和5年9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 ……5～14 頁
4. 施設について ……15～16 頁
5. 投与対象となる患者 ……17 頁
6. 投与に際して留意すべき事項 ……18～19 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な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示す。なお、本マニュアルに記載の医薬品の作用機序が JAK (Janus Kinase)3 /TEC (tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma) ファミリーキナーゼの阻害であることを考慮して、先行して円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）に対する保険適用追加を受けている経口 JAK 阻害薬についての日本皮膚科学会脱毛症治療安全性検討委員会既発の安全使用マニュアルにおける記載に準じて、乾癬の生物学的製剤使用承認施設、または重症円形脱毛症に対する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、事前に本学会のホームページに公開されている 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、公益社団法人 日本皮膚科学会が作成した。

<p>対象となる医薬品：リットフーロカプセル 50 mg（一般名：リトレシチニブトシル塩酸）</p> <p>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）</p> <p>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 ヶ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。</p> <p>対象となる用法及び用量：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 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>製造販売業者：ファイザー株式会社</p>

2. 本剤の特徴、作用機序

「リットフーロカプセル 50 mg」の有効成分であるリトレシチニブトシル塩酸は、米国ファイザー社により創製された、ヤヌスキナーゼ (Janus Kinase : JAK) の1つである JAK3 及び TEC ファミリーキナーゼの ATP 結合部位に存在するシステイン残基と共有結合する低分子化合物であり、この共有結合によりこれらの酵素を不可逆的に阻害する。

円形脱毛症 (以下、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すると考えられており (Nat Med 2014; 20: 989-90、J Invest Dermatol 2008; 128: 1196-206、PLoS One 2014; 9: e94260)、これら細胞の分化及び機能の制御には JAK3 及び TEC ファミリーキナーゼが関与していることが知られる (J Immunol 2006; 176: 1571-81、J Biol Chem 2012; 287: 23769-78)。特に慢性期の AA の病変では T リンパ球から分泌される IFN- γ とそれに呼応して毛包上皮細胞から分泌される IL-15 により形成されるサイトカインループが存在し、症状を遷延されることが明らかとなっており、それらのサイトカインの下流には JAK-STAT 経路が存在する (Front Immunol 2023;14:1195858)。また T リンパ球が T 細胞受容体を介して活性化し毛包上皮細胞を傷害することも推察されており、この T 細胞受容体の下流には TEC 経路が存在する (J Immunol 2006; 176: 1571-81、J Biol Chem 2012; 287: 23769-78)。本剤は、JAK3 及び TEC ファミリーキナーゼを阻害する薬剤であることから、AA への治療効果が期待され、本剤の開発が進められた。

3. 臨床成績

円形脱毛症の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績。

国際共同第 II / III 相試験 (ALLEGRO-2B/3 : B7981015 試験)

【試験の概略】

頭部の脱毛部位が広範囲な AA 患者（目標例数 660 例）を対象に、本剤の AA に対する有効性の検証及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、カナダ、中国等の 18 の国又は地域で実施された。

本試験はプラセボ対照期（二重盲検、24 週間）及び継続投与期（二重盲検、24 週間）より構成され、試験デザイン及び各投与期における治験薬の用法・用量は図 1 のとおりであった。

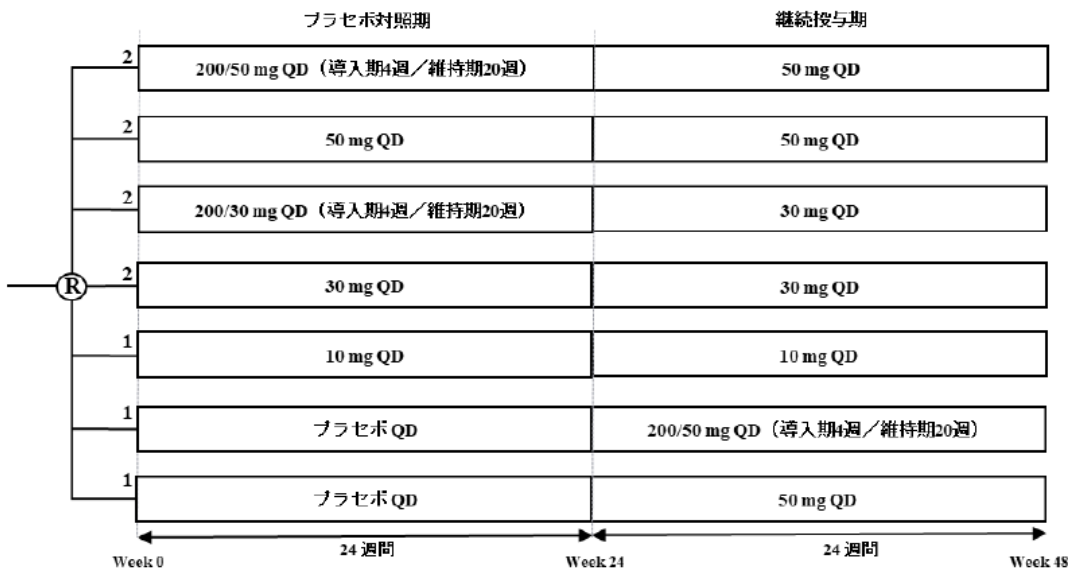


図 1 B7981015 試験の試験デザイン

各投与群の左に記載した数字は割合比を、用量は本剤の用量を示す。R：無作為化

<有効性：主要評価項目>

- 24 週時の SALT スコア^{注1} 20 以下達成率

注1 SALT スコア：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。

<有効性：副次評価項目>

- SALT スコア 10 以下達成率、SALT 変化量、SALT スコア 75%以上改善達成率、EBA スコア^{注2}がベースラインから 2 段階以上改善又は EBA スコア 3 達成、ELA スコア^{注3}がベースラインから 2 段階以上改善又は ELA スコア 3 達成など。

<患者評価に基づく有効性：副次評価項目>

- Patient's Global Impression of Change (PGI-C) スコア^{注4}が「中程度に改善」又は「大いに改善」を達成した参加者の割合など。

<安全性：評価項目>

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、並びに臨床的に重要なバイタルサイン及び臨床検査値異常の発現割合

<主な選択基準>

1. 以下のいずれの基準も満たす AA 患者
 - スクリーニング及びベースライン時に SALT スコア 50 以上、かつ過去 6 ヶ月以内に硬毛の毛髪再生の徴候がない
 - 現在の脱毛症状が発症してから 10 年以内
2. 12 歳以上

<主な除外基準>

1. 他の脱毛症（男性型脱毛症、牽引性脱毛症、瘢痕性脱毛症、休止期脱毛症を含むが、これらに限らない）を有する
2. AA の評価に影響を与える可能性のあるその他の頭部の皮膚疾患（頭皮乾癬、頭部皮膚炎等）を有する
3. 脱毛を引き起こす可能性のある全身性疾患（全身性エリテマトーデス、甲状腺炎、全身性強皮症、扁平苔癬等）を有する
4. 過去 5 年間に進行した難聴、突発性難聴、中耳・内耳疾患（中耳炎、真珠腫性中耳炎、メニエール病、迷路炎等）、又は急性、不安定、進行性と考えられるその他の聴覚障害を有する
5. JAK 阻害薬又は非 B 細胞選択的リンパ球枯渇薬（アレムツズマブ等）の使用歴を有する
6. ベースライン前の一定期間に以下に示す治療を受けている
 - リツキシマブを含む B 細胞枯渇薬（6 ヶ月間、5 半減期又はリンパ球数が正常になるまでのうちいずれか長いもの）
 - 免疫調整生物製剤（12 週、5 半減期のうちいずれか長いもの）
 - AA に影響を及ぼす可能性のある全身治療（8 週間又は 5 半減期のうちいずれか長いもの）
 - 免疫抑制剤 [シクロスポリン A、MTX、MMF 等]（8 週間又は 5 半減期のうちいずれか長いもの）
 - 経口ステロイド、ステロイド局所注射、5 α 還元酵素阻害薬 [フィナステリド等]（8 週間又は 5 半減期のうちいずれか長いもの）
 - 紫外線療法、局所免疫療法（4 週間）
 - 外用療法 [TCS 等]（2 週間）、評価部位のみ

注2 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3 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。

注4 PGI-C は試験開始以降の AA の状態について「大いに悪化」、「中程度に悪化」、「わずかに悪化」、「変化なし」、「わずかに改善」、「中程度に改善」、「大いに改善」の 7 段階で被験者が評価する指標。

【結果】

無作為化された 718 例（日本人 47 例を含む）が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。FAS のうち、治験薬が 1 回以上投与された 715 例（日本人 47 例を含む）が安全性解析対象集団とされた。

<有効性>（表 1、表 2）

有効性の主要評価項目である投与 24 週時における SALT20 以下達成率は、曝露 - 反応関係の検討のための情報取得を目的として設定された 10 mg 群を除く本剤投与群とプラセボ群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤投与群（10 mg を除く）の優越性が検証された。

表 1 主要評価項目の成績（B7981015 試験、FAS、NRI^{a)}）

評価項目	10 mg 群	30 mg 群	50 mg 群	200/30 mg 群	200/50 mg 群	プラセボ群
全体集団						
投与 24 週時における SALT スコア 20 以下達成率	1.7 (1/59)	14.3 (17/119)	23.4 (29/124)	22.3 (27/121)	30.7 (38/124)	1.5 (2/130)
プラセボ群との差 [99.875%CI] ^{b)} p 値 ^{c)}	0.2 [-8.6, 16.4] —	12.8 [2.4, 26.2] 0.000154	21.9 [10.1, 36.2] <0.000001	20.8 [9.1, 35.2] <0.000001	29.1 [16.3, 43.8] <0.000001	

%（例数）、—：該当なし又は未算出

a) COVID-19 関連の理由による欠測は解析から除外され、それ以外の理由による欠測はノンレスポnderとして補完された。

b) Miettinen and Nurminen 法

c) 有意水準両側 0.125%、Farrington and Manning 法、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチが用いられた。

表2 主な有効性評価項目の成績 (B7981015 試験、FAS)

評価項目	評価 時点	30 mg 群 (132 例)	50 mg 群 (130 例)	200/30 mg 群 (130 例)	200/50 mg 群 (132 例)	プラセボ群 (131 例)	
SALT スコア 20 以下達成率 ^{a)}	12 週	3.3 (4/122)	6.3 (8/126)	8.9 (11/124)	11.9 (15/126)	1.6 (2/124)	
	24 週	14.3 (17/119)	23.4 (29/124)	22.3 (27/121)	30.6 (38/124)	1.5 (2/130)	
	34 週	28.7 (35/122)	33.9 (42/124)	27.6 (34/123)	38.4 (48/125)	/	
	48 週	31.1 (38/122)	43.2 (54/125)	34.4 (42/122)	39.5 (51/129)		
SALT スコア 10 以下達成率 ^{a)}	12 週	0.8 (1/122)	5.6 (7/126)	5.6 (7/124)	6.3 (8/126)	0.8 (1/124)	
	24 週	10.9 (13/119)	13.7 (17/124)	13.2 (16/121)	21.8 (27/124)	1.5 (2/130)	
	34 週	22.1 (27/122)	23.4 (29/124)	18.7 (23/123)	30.4 (38/125)	/	
	48 週	25.4 (31/122)	31.2 (39/125)	27.9 (34/122)	33.3 (43/129)		
SALT スコア 変化量 (OC) 50%以上 改善達成率 ^{a)} 75%以上 改善達成率 ^{a)} 90%以上 改善達成率 ^{a)} 100% 改善達成率 ^{a)}	BL	90.0±15.1 (132)	90.3±14.7 (130)	90.5±14.3 (130)	90.3±15.1 (132)	93.0±11.5 (131)	
	変化量 (OC)	12 週	-10.7±19.2 (115)	-12.6±23.4 (121)	-20.3±26.0 (120)	-23.7±27.6 (121)	-2.4±12.1 (122)
		24 週	-23.7±29.1 (114)	-33.7±32.2 (119)	-29.7±31.6 (119)	-38.7±34.5 (118)	-5.3±16.6 (125)
		34 週	-33.5±35.0 (115)	-43.6±34.4 (117)	-35.5±35.5 (118)	-48.2±36.2 (113)	/
		48 週	-40.1±35.9 (107)	-48.9±36.6 (116)	-40.5±37.3 (112)	-49.4±36.1 (114)	
	50%以上 改善達成率 ^{a)}	12 週	8.2 (10/122)	11.1 (14/126)	20.2 (25/124)	24.6 (31/126)	1.6 (2/124)
		24 週	29.4 (35/119)	39.5 (49/124)	36.4 (44/121)	42.7 (53/124)	6.9 (9/130)
		34 週	40.2 (49/122)	48.4 (60/124)	38.2 (47/123)	52.0 (65/125)	/
		48 週	43.4 (53/122)	55.2 (69/125)	45.1 (55/122)	53.5 (69/129)	
	75%以上 改善達成率 ^{a)}	12 週	2.5 (3/122)	6.3 (8/126)	8.1 (10/124)	11.9 (15/126)	1.6 (2/124)
		24 週	13.4 (16/119)	22.6 (28/124)	20.7 (25/121)	31.5 (39/124)	2.3 (3/130)
		34 週	28.7 (35/122)	38.7 (48/124)	32.5 (40/123)	38.4 (48/125)	/
		48 週	31.1 (38/122)	46.4 (58/125)	36.1 (44/122)	39.5 (51/129)	
90%以上 改善達成率 ^{a)}	12 週	0.8 (1/122)	4.8 (6/126)	4.0 (5/124)	5.6 (7/126)	0.8 (1/124)	
	24 週	9.2 (11/119)	12.1 (15/124)	10.7 (13/121)	18.5 (23/124)	1.5 (2/130)	
	34 週	19.7 (24/122)	21.8 (27/124)	17.1 (21/123)	28.8 (36/125)	/	
	48 週	22.1 (27/122)	29.6 (37/125)	23.8 (29/122)	31.0 (40/129)		
100% 改善達成率 ^{a)}	12 週	0 (0/122)	1.6 (2/126)	0.8 (1/124)	0 (0/126)	0 (0/124)	
	24 週	2.5 (3/119)	4.8 (6/124)	1.7 (2/121)	7.3 (9/124)	0.8 (1/130)	
	34 週	4.9 (6/122)	6.5 (8/124)	3.3 (4/123)	12.8 (16/125)	/	
	48 週	7.4 (9/122)	10.4 (13/125)	4.9 (6/122)	14.0 (18/129)		
EBA スコアがベースラ インから 2 段階以上改 善又は EBA スコア 3 達 成率 ^{a), b)}	12 週	7.6 (8/105)	9.6 (10/104)	17.5 (18/103)	22.9 (24/105)	2.0 (2/101)	
	24 週	16.7 (17/102)	29.0 (29/100)	25.5 (26/102)	34.0 (35/103)	4.7 (5/107)	
	34 週	31.4 (33/105)	34.7 (35/101)	30.8 (32/104)	41.3 (43/104)	/	
	48 週	33.3 (35/105)	43.6 (44/101)	32.7 (33/101)	43.0 (46/107)		

表2 主な有効性評価項目の成績（B7981015 試験、FAS）

評価項目	評価 時点	30 mg 群 (132 例)	50 mg 群 (130 例)	200/30 mg 群 (130 例)	200/50 mg 群 (132 例)	プラセボ群 (131 例)
ELA スコアがベースラインから2段階以上改善又はELA スコア3達成率 ^{a), b)}	12 週	7.4 (7/95)	11.7 (11/94)	11.0 (10/91)	16.5 (16/97)	0 (0/91)
	24 週	26.1 (24/92)	28.9 (26/90)	21.3 (19/89)	30.2 (29/96)	5.2 (5/97)
	34 週	26.3 (25/95)	38.9 (35/90)	26.4 (24/91)	34.0 (33/97)	
	48 週	30.5 (29/95)	40.0 (36/90)	29.5 (26/88)	38.4 (38/99)	

達成率：%（例数）、SALT スコアのベースライン及びベースラインからの変化量：平均値±標準偏差（例数）

a) COVID-19 関連の理由による欠測は解析から除外され、それ以外の理由による欠測はノンレスポnderとして補完された。

b) ベースライン時に眉毛又は睫毛に異常が認められた被験者（EBA/ELA スコア \leq 2）が評価対象とされた。

<安全性>（表3、表4）

プラセボ対照期における有害事象は、10 mg 群 69.4%（43/62 例）、30 mg 群 72.7%（96/132 例）、200/30 mg 群 70.5%（91/129 例）、50 mg 群 75.4%（98/130 例）、200/50 mg 群 73.3%（96/131 例）、プラセボ群 71.0%（93/131 例）に認められ、主な事象は以下のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、10 mg 群 3.2%（2/62 例〔自殺行為、湿疹各1例〕）、30 mg 群 0.8%（1/132 例〔憩室炎〕）、200/50 mg 群 3.1%（4/131 例〔乳腺浸潤性小葉癌、敗血症/蓄膿、虫垂炎、自然流産各1例〕）、プラセボ群 2.3%（3/131 例〔転換性障害、自然流産、重度月経出血各1例〕）に認められ、このうち10 mg 群の湿疹及び200/50 mg 群の敗血症/蓄膿については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

試験又は投与中止に至った有害事象は、10 mg 群 3.2%（2/62 例）、30 mg 群 3.0%（4/132 例）、50 mg 群 1.5%（2/130 例）、200/50 mg 群 3.1%（4/131 例）、プラセボ群 1.5%（2/131 例）に認められた。

副作用は、10 mg 群 30.6%（19/62 例）、30 mg 群 34.1%（45/132 例）、200/30 mg 群 35.7%（46/129 例）、50 mg 群 36.2%（47/130 例）、200/50 mg 群 38.2%（50/131 例）、プラセボ群 37.4%（49/131 例）に認められた。

表3 いずれかの群で5%以上認められた有害事象（プラセボ対照期、安全性解析対象集団）

事象名	10 mg群 (62例)	30 mg群 (132例)	200/30 mg群 (129例)	50 mg群 (130例)	200/50 mg群 (131例)	プラセボ群 (131例)
上気道感染	2 (3.2)	11 (8.3)	10 (7.8)	8 (6.2)	16 (12.2)	10 (7.6)
上咽頭炎	6 (9.7)	16 (12.1)	18 (14.0)	13 (10.0)	15 (11.5)	8 (6.1)
頭痛	11 (17.7)	20 (15.2)	10 (7.8)	12 (9.2)	11 (8.4)	11 (8.4)
蕁麻疹	1 (1.6)	4 (3.0)	6 (4.7)	6 (4.6)	9 (6.9)	3 (2.3)
毛包炎	2 (3.2)	3 (2.3)	8 (6.2)	4 (3.1)	9 (6.9)	3 (2.3)
下痢	0	6 (4.5)	4 (3.1)	12 (9.2)	8 (6.1)	5 (3.8)
悪心	3 (4.8)	10 (7.6)	2 (1.6)	3 (2.3)	8 (6.1)	7 (5.3)
浮動性めまい	1 (1.6)	3 (2.3)	7 (5.4)	3 (2.3)	7 (5.3)	1 (0.8)
尿路感染	0	5 (3.8)	2 (1.6)	0	7 (5.3)	2 (1.5)
ざ瘡	3 (4.8)	7 (5.3)	7 (5.4)	8 (6.2)	6 (4.6)	6 (4.6)
筋肉痛	5 (8.1)	5 (3.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.1)	1 (0.8)

例数 (%)

MedDRA ver24.0 (MedDRA/J ver24.0)

全試験期間における有害事象は、10 mg 群 75.8% (47/62 例)、30 mg 群 80.3% (106/132 例)、200/30 mg 群 81.4% (105/129 例)、50 mg 群 84.6% (110/130 例)、200/50 mg 群 82.4% (108/131 例)、プラセボ→50 mg 群 86.4% (57/66 例)、プラセボ→200/50 mg 群 83.1% (54/65 例) に認められ、主な事象は以下のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、10 mg 群 3.2% (2/62 例 [自殺行為、湿疹各 1 例])、30 mg 群 0.8% (1/132 例 [憩室炎])、200/30 mg 群 1.6% (2/129 例 [化学物質中毒/自殺行為、虫垂炎各 1 例])、50 mg 群 1.5% (2/130 例 [肺塞栓症、乳癌各 1 例])、200/50 mg 群 3.1% (4/131 例 [乳腺浸潤性小葉癌、敗血症/蓄膿、虫垂炎、自然流産各 1 例])、プラセボ→50 mg 群 4.5% (3/66 例 [転換性障害、自然流産、重度月経出血各 1 例]) に認められ、このうち 10 mg 群の湿疹、50 mg 群の乳癌及び 200/50 mg 群の敗血症/蓄膿については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

試験又は投与中止に至った有害事象は、10 mg 群 3.2% (2/62 例)、30 mg 群 4.5% (6/132 例)、200/30 mg 群 1.6% (2/129 例)、50 mg 群 3.1% (4/130 例)、200/50 mg 群 3.1% (4/131 例)、プラセボ→50 mg 群 6.1% (4/66 例) に認められた。

副作用は、10 mg 群 38.7% (24/62 例)、30 mg 群 39.4% (52/132 例)、200/30 mg 群 42.6% (55/129 例)、50 mg 群 46.2% (60/130 例)、200/50 mg 群 42.7% (56/131 例)、プラセボ→50 mg 群 54.5% (36/66 例)、プラセボ→200/50 mg 群 49.2% (32/65 例) に認められた。

表4 いずれかの群で5%以上認められた有害事象（全試験期間、安全性解析対象集団）

事象名	10 mg群 (62例)	30 mg群 (132例)	200/30 mg群 (129例)	50 mg群 (130例)	200/50 mg群 (131例)	プラセボ →50 mg群 (66例)	プラセボ →200/50 mg群 (65例)
上咽頭炎	7 (11.3)	21 (15.9)	21 (16.3)	18 (13.8)	19 (14.5)	4 (6.1)	7 (10.8)
上気道感染	2 (3.2)	16 (12.1)	12 (9.3)	11 (8.5)	18 (13.7)	6 (9.1)	7 (10.8)
頭痛	12 (19.4)	24 (18.2)	14 (10.9)	16 (12.3)	17 (13.0)	8 (12.1)	8 (12.3)
毛包炎	4 (6.5)	5 (3.8)	11 (8.5)	8 (6.2)	11 (8.4)	4 (6.1)	4 (6.2)
悪心	3 (4.8)	12 (9.1)	3 (2.3)	3 (2.3)	11 (8.4)	1 (1.5)	8 (12.3)
尿路感染	0	5 (3.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	11 (8.4)	2 (3.0)	4 (6.2)
下痢	0	8 (6.1)	4 (3.1)	12 (9.2)	9 (6.9)	1 (1.5)	4 (6.2)
蕁麻疹	1 (1.6)	5 (3.8)	9 (7.0)	7 (5.4)	9 (6.9)	4 (6.1)	4 (6.2)
浮動性めまい	1 (1.6)	8 (6.1)	8 (6.2)	4 (3.1)	9 (6.9)	2 (3.0)	0
インフルエンザ	3 (4.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (2.3)	8 (6.1)	0	1 (1.5)
ざ瘡	3 (4.8)	12 (9.1)	10 (7.8)	12 (9.2)	6 (4.6)	8 (12.1)	5 (7.7)
筋肉痛	6 (9.7)	5 (3.8)	3 (2.3)	3 (2.3)	6 (4.6)	1 (1.5)	0
咳嗽	0	3 (2.3)	0	3 (2.3)	6 (4.6)	2 (3.0)	4 (6.2)
嘔吐	1 (1.6)	5 (3.8)	7 (5.4)	2 (1.5)	6 (4.6)	3 (4.5)	2 (3.1)
発疹	0	1 (0.8)	3 (2.3)	7 (5.4)	5 (3.8)	1 (1.5)	1 (1.5)
疲労	4 (6.5)	6 (4.5)	6 (4.7)	6 (4.6)	4 (3.1)	2 (3.0)	3 (4.6)
口腔咽頭痛	0	1 (0.8)	6 (4.7)	6 (4.6)	4 (3.1)	5 (7.6)	2 (3.1)
関節痛	2 (3.2)	4 (3.0)	5 (3.9)	2 (1.5)	4 (3.1)	6 (9.1)	2 (3.1)
そう痒症	1 (1.6)	3 (2.3)	7 (5.4)	1 (0.8)	4 (3.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
不眠症	1 (1.6)	1 (0.8)	0	2 (1.5)	3 (2.3)	4 (6.1)	1 (1.5)
上腹部痛	0	3 (2.3)	5 (3.9)	5 (3.8)	1 (0.8)	0	4 (6.2)
鼻閉	4 (6.5)	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (1.5)	1 (1.5)
便秘	1 (1.6)	7 (5.3)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (1.5)

例数 (%)、プラセボが投与された期間に発現した事象を含む。

MedDRA ver24.0 (MedDRA/J ver24.0)

国際共同第 III 相長期投与試験 (ALLEGRO-LT : B7981032 試験)

【試験の概略】

先行試験 (B7931005 試験又は B7981015 試験 [34 週以上]) を完了した被験者を含む AA 患者 (目標症例数 960 例) を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検証するため、非盲検非対照試験が日本、米国、カナダ、オーストラリアなどの 17 の国又は地域で実施された。

用法・用量として、移行被験者 (先行試験から移行した被験者) は本剤 50 mg を 1 日 1 回経口投与、新規被験者は本剤を最初の 4 週間は 200 mg、以降は 50 mg を 1 日 1 回経口投与と設定された。なお、12 歳以上 18 歳未満の被験者は、投与継続基準^{注5}を満たした場合に投与継続が可能とされた。

＜安全性：主要評価項目＞

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、並びに臨床的に重要なバイタルサイン及び臨床検査値異常の発現割合

＜有効性：副次評価項目＞^{注6}

- 第 36 ヶ月までの SALT スコア 20 以下達成率、SALT スコア 10 以下達成率、SALT 変化量、75%以上改善達成率、EBA スコアがベースラインから 2 段階以上改善又は EBA スコア 3 達成、ELA スコアがベースラインから 2 段階以上改善又は ELA スコア 3 達成など。

＜患者評価に基づく有効性：副次評価項目＞⁶

- PGI-C スコアが「中程度に改善又は大いに改善」を達成した参加者の割合など。

＜主な選択基準：新規被験者＞

1. 以下のいずれの基準も満たす AA 患者
 - スクリーニング及びベースライン時に AA に起因する SALT スコア 25 以上 (治験実施計画書第 4 版以降に組み入れられた 12 歳以上 18 歳未満の被験者は SALT スコア 50 以上)、過去 6 ヶ月以内に硬毛の毛髪再生の徴候がなく、かつ治験責任医師より全身療法が必要と判断されている
 - 現在の脱毛症状が発症してから 10 年以内
2. 12 歳以上

^{注5} 十分な改善が得られない青少年被験者に対する治験薬の曝露を制限するため、治験実施計画書第 4 版 [2020 年 8 月 31 日改訂] において追加された。移行被験者 (3 ヶ月時の基準) : 3 ヶ月時又はそれ以前の時点で SALT スコアが B7981015 試験のベースラインから 50%以上改善、移行被験者 (6 ヶ月時の基準) : 6 ヶ月時又はそれ以前の時点で SALT スコア 20 以下、新規被験者 (6 ヶ月時の基準) : 6 ヶ月時又はそれ以前の時点で SALT スコア 20 以下

^{注6} 治験計画書改訂第 5 版に基づく

<主な除外基準：新規被験者>

1. 他の脱毛症（牽引性脱毛症、癬痕性脱毛症、休止期脱毛症を含むが、これらに限らない）を有する（ただし、男性型脱毛症については、選択基準を満たす限り組み入れが許容された）
2. AA の評価に影響を与える可能性のあるその他の頭部の皮膚疾患（頭皮乾癬、頭部皮膚炎等）を有する
3. 脱毛を引き起こす可能性のある全身性疾患（全身性エリテマトーデス、甲状腺炎、全身性強皮症、扁平苔癬等）を有する
4. 過去5年間に進行した難聴、突発性難聴、中耳・内耳疾患（中耳炎、真珠腫性中耳炎、メニエール病、迷路炎等）、又は急性、不安定若しくは進行性と考えられるその他の聴覚障害を有する
5. 非B細胞選択的リンパ球枯渇薬（アレムツズマブ等）の使用歴を有する
6. ベースライン前の一定期間に以下に示す治療を受けている
 - リツキシマブを含むB細胞枯渇薬（6ヵ月間、5半減期又はリンパ球数が正常になるまでのうちいずれか長いもの）
 - JAK阻害薬、免疫調整生物製剤（12週間又は5半減期のうちいずれか長いもの）
 - AAに影響を及ぼす可能性のある全身治療薬（8週間又は5半減期のうちいずれか長いもの）
 - 免疫抑制剤〔シクロスポリンA、MTX、MMF等〕（8週間又は5半減期のうちいずれか長いもの）
 - 経口ステロイド、ステロイド局所注射、経口ミノキシジル（8週間又は5半減期のうちいずれか長いもの）
 - 紫外線療法、局所免疫療法（4週間）
 - 外用療法〔TCS等〕（2週間）、評価部位のみ

【結果】

割り付けられた1,052例〔移行被験者603例、新規被験者449例、日本人76例を含む（移行被験者45例、新規被験者31例）〕がFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。FASのうち、治験薬が1回以上投与された1,050例（日本人76例を含む）が安全性解析対象集団とされた。

<安全性>（表5）

有害事象は、移行被験者74.3%（448/603例）、新規被験者78.3%（350/447例）に認められ、主な事象は以下のとおりであった。死亡は、移行被験者0.2%（1/603例〔急性呼吸不全/心肺停止〕）、新規被験者0.2%（1/447例〔乳癌〕）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。重篤な有害事象は、移行被験者4.1%（25/603例〔虫垂炎3例、自然流産2例、胆石症、ブドウ球菌性敗血症、双極性障害/自殺念慮、悪性黒色腫、尿路結石、乳癌、急性呼吸不全/心肺停止、イレウス、大動脈瘤、腎盂腎炎/側腹部痛、関節脱臼/靭帯断裂、アナフィラキシー反応、腱断裂、硬膜下血腫、ベル麻痺、基底細胞癌、子宮頸管ポリープ、急性呼吸不全/COVID-19肺炎、COVID-19、熱傷各1例〕）、新規被験者4.0%（18/447例〔急性心筋梗塞、過敏症、網膜動脈閉塞、大うつ病、双極1型障害、COVID-19、外陰部膿瘍、急性呼吸不全/COVID-19肺炎/譫妄/敗血症性ショック、胃腸出血、椎間板突出、静脈瘤、精巣癌、足変形、子宮頸部上皮異形成、嚢胞破裂、甲状腺乳頭癌、半月板損傷、乳癌各1例〕）に認められ、このうち移行被験者の自然流産2例、悪性黒色腫、乳癌及び腎盂腎炎各1例、並びに新規被験者の過敏症及び精巣癌各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。

試験又は投与中止に至った有害事象は、移行被験者 4.3% (26/603 例)、新規被験者 4.9% (22/447 例) に認められた。

副作用は、移行被験者 23.4% (141/603 例)、新規被験者 35.8% (160/447 例) に認められた。

表 5 いずれかの集団で 5%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	移行被験者 (603例)	新規被験者 (447 例)
頭痛	53 (8.8)	73 (16.3)
SARS-CoV-2 検査陽性	70 (11.6)	60 (13.4)
ざ瘡	28 (4.6)	52 (11.6)
上咽頭炎	20 (3.3)	38 (8.5)
蕁麻疹	12 (2.0)	36 (8.1)
発熱	30 (5.0)	35 (7.8)
疲労	19 (3.2)	30 (6.7)
咳嗽	34 (5.6)	26 (5.8)
上気道感染	34 (5.6)	26 (5.8)

例数 (%)

MedDRA ver24.0 (MedDRA/J ver24.0)

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本剤の適応となるような重症円形脱毛症の診療機会や、本剤と類似の適用をもつ経口 JAK 阻害薬を用いた皮膚疾患治療の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（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）に 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、トリコスコー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治療に 3 年以上定期的に携わり、最新版の日本皮膚科学会円形脱毛症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本剤（JAK3/TEC ファミリーキナーゼ阻害薬）と同様の JAK 阻害作用を有する経口 JAK 阻害薬であるバリシチニブに関して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（重要な潜在的リスクとして難聴・聴力低下があり、症状がある、あるいは重症の既往がある場合には本剤投与前に専門医による現症評価を実施することを推奨する）。

重要な特定されたリスク

- 重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）
- 帯状疱疹
- 静脈血栓塞栓症
- 肝機能障害
- B型肝炎ウイルスの再活性化
- 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少
- 出血

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

5. 投与対象となる患者

【患者選択について】

投与の可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歳以上の小児
 - 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（硬毛毛髪其自然再生が認められないこと）

【投与の継続にあたって】

本剤の添付文書には「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」と記載のあることに注意すること。

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 [症状が悪化するおそれがある。]
 - 活動性結核の患者 [症状が悪化するおそれがある。]
 - 重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）のある患者
 - 好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満の患者
 - リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者
 - ヘモグロビン値が 8.0g/dL 未満の患者
 - 血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 未満の患者
 - 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- 2) 本剤の臨床試験では年齢の上限は設定されていなかった。65歳以上と18歳以上の安全性の比較において明らかな違いは認められなかったが、65歳以上のデータは全体の約2%とごく限られており判断の根拠とするには不十分である。一般に高齢者では薬剤の副作用リスクが高まることを考慮し、高齢者では治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り投与すること。
- 3) 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。
- 4) 本剤は、免疫反応に関与する JAK3 及び 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。また、感染症に罹患し本剤の投与中止後の投与再開の時期については、患者により回復の推移が異なるなどの理由により一律の考え方は現在のところないとされ感染症のコントロールに関する医師の裁量と判断の下で慎重に行うこと。
- 5) 感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と免疫調節生物学的製剤、他の経口 JAK 阻害薬、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。
- 6) 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、リンパ節腫脹等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。

- 7) 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。なお、リトレシチニブ使用中の帯状疱疹の発症に対し、乾燥弱毒水痘ワクチン（乾燥弱毒水痘ワクチン「ビケン」）や乾燥組換え帯状疱疹ワクチン（シングリックス筋注用）などのワクチン投与に予防効果があるかについての十分なエビデンスは現時点ではなく、本剤投与前の成人患者に対する予防的ワクチン接種の必要性については個々の患者に応じて医師が適切に判断する。
- 8) 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) 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（参考として B7981015 試験での規定を以下に示す）。

<B7981015 試験での規定>

治験薬の初回投与前 6 週間以内、本治験期間中および治験薬最終投与後 6 週間の参加者への生ウイルス、弱毒化生ウイルスまたはあらゆる生ウイルスの成分を有する生ワクチンの接種は禁止されている。同様に、生ワクチン接種を受けた人との日常的な家庭内接触は、治験薬の投与期間中および治験薬投与終了後 6 週間を経過するまでは避けること。

- 10) 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。
- 11) 総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。临床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を行うこと。
- 12) 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。
- 13) 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。