

## 審議結果報告書

平成 25 年 3 月 15 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ゼルヤンツ錠5 mg  
[一 般 名] トファシチニブクエン酸塩  
[申 請 者] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 平成23年12月1日

### [審 議 結 果]

平成 25 年 3 月 13 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承認条件]

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

## 審査報告書

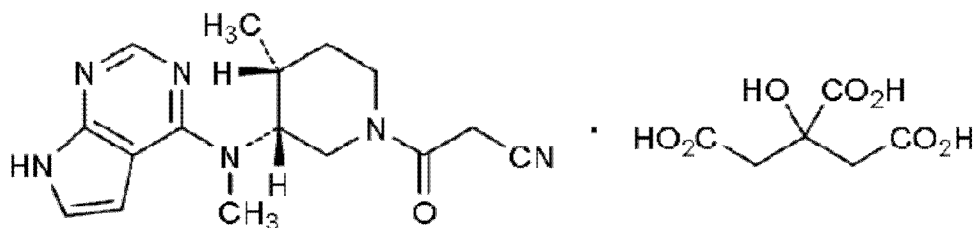
平成 25 年 2 月 28 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名]                    ゼルヤンツ錠 5 mg  
[一 般 名]                    トファシチニブクエン酸塩  
[申 請 者 名]                ファイザー株式会社  
[申請年月日]                平成 23 年 12 月 1 日  
[剤形・含量]                1 錠中にトファシチニブクエン酸塩をトファシチニブとして 5 mg を含有する錠剤  
[申 請 区 分]                医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化 学 構 造]



分子式：  $C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7$

分子量： 504.49

化学名：

(日 本 名) : 3-{(3*R*, 4*R*)-4-メチル-3-[メチル(7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-オキソプロパンニトリルークエン酸塩

(英 名) : 3-{(3*R*, 4*R*)-4-Methyl-3-[methyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl}-3-oxopropanenitrile monocitrate

[特 記 事 項]                なし

[審査担当部]                新薬審査第四部

## 審査結果

平成 25 年 2 月 28 日

[販 売 名]           ゼルヤンツ錠 5 mg  
[一 般 名]           トファシチニブクエン酸塩  
[申 請 者 名]       ファイザー株式会社  
[申請年月日]       平成 23 年 12 月 1 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤 5 mg 1 日 2 回投与について、既存治療で効果不十分な関節リウマチに対する関節痛等の症状の軽減効果が示されており、新たな治療の選択肢として臨床的意義が認められると考える。一方、安全性については、重篤な感染症、悪性腫瘍等の重篤な副作用が発現する可能性があることから、本剤の臨床使用に当たっては既存の生物製剤と同様の十分な安全対策を講じる必要があり、製造販売後には、未知の有害事象の発現も含め本剤の安全性プロファイルを早期に把握できるよう、本剤が投与された症例のデータが一定数集積されるまでの間は、投与症例全例を対象とした製造販売後調査を実施し、さらに長期投与時の重篤な感染症、悪性腫瘍等の発現状況が追跡可能な調査を実施する必要があると考える。

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

[効能・効果]           既存治療で効果不十分な関節リウマチ  
[用法・用量]           通常、トファシチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。  
[承認条件]           1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。  
                          2. 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

## 審査報告 (1)

平成 25 年 1 月 15 日

### I. 申請品目

|            |                                                                                         |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| [販 売 名]    | ●錠 5 mg、同錠 10 mg (申請時)                                                                  |
| [一 般 名]    | トファシチニブクエン酸塩                                                                            |
| [申 請 者 名]  | ファイザー株式会社                                                                               |
| [申請年月日]    | 平成 23 年 12 月 1 日                                                                        |
| [剤形・含量]    | 1 錠中にトファシチニブクエン酸塩をトファシチニブとして 5 mg 又は 10 mg を含有する錠剤                                      |
| [申請時効能・効果] | 既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止、身体機能障害の改善を含む)                                            |
| [申請時用法・用量] | 通常、トファシチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態によりトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回に増量できる。 |

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるトファシチニブクエン酸塩 (以下、「本薬」) は、米国ファイザー社において創製されたヤヌスキナーゼ (JAK) ファミリー阻害剤である。

関節リウマチ (RA) の薬物療法は、従来より非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、副腎皮質ステロイド剤等の対症療法が行われてきたが、近年では、疾患の初期段階からメトトレキサート (MTX) を始めとする疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) が使用されており、さらに、これらの既存治療で効果不十分な RA 患者においては抗ヒト腫瘍壊死因子 (TNF) 剤等の生物製剤が使用されている。JAK ファミリーは、JAK1、2、3 及びチロシンキナーゼ (TyK) 2 からなる細胞内チロシンキナーゼであり、I 及び II 型サイトカイン受容体との相互作用を介してシグナル伝達を媒介する。JAK1 及び JAK3 (JAK1/3、以下同様) は、リンパ球の活性化、機能分化及び増殖に重要な役割を果たしているインターロイキン (IL)-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 及び IL-21 等のサイトカインのシグナル伝達に、JAK1/2 又は JAK1/TyK2 は、炎症や免疫反応に重要な役割を果たしている IL-6、インターフェロン (IFN)  $\gamma$ 、IFN $\alpha$  等のサイトカインのシグナル伝達に関与する等、自己免疫疾患との関連が示唆されていることから、本剤は RA に対する治療薬として開発が進められた。

海外においては、本剤の RA に対する臨床開発は 2002 年より開始された。米国では本剤 5 mg 錠<sup>1</sup>が 2012 年 11 月に MTX で効果不十分又は MTX 不耐性の中等度から重度の活動性関節リウマチ<sup>2</sup>の効能・効果で承認され、欧州では 2011 年●月に承認申請され、現在審査中である。

本邦における本剤の臨床開発は、2007 年 5 月より開始され、ICH E5 ガイドライン等に基づき、海外臨床試験成績も活用した上で、今般、RA を効能・効果とする製造販売承認申請が行われた。また、本剤の審査期間は申請者の照会事項回答の提出の遅れにより、標準審査期間を超過した。

<sup>1</sup> 申請用法・用量は本邦と同様に、5 mg 及び 10 mg 1 日 2 回投与とされたが、承認用量・用量は 5 mg 1 日 2 回投与のみとされている。

<sup>2</sup> 申請時は本邦と同様に、関節の構造的損傷の防止及び身体機能障害の改善についての有効性の成績を含む成績が提出されたが、承認時では、関節の構造的損傷の防止効果は試験成績から示されていないとして、当該効能に係る成績は添付文書に記載されなかった。

なお、本剤の販売名については、[REDACTED]における審査の過程で他剤との類似が指摘され、販売名が変更されたことに伴い、申請時の「[REDACTED]錠」から「ゼルヤンツ錠」に変更された。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

##### 1) 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、熱分析、解離定数（pKa）、分配係数、旋光度について検討されている。原薬の結晶多形は認められていない。

原薬の化学構造は、紫外吸収スペクトル（UV）、赤外吸収スペクトル（IR）、核磁気共鳴スペクトル（<sup>1</sup>H-、<sup>13</sup>C-NMR）、質量スペクトル及び[REDACTED]構造解析により確認されている。

##### 2) 製造方法

原薬は[REDACTED]、[REDACTED]を出発物質として合成される。

また、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」（平成 22 年 6 月 28 日付 薬食審査発 0628 第 1 号、以下、「ICH Q8 ガイドライン」）及び「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（平成 18 年 9 月 1 日付 薬食審査発第 0901004 号、以下、「ICH Q9 ガイドライン」）を参考として、クオリティ・バイ・デザイン（QbD）の手法を利用し、主に以下の検討がなされている。

- ・ 重要品質特性（CQA）として、[REDACTED]、[REDACTED]を特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく重要工程パラメータ（CPP）の特定
- ・ モデルの構築

重要工程として、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]の[REDACTED]工程が設定されている。なお、[REDACTED]は設定されていない。

##### 3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量（[REDACTED]）、性状、確認試験（IR）、純度試験（重金属、類縁物質〈液体クロマトグラフィー [HPLC]〉、残留溶媒〈ガスクロマトグラフィー [GC]〉）、[REDACTED]、強熱残分、[REDACTED]及び定量法（HPLC）が設定されている。

##### 4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

| 試験名    | 基準ロット          | 温度  | 湿度    | 保存形態                                                                  | 保存期間  |
|--------|----------------|-----|-------|-----------------------------------------------------------------------|-------|
| 長期保存試験 | パイロット<br>3 ロット | 25℃ | 60%RH | [REDACTED]ポリエチレン<br>袋 [REDACTED] + [REDACTED]ポ<br>リエチレンドラム [REDACTED] | 24 ヶ月 |
| 加速試験   | パイロット<br>3 ロット | 40℃ | 75%RH | [REDACTED]                                                            | 6 ヶ月  |

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、[REDACTED]の[REDACTED]ポリエチレン袋に入れ、これを[REDACTED]ポリエチレンドラムに入れて室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

## (2) 製剤

### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中にトファシチニブとして5 mg 又は10 mg を含有する即放性の錠剤である。製剤には、結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及びフィルムコーティング剤（5 mg 錠：オパドライ II ホワイト、10 mg 錠：[REDACTED]）が添加剤として含まれる。

5 mg 錠は白色、10 mg 錠は[REDACTED]色とし、製剤間の識別を可能にしている。

第 I 相試験では経口粉末製剤及び静脈注射用製剤が、第 II 相試験では素錠 1 mg 及び 5 mg が、第 III 相試験ではフィルムコーティング錠 5 mg が用いられた。市販用製剤はフィルムコーティング錠 5 mg 及び 10 mg である。

### 2) 製造方法

製剤は[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、打錠及びフィルムコーティングからなる工程により製造される。なお、審査の過程において、[REDACTED]工程が重要工程に設定された。

また、ICH Q8 ガイドライン及び ICH Q9 ガイドラインを参考として、QbD の手法を利用し、主に以下の検討がなされている。

- ・ CQA として、[REDACTED]及び安定性試験において観察された[REDACTED]の[REDACTED]を特定
- ・ 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく CPP の特定
- ・ デザインスペース（DS）の開発
- ・ モデルを用いた[REDACTED]の[REDACTED]、[REDACTED]の[REDACTED]の検討

### 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC、UV）、純度試験（分解生成物 [HPLC] ）、[REDACTED]、製剤均一性（含量均一性試験 [HPLC] ）、[REDACTED]性及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

| 試験名    | 基準ロット          | 温度  | 湿度    | 保存形態   | 保存期間  |
|--------|----------------|-----|-------|--------|-------|
| 長期保存試験 | パイロット<br>3 ロット | 25℃ | 60%RH | PTP 包装 | 24 ヶ月 |
|        | パイロット<br>3 ロット | 30℃ | 75%RH |        | 24 ヶ月 |
| 加速試験   | パイロット<br>3 ロット | 40℃ | 75%RH |        | 6 ヶ月  |

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP [REDACTED]アルミ箔/ポリ塩化ビニルのラミネートフィルム/アルミ箔）に包装し、室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## (1) 原薬の CQA の管理戦略について

申請者は、原薬の CQA 及び CQA に影響を及ぼすパラメータについて、以下のように説明している。

原薬の CQA は、**〇〇**の**〇〇**に影響を及ぼすと考えられる**〇〇**の**〇〇**、及び**〇〇**に存在する**〇〇**種の不純物を設定した。また、安全性、有効性又はその両方に影響を及ぼす可能性のある品質特性及びパラメータを特定するため、リスクアセスメントを実施した結果、Step**〇〇** (**〇〇**反応) 及び Step**〇〇** (**〇〇**) のパラメータは CQA に影響を及ぼさなかったのに対して、Step**〇〇** (**〇〇**、**〇〇**の**〇〇**及び**〇〇**の**〇〇**) は**〇〇**の**〇〇**及び不純物除去率に影響を及ぼすと考えられたことから、Step**〇〇**は原薬の CQA に影響を及ぼす重要工程であると考ええる。

**〇〇**の**〇〇**については、計算モデリング、開発スケールでの多変量実験及びパイロット/実生産スケールでの製造の経験に基づき検討した結果、設定した規格値の範囲内において**〇〇**の**〇〇**に影響を及ぼさないことが確認され、**〇〇**工程において検討したすべての条件において目的とする**〇〇**の**〇〇**が得られた。また、**〇〇**工程においては、**〇〇**による**〇〇**の**〇〇**を防ぐ目的で**〇〇**による**〇〇**を行い、その**〇〇**量を CPP として厳密な品質管理を行うこととした。

機構は、不純物が原薬の CQA に設定されていることについて、Step**〇〇**の**〇〇**反応における実験計画法として、**〇〇**量、**〇〇**量、**〇〇**の濃度 (**〇〇**kg)、**〇〇**及び**〇〇**に着目して実施された多変量実験において、**〇〇**の濃度が**〇〇**、**〇〇**及び**〇〇**の量が**〇〇**条件下では、未反応の**〇〇**が残存 (反応系中の**〇〇**が**〇〇**%で、**〇〇**%残存) する一方、**〇〇**及び**〇〇**の量が**〇〇**条件下では、不純物である**〇〇**及び**〇〇**の**〇〇**量が**〇〇** (それぞれ**〇〇**で**〇〇**及び**〇〇**%) する結果が得られていることから、管理値の妥当性及び製造工程の頑健性を確認するため、当該工程に**〇〇**、**〇〇**及び**〇〇**工程における不純物の除去能力について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

実生産スケールで製造したロットを用いた検討の結果、**〇〇**及び**〇〇**工程における**〇〇**の除去率は**〇〇**%であり、**〇〇**反応の実験計画法における**〇〇**結果から、**〇〇**及び**〇〇**の除去率はそれぞれ**〇〇**及び**〇〇**%であった。また、**〇〇**及び**〇〇**は、スケールアップしたすべてのロットにおいて検出されなかった。さらに、**〇〇**及び**〇〇**工程における不純物の除去に影響を及ぼすパラメータであることが明らかになった**〇〇**の**〇〇**量、**〇〇**及び**〇〇**の**〇〇**量について適切に品質管理を行うことで、本工程の不純物除去に対する頑健性を担保することは可能であると考ええる。

機構は、以上の回答を了承し、原薬の CQA である**〇〇**、及び**〇〇**種の不純物については適切に管理されているものと判断した。

## (2) 原薬の製造工程について

申請者は、検討した範囲内で原薬の品質に影響を及ぼさないことが示された**〇〇**、**〇〇**等については、承認事項とせず、社内管理項目としていた。機構は、QbD の手法を用いて開発された製造方法の場合、**〇〇**、**〇〇**等について、どの程度まで承認事項として管理するかは、品質リスクマネジメントに基づく管理戦略に応じて判断することは可能と考えるが、少なくとも製造プロセスの把握に必要な項目は承認事項として管理する必要があると考える。以上を踏まえて、原薬の基

本骨格を構築する等の重要な反応工程における[ ]、[ ]等の[ ]な[ ]については、承認事項として管理するよう求めた。

申請者は了承し、適切な対応を行った。

### (3) 製剤の[ ]工程について

申請者は、[ ]工程前の、[ ]、[ ]又は[ ]工程が[ ]に及ぼす影響について、以下のように説明している。

[ ]及び[ ]操作の役割を評価するため、[ ]工程の[ ]、[ ]工程の[ ]、又は[ ]を[ ] mm としたときのそれぞれの条件下での[ ]と、標準的な[ ]工程での[ ]を比較した結果、[ ]工程を[ ]したときに[ ]の相対標準偏差は[ ]値を示したことから、[ ]工程は[ ]を満たすために重要な工程であることが示された。ただし、[ ]工程の[ ]と[ ]との間に相関が認められなかったことから、[ ]工程を重要工程とは設定しなかった。一方、[ ]については、検討した範囲で[ ]に及ぼす影響は少なかったものの、[ ]が[ ]工程の代表的な[ ]であることから、[ ]工程の重要性を認識するとともに、将来的に製造工程を変更する際に、[ ]工程が[ ]に影響を及ぼす可能性について考慮すべきであることをより明確にするために、[ ]を主要工程パラメータ（KPP）と設定した。また、[ ]に及ぼす[ ]の影響を検討した結果、[ ]は[ ]に影響を及ぼさないことが示された。

機構は、[ ]工程の重要性を認識する目的等で[ ]を KPP と設定することは適切ではないと考えることから再検討すべきであること、また、[ ]工程に CPP が存在しない場合においても、[ ]を通して[ ]される[ ]工程の操作自体が[ ]に重要であり、[ ]工程が[ ]を担保するために必須の工程であることから、[ ]工程に設定すべきである旨を指摘した。

申請者は、[ ]を非重要工程パラメータ（non-CPP）に変更し、[ ]工程を重要工程に設定すると回答した。

### (4) DS を構成する工程パラメータについて

機構は、承認事項である製造方法に記載される工程パラメータのうち、DS が開発され、DS に基づき管理幅が設定されているものについては、いずれのパラメータ間で相互作用が検討され DS が構成されているのかを明記するよう求めた。

申請者は了承し、適切な対応を行った。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、JAK ファミリーに対する阻害作用、細胞増殖に対する阻害作用、シグナル伝達兼転写活性化因子（Signal transducer and activator of transcription; STAT）リン酸化に対する阻害作用、IFN $\gamma$  産生に対する阻害作用、コラーゲン誘発関節炎（CIA）及びアジュバント誘発関節炎（AIA）モデル動物に対する作用、遅延型過敏症に対する作用、並びに血中リンパ球サブセットに対する作用が検討された。副次的薬理試験として、AIA モデルにおける腹腔マクロファージの脂質、コレステロール合成及び輸送に対する影響、並びに循環血中網状赤血球、受容体、イオンチャネル、酵素及びトランスポーターに対する作用が検討された。また、安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系、

腎/泌尿器系、胃腸管系及び痙攣に対する影響が検討された。安全性薬理試験は、心血管系に対する影響が検討された一部の試験（4.2.1.3.2～3、5）を除き、ICH S7A ガイドライン施行以前に GLP 非適用で実施されている。なお、薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。経口投与試験において、投与量は遊離塩基当量で記載されている。

### **(1) 効力を裏付ける試験**

#### **1) JAK ファミリーに対する阻害作用（4.2.1.1.1～3）**

ヒト組換え JAK1、2、3 及び TyK2 の酵素活性（リン酸化活性）に対する本薬の阻害作用が移動度シフトアッセイにより検討された。本薬の JAK1、2、3 及び TyK2 に対する 50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）はそれぞれ 3.2、4.1、1.6 及び 34 nmol/L であった。また、JAK1、2、3 及び TyK2 に対する本薬の阻害様式は ATP 競合的であり、阻害定数（K<sub>i</sub>）はそれぞれ 0.68、0.97、0.24 及び 4.4 nM であった。なお、JAK ファミリー以外の約 80 種類のキナーゼに対する本薬の IC<sub>50</sub> はいずれも 1 µmol/L 以上であり、大部分が 10 µmol/L 以上であった。

#### **2) 細胞増殖に対する阻害作用（4.2.1.1.4～9）**

JAK1 及び JAK3 依存的とされる、ヒト IL-2 刺激による T 細胞増殖、並びにヒト、カニクイザル及びマウス混合リンパ球増殖に対する本薬の阻害作用が検討され、IC<sub>50</sub> はそれぞれ 11、87、52 及び 115 nmol/L であった。また、ヒト GM-CSF 刺激による JAK2 依存的な赤血白血病細胞株（HU03）増殖に対する本薬の IC<sub>50</sub> は 324 nmol/L であった。なお、ウシ胎児血清刺激による JAK 非依存的なヒト包皮線維芽細胞増殖に対して、本薬は 10000 nmol/L まで阻害作用を示さなかった。

#### **3) STAT リン酸化に対する阻害作用（4.2.1.1.11～12）**

ヒト全血を用いて、各種サイトカイン刺激による STAT リン酸化に対する本薬の阻害作用が、フローサイトメトリーにより検討された。IL-2、IL-4、IL-7、IL-15 又は IL-21 刺激による JAK1/3 依存的な STAT リン酸化に対する本薬の IC<sub>50</sub> は 25～111 nmol/L であった。IL-10 又は IFNα 刺激による JAK1/TyK2 依存的な STAT リン酸化に対する本薬の IC<sub>50</sub> は 44～206 nmol/L であった。IL-6 又は IFNγ 刺激による JAK1/2 依存的な STAT リン酸化に対する本薬の IC<sub>50</sub> は 54～406 nmol/L であった。GM-CSF 刺激による JAK2 依存的な STAT リン酸化に対する本薬の IC<sub>50</sub> は 1377 nmol/L であった。本薬は、JAK1/3 依存的な STAT リン酸化に対して、JAK2、JAK1/2 及び JAK1/TyK2 依存的な STAT リン酸化と比較してより強い阻害作用を示した。

#### **4) IFNγ 産生に対する阻害作用（4.2.1.1.10）**

ヒトの末梢血単核球（PBMC）及び全血を用いて、サイトカイン刺激による IFNγ 産生に対する本薬の阻害作用が検討された。IL-2 刺激による JAK1/3 依存的な IFNγ 産生に対する IC<sub>50</sub> は、PBMC 及び全血でそれぞれ 26 及び 34 nmol/L であり、IL-12 刺激による JAK2/TyK2 依存的な IFNγ 産生に対する IC<sub>50</sub> は、PBMC 及び全血でそれぞれ 129 及び 501 nmol/L であった。

申請者は、以上の *in vitro* 試験成績（4.2.1.1.1～12）より、本薬は JAK1/3 依存的なシグナル伝達を強く阻害し、JAK1/TyK2 及び 2 分子の JAK2 依存的なシグナル伝達も中程度阻害することが示されたと考える旨を説明している。

## 5) 関節炎モデル動物に対する作用

### ① CIA モデルにおける炎症性サイトカイン及びケモカインに関する検討 (4.2.1.1.15)

雄性マウス（各群各時点 6 又は 7 例）にニワトリ II 型コラーゲン 50 µg を接種し（初回接種）、3 週間後に再度同抗原を接種（追加接種）することにより関節炎を誘発させた CIA モデルを用いて、血漿中の炎症性サイトカイン及びケモカインに対する本薬の作用が検討された。初回接種後 43 日目に本薬 10 又は 50 mg/kg を単回経口投与し、投与後 4、12、24 及び 48 時間における血漿中の炎症性サイトカイン及びケモカイン濃度を測定したところ、10 mg/kg 投与群では、投与後 4 時間における血漿中の IL-6、keratinocyte-derived chemokine (KC) 及び monocyte chemotactic protein (MCP) -5、投与後 12 時間における interferon inducible protein-10 (IP-10) 及び MCP-5 が溶媒投与群と比較して低下した。50 mg/kg 投与群では、投与後 4 時間における IL-6、KC、MCP-5、IP-10 及び monokine induced by interferon gamma (MIG)、投与後 12 時間における MCP-5、IP-10 及び MIG が溶媒投与群と比較して低下した。

### ② CIA モデルにおける予防的投与に関する検討 (4.2.1.1.14)

雄性 CIA モデルマウス（各群 6～12 例）を用いて、本薬の関節炎発症前投与による効果が検討された。初回接種後 22 日目（追加接種翌日）より、本薬 1～100 mg/kg を 1 日 1 回、1～100 mg/kg を 1 日 2 回、又は 0.5～50 mg/kg を 1 日 2 回、35 日間経口投与したとき、関節炎重症度スコア<sup>3</sup>及び関節炎症状の発現頻度は用量依存的に低下し、50%有効用量 (ED<sub>50</sub>) は 1 日 2 回投与群及び 1 日 1 回投与群でそれぞれ 15 及び 29 mg/kg/回であった。また、最終投与後 1 時間のマウス全血を用いて、サイトカイン刺激による STAT リン酸化に対する本薬の阻害作用を検討したところ、IL-15 刺激による JAK1/3 依存的な STAT5 リン酸化に対する本薬の ED<sub>50</sub> は 1 日 2 回投与群及び 1 日 1 回投与群（以下同順）でそれぞれ 3 及び 3 mg/kg/回、IL-6 刺激による JAK1/2 依存的な STAT1 リン酸化に対する本薬の ED<sub>50</sub> はそれぞれ 5 及び 7 mg/kg/回、GM-CSF 刺激による JAK2 依存的な STAT5 リン酸化に対する本薬の ED<sub>50</sub> はそれぞれ >100 及び 91 mg/kg/回であった。

### ③ CIA モデルにおける治療的投与に関する検討 (4.2.1.1.16～18)

雄性 CIA モデルマウス（各群各時点 8 例）を用いて、本薬の関節炎発症後投与による効果が検討された。初回接種後 48 日目より、本薬 50 mg/kg を 1 日 2 回、8 日間経口投与したとき、投与後 4 日目には関節炎重症度スコアが溶媒投与群と比較して低下した。最終投与後、組織中及び関節腔の炎症性細胞浸潤、F4/80 陽性細胞数及び CD3 陽性細胞数が、溶媒投与群と比較して減少し、骨吸収の減少傾向が認められた。また、初回投与後 4 時間以降、血漿中の顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、IL-6、IP-10、MCP-1 及び血清アミロイド A 濃度、並びに後肢足蹠組織中の G-CSF、IL-6 及び MCP-1 濃度が溶媒投与群と比較して低下した。関節炎を惹起した後肢において、初回投与後 4 時間までに STAT1 応答遺伝子群の発現が、初回投与後 24 時間までにナチュラルキラー (NK) 細胞関連遺伝子の発現が、最終投与日までにはマクロファージ、B 細胞、T 細胞及び破骨細胞関連遺伝子の発現が、溶媒投与群と比較してそれぞれ抑制された。

### ④ CIA モデルにおける薬物動態/薬力学モデリング (4.2.1.1.19)

CIA モデルの予防的投与試験 (4.2.1.1.14) において得られた、本薬 1 日 1 回及び 1 日 2 回経口投与時のデータ、並びに本薬を浸透圧ポンプにより皮下投与したときのデータに基づき、薬物動態/薬力学モデ

<sup>3</sup> 各足蹠の炎症の重症度を点数化（0 点：腫脹又は発赤がない場合、1 点：足蹠の腫脹、発赤又はそれら両方の場合、2 点：足蹠全体の著しい腫脹、変形又はそれら両方の場合、3 点：関節強直）し、最高 12 点で評価された。

リングが検討された。本薬を皮下投与したときの  $EC_{50}$  は 44 nmol/L、IL-15 刺激による JAK1/3 依存的な STAT5 リン酸化に対する本薬の  $IC_{50}$  は 42 nmol/L、GM-CSF 刺激による JAK2 依存的な STAT5 リン酸化に対する本薬の  $IC_{50}$  は 4379 nmol/L であったことから、本薬が有効性を示すためには JAK2 ではなく、JAK1/3 のシグナル伝達の阻害が重要であることが示唆された。また、本薬を 1 日 2 回経口投与したとき、 $ED_{50}$  (6.0 mg/kg) における  $C_{ave}$  は 90 nmol/L、JAK1/3 依存的な STAT5 リン酸化に対する  $IC_{50}$  (42 nmol/L) 以上の血中濃度を維持した時間は 1 日当たり 12 時間であり、本薬を 1 日 1 回投与した場合には、 $ED_{50}$  (33.5 mg/kg) における  $C_{ave}$  は 128 nmol/L、JAK1/3 依存的な STAT5 リン酸化に対する  $IC_{50}$  以上の血中濃度を維持した時間は 1 日当たり 8.5 時間であったことから、本薬が有効性を発揮するには、JAK1/3 シグナル伝達の持続的な阻害は必ずしも必要ではなく、 $IC_{50}$  以上の血中濃度が 1 日当たり一定時間以上維持されることで効果の発現が可能であることが示唆された。

#### ⑤ AIA モデルにおける予防的及び治療的投与に関する検討 (4.2.1.1.20～21)

雌性ラット (各群 8 又は 12 例) に、熱殺菌した *Mycobacterium butyricum* (15 mg/mL) 50  $\mu$ L を尾の 3 箇所接種することにより関節炎を誘発させた AIA モデルを用いて、本薬の関節炎発症前投与による効果が検討された。接種後 11 日目より、本薬 0.06～60 mg/kg を 1 日 2 回又は 0.06～18.51 mg/kg を 1 日 1 回、11 日間経口投与したとき、投与後 10 日目の後肢足蹠容積は用量依存的に減少し、 $ED_{50}$  は 1 日 2 回投与で 0.06 mg/kg 未満、1 日 1 回投与で 0.66 mg/kg であった。末梢血好中球数 (PBNC) についても本薬投与により用量依存的に減少し、 $ED_{50}$  は 1 日 2 回投与で 1.7 mg/kg/回、1 日 1 回投与で 16.7 mg/kg/回であった。また、本薬投与により、血漿中の IL-6、IL-17 及び急性期反応タンパクである  $\alpha$ 2-マクログロブリン濃度の用量依存的な低下、並びに血漿コレステロール濃度の用量依存的な上昇が認められた。

雌性 AIA モデルラット (各群 6～12 例) を用いて、本薬の関節炎発症後投与による効果が検討された。接種後 14 日目より、本薬 0.02～18.5 mg/kg を 1 日 2 回又は 0.06～18.5 mg/kg を 1 日 1 回もしくは隔日で 7 日間経口投与したとき、投与後 7 日目の後肢足蹠容積は用量依存的に減少し、 $ED_{50}$  は 1 日 2 回投与で 0.15 mg/kg/回、1 日 1 回投与で 6.3 mg/kg/回、隔日投与で 7.1 mg/kg/回であった。また、本薬投与により、PBNC の用量依存的な減少及び血漿コレステロール濃度の用量依存的な上昇が認められた。

#### ⑥ AIA モデルにおける治療的投与に関する検討 (4.2.1.1.22～24)

雌性 AIA モデルラット (各群 13～29 例) を用いて、本薬の関節炎発症後投与による効果が検討された。アジュバント<sup>4</sup>接種後 16 日目より、本薬 6.2 mg/kg を 1 日 1 回、7 日間経口投与したとき、初回投与後 4 日目には足蹠容積は溶媒投与群と比較して減少した。初回投与後 4 時間においては血漿中 IL-6 及び IL-17 濃度の低下、最終投与翌日においては血漿中 IL-6、IL-17 及び  $\alpha$ 2-マクログロブリン濃度の低下が認められた。後肢足蹠中では、初回投与後 4 時間に IL-6 濃度の低下、最終投与後に IL-6、MCP-1、receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)、growth-related oncogene (Gro) /KC 及び MIP-1 $\alpha$  濃度の低下、並びにレプチン及び血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 濃度の上昇が認められた。

上記試験と同様のスケジュールで AIA モデルラットに本薬を投与し、病理組織学的及び免疫組織化学的検査を実施したところ、組織中及び関節腔への炎症性細胞浸潤、破骨細胞を介した骨吸収、ED-1 (CD68) 陽性細胞数及び CD3 陽性細胞数の減少が認められた。

さらに、同様のスケジュールで AIA モデルラットに本薬を投与し、転写遺伝子を検索したところ、初回投与後 4 時間に関節炎を惹起した後肢における STAT1 応答遺伝子発現及び NK 細胞関連遺伝子発現

<sup>4</sup> 熱殺菌した *Mycobacterium butyricum*。

の低下が認められ、投与後 7 日目にはマクロファージ、B 細胞、T 細胞及び破骨細胞関連遺伝子発現の低下が認められた。

#### 6) 遅延型過敏症に対する作用 (4.2.1.1.25)

雄性マウス（各群 9～20 例）にヒツジ赤血球を静脈内投与し、5 日後に再度同抗原を足蹠に皮下投与することにより惹起された短期炎症モデルを用いて、遅延型過敏症に対する本薬の効果が検討された。本薬 0.5、1.5、5 又は 15 mg/kg/日を浸透圧ミニポンプにより初回接種 2 日前から持続皮下投与したとき、追加接種後 24 時間の足蹠腫脹は用量依存的に抑制された。本薬 15 mg/kg/日投与群においては、足蹠腫脹は溶媒投与群と比較して 86.2%抑制され、ED<sub>50</sub>は 2 mg/kg/日であった。

#### 7) 血中リンパ球サブセットに対する作用 (4.2.1.1.26)

雌雄カニクイザル（各群 5 例）に本薬 10、50 又は 200 mg/kg を 7 時間間隔で 3 回分割経口投与したときの血中リンパ球数に対する影響がフローサイトメトリーにより検討され、血中 T 細胞、B 細胞及び NK 細胞に対する影響は最終投与後 2 週間まで認められなかった。

### (2) 副次的薬理試験

AIA モデルラットにおいて認められた血漿コレステロール濃度の用量依存的な上昇 (4.2.1.1.20～21) は、臨床試験において本剤を投与した RA 患者でも認められている（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）ことから、脂質調節に対する本薬の影響が検討された。

#### 1) AIA モデルにおける腹腔マクロファージの脂質に関する検討 (4.2.1.2.1-1～2)

雌性 AIA モデルラット（各群 4～8 例）に、アジュバント<sup>5</sup>接種後 16 日目より、本薬 3 又は 10 mg/kg を 1 日 2 回、8 日間経口投与したとき、投与 4 日目以降の腹腔マクロファージ内のコレステロールエステル (CE) 量、基礎脂質量及び脂質負荷後の脂質取り込み量は、溶媒投与群 (AIA モデル群) で無処置動物と比較して大きかったが、本薬投与によりいずれも用量依存的に低下した。

#### 2) AIA モデルにおけるコレステロール合成及び輸送に関する検討 (4.2.1.2.2)

雌性 AIA モデルラット（各群 12 例）を用いて、アジュバント<sup>5</sup>接種後 14 日目に <sup>13</sup>C コレステロールを持続静脈内投与したときのコレステロール輸送に対する本薬の影響が検討された。接種後 7 日目より、本薬 2 又は 10 mg/kg を 1 日 2 回、12 日間経口投与したとき、溶媒投与群 (AIA モデル群) では、血漿中総コレステロール (TC) 濃度、CE 濃度及びコレステロールエステル化率が無処置動物と比較して低下し、コレステロールエステル化を阻害するハプトグロビン濃度が上昇したが、本薬投与により、血漿中 TC 濃度、CE 濃度、コレステロールエステル化率、アポリポタンパク A-I (ApoA I) 及び HDL 機能性のマーカーであるパラオキシナーゼ活性が用量依存的に上昇した。

#### 3) 循環血中網状赤血球に対する作用 (4.2.1.2.3)

EPO によるシグナル伝達は 2 分子の JAK2 を介することから、雌雄カニクイザル（各群雌雄各 3 例）を用いて、EPO 刺激による血中網状赤血球数増加に対する本薬の影響が検討された。本薬 5 mg/kg を 1 日 2 回、16 日間経口投与し、本薬投与開始後 2 日目に EPO 100 U/kg を単回皮下投与したとき、本薬及び溶媒投与群における網状赤血球数の EPO 投与前値に対する増加率は、EPO 投与後 3 日目ではそれぞれ

<sup>5</sup> 熱殺菌した *Mycobacterium butyricum*。

れ 125 及び 236%、EPO 投与後 5 日目ではそれぞれ 192 及び 254%であり、本薬投与により EPO 誘発性の網状赤血球数増加が抑制された。また、本薬投与群では、最終投与後 1 週間までに網状赤血球数が EPO 投与前に対し 510%まで増加したが、時間経過とともに回復した。溶媒投与群では EPO 投与によるヘモグロビン濃度及び赤血球数への影響は認められなかったが、本薬投与群では最終投与後 2 週間までヘモグロビン濃度及び赤血球数の持続的な減少が認められた。5 mg/kg 投与群の  $C_{max}$  (非結合型) は 248 ng/mL であり、RA 患者に本剤 10 mg を 1 日 2 回投与した際の  $C_{max}$  (非結合型、75 ng/mL<sup>6</sup>、以下同様) の約 3.3 倍であった。

#### 4) 受容体、イオンチャネル、酵素及びトランスポーターに対する作用 (4.2.1.2.4~5)

各種受容体、イオンチャネル、酵素及びトランスポーターに対する本薬 10  $\mu$ mol/L 添加時の影響が *in vitro* において検討され、MT3 (ML2) 受容体に対する受容体結合阻害、並びに血管内皮細胞増殖因子受容体 (VEGFR) 1、カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ (CaMK) 2 $\alpha$  及び LynA キナーゼに対する酵素活性阻害が認められた。IC<sub>50</sub> はそれぞれ 5.3、3.7、12 及び 2.3  $\mu$ mol/L (1624、1156、3749 及び 719 ng/mL) であり、RA 患者 (10 mg 1 日 2 回投与) における  $C_{max}$  のそれぞれ 22、15、50 及び 10 倍であった。

### (3) 安全性薬理試験

#### 1) 中枢神経系に対する影響 (参考資料 4.2.1.3.1)

雄性マウス (各群 3 例) に本薬 3.2、10、32、100、320 又は 1000 mg/kg を単回経口投与したときの一般症状及び行動観察 (Irwin 変法)、自発運動試験に対する影響が検討された。32 mg/kg 以下の投与群では影響は認められなかった。100 mg/kg 投与群では、自発運動の減少、背弯～伏臥姿勢、後肢開脚、閉眼回数の増加及び発声が認められた。320 mg/kg 投与群では、100 mg/kg 群で認められた所見 (閉眼回数の増加を除く) に加え、死亡、筋攣縮、軽度な痙攣発作、体の張り、つまみ反射、角膜反射及び探索行動の低下、眼瞼下垂、拘束に対するもがき反応の低下、呼吸数低下、振戦、並びに正向反射の消失が認められた。1000 mg/kg 投与群では、死亡及び 320 mg/kg 投与群で認められた所見の重症化が認められた。100 mg/kg 投与群での  $C_{max}$  (非結合型) は 3216 ng/mL であり、RA 患者 (10 mg 1 日 2 回投与) における  $C_{max}$  の約 43 倍であった。

#### 2) 痙攣に対する影響 (参考資料 4.2.1.3.1)

雄性マウス (各群 20 例) に本薬 3.2、10 又は 32 mg/kg を単回経口投与したとき、ペンチレンテトラゾール (85 mg/kg) 腹腔内投与により誘発される筋攣縮、ミオクロヌス及び硬直性伸展に対する本薬の影響は認められなかった。

#### 3) 心血管系に対する影響

##### ① *in vivo* 試験 (4.2.1.3.5、参考資料 4.2.1.3.1、参考資料 4.2.1.3.4)

雄性カニクイザル (各群 4 例) に本薬 100 又は 300 mg/kg を単回経口投与したときの心血管系に対する影響が検討された。100 mg/kg 投与群では心拍数に対する影響は認められなかったが、300 mg/kg 投与群では投与後 2~3 時間で心拍数が増加し、投与後 3 時間で溶媒投与群と比較して約 43%増加した。血圧及び心電図に対する影響はいずれの投与群においても認められなかった。300 mg/kg 投与群での  $C_{max}$  (非結合型) は 2152 ng/mL であり、RA 患者 (10 mg 1 日 2 回投与) における  $C_{max}$  の約 29 倍であった。

<sup>6</sup> 国内第 II 相試験 (A3921039) における  $C_{max}$  (122.96 ng/mL) に非結合型分率 (fu) 0.61 を乗じて算出。

雄性ラット（各群 4 例）を用いて、本薬 10 又は 100 mg/kg を単回経口投与したとき、10 mg/kg 投与群では平均動脈圧及び心拍数に対する影響は認められなかったが、100 mg/kg 投与群では平均動脈圧が 37 mmHg 低下し、心拍数が約 100 bpm 増加した。100 mg/kg 投与群での  $C_{\max}$ （非結合型）は 7336 ng/mL であり、RA 患者（10 mg 1 日 2 回投与）における  $C_{\max}$  の約 98 倍であった。

雌性ラット（各群 8 例）を用いて、本薬 10、30 又は 75 mg/kg/日を 5 日間経口投与したとき、10 mg/kg 以上の投与群で、投与 1、3 及び 5 日目の投与後 2 時間までに用量依存的な収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧の低下（ $-5 \sim -17$  mmHg）が認められ、投与 1 又は及び 5 日目の投与後 2 時間までに一過性の心拍数の増加（ $+30 \sim +67$  bpm）、並びに投与期間中の体温低下（最大値： $-0.37^{\circ}\text{C}$ ）が認められた。30 及び 75 mg/kg 投与群では上記に加え、投与 1 及び 5 日目の投与後 8～12 時間に心拍数の減少（ $-27 \sim -39$  bpm）が認められた。10 mg/kg 投与群での  $C_{\max}$ （非結合型）は 2176 ng/mL であり、RA 患者（10 mg 1 日 2 回投与）における  $C_{\max}$  の約 29 倍であった。

#### ② hERG 電流に対する作用（4.2.1.3.2、参考資料 4.2.1.3.1）

hERG カリウムチャネルを発現させた HEK293 細胞を用いて、hERG 電流に対する本薬の影響がホールセルパッチクランプ法により検討された。本薬 10、30 及び 100  $\mu\text{mol/L}$ （3124、9372 及び 31240 ng/mL）は、hERG 電流振幅をそれぞれ 0.8、3.6 及び 17.8%阻害し、 $\text{IC}_{50}$  は 100  $\mu\text{mol/L}$  以上であった。なお、100  $\mu\text{mol/L}$ （31240 ng/mL）は、RA 患者（10 mg 1 日 2 回投与）における  $C_{\max}$  の約 417 倍であった。

また、別試験において、本薬 10  $\mu\text{mol/L}$ （3124 ng/mL）は hERG 電流振幅を 6.4%阻害した。

#### ③ 摘出イヌ心臓プルキンエ線維の活動電位に対する作用（4.2.1.3.3）

摘出イヌ心臓プルキンエ線維を用いて、心筋活動電位に対する本薬の影響が検討された。本薬 0.1、1 及び 10  $\mu\text{mol/L}$ （31.2、312 及び 3124 ng/mL）は、50 及び 90%再分極時の活動電位持続時間（ $\text{APD}_{50}$  及び  $\text{APD}_{90}$ ）、静止膜電位（RMP）、活動電位振幅（APA）及び最大脱分極速度（ $V_{\max}$ ）に対して影響を及ぼさなかった。

#### ④ 摘出ラット大動脈に対する作用（参考資料 4.2.1.3.1）

摘出ラット大動脈を用いて、KCl 30 mmol/L 及びノルエピネフリン 1  $\mu\text{mol/L}$  誘発収縮に対する本薬の影響が検討された。本薬 0.1、1、10 又は 100  $\mu\text{mol/L}$ （31.2、312、3124 又は 31240 ng/mL）により用量依存的な弛緩作用が認められ、KCl 誘発収縮に対してそれぞれ 1、18、83 及び 100%、ノルエピネフリン誘発収縮に対してそれぞれ 1、16、69 及び 100%の阻害が認められた。申請者は、当該作用に関連する変化として、ラットを用いた *in vivo* 試験において 100 mg/kg を単回投与又は 10 mg/kg を超える用量を 5 日間投与したときに血圧低下が認められたものの、サルを用いた *in vivo* 試験では 300 mg/kg の単回投与により血圧低下は認められなかったこと、臨床試験における有害事象について「血圧低下」、「低血圧」及び「起立性低血圧」を検討したところ、国内外の RA 患者を対象とした第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び長期投与試験で本剤が投与された 4816 例における発現例数は、「血圧低下」が 2 例、「低血圧」が 8 例及び「起立性低血圧」が 3 例であり、発現頻度は小さかったことから、本薬の血管収縮抑制作用に起因したヒトにおける安全性上の懸念はないと考える旨を説明している。

#### ⑤ 摘出モルモット右心房に対する作用（参考資料 4.2.1.3.1）

摘出モルモット右心房の自然拍動回数に対して、本薬 0.1、1、10 又は 100  $\mu\text{mol/L}$ （31.2、312、3124 又は 31240 ng/mL）は影響を及ぼさなかった。

#### 4) 呼吸系に対する影響（参考資料 4.2.1.3.1）

雄性ラット（各群 4 例）に本薬 10 又は 100 mg/kg を単回経口投与したとき、10 mg/kg 投与群では投与後 120 分までの動脈血の pH、PO<sub>2</sub> 及び PCO<sub>2</sub> に影響は認められなかったが、100 mg/kg 投与群では、PO<sub>2</sub> が約 10 mmHg 増加した。100 mg/kg 投与群での C<sub>max</sub>（非結合型）は 7336 ng/mL であり、RA 患者（10 mg 1 日 2 回投与）における C<sub>max</sub> の約 98 倍であった。

#### 5) 腎/泌尿器系に対する影響（参考資料 4.2.1.3.1）

雄性ラット（各群 12 例）に本薬 3、10 又は 100 mg/kg を単回経口投与したときの腎/泌尿器系に対する影響が検討された。10 mg/kg 以下の投与群では尿量及び電解質排泄に対する影響は認められなかったが、100 mg/kg 投与群では、溶媒（0.5%メチルセルロース）対照群と比較して、カリウム排泄が 104%増加し、塩素排泄及び尿量はそれぞれ 77 及び 32%減少した。100 mg/kg 投与群での C<sub>max</sub>（非結合型）は 7336 ng/mL であり、RA 患者（10 mg 1 日 2 回投与）における C<sub>max</sub> の約 98 倍であった。

#### 6) 胃腸管系に対する影響（参考資料 4.2.1.3.1）

雄性ラット（各群 5 又は 6 例）に本薬 10、30 又は 100 mg/kg を単回経口投与し、その 60 分後に経口投与した <sup>51</sup>Cr（10000 cpm）を指標として、胃内容排出及び胃腸管輸送に対する影響が検討された。10 mg/kg 投与群では影響は認められなかったが、30 mg/kg 以上の投与群で胃内容排出は 68%まで低下し、腸運動性は 79%まで低下した。30 mg/kg 投与群の C<sub>max</sub>（非結合型）は 3511 ng/mL であり、RA 患者（10 mg 1 日 2 回投与）における C<sub>max</sub> の約 47 倍であった。

### <審査の概略>

#### (1) 本薬の RA に対する作用機序について

申請者は、RA に対する本薬の作用機序について、以下のように説明している。

RA の病態の進行及び慢性化にはサイトカインの持続的な分泌が関与している（Brennan FM et al. *J Clin Invest.* 118: 3537-3545, 2008）。JAK ファミリーは種々のサイトカインシグナル伝達を媒介することが知られており（Walker JG et al. *J Rheum.* 32: 1650-1653, 2005）、例えば、JAK1/3 は、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21 等によるリンパ球の成熟、恒常性、活性化及び増殖（Russell SM et al. *Science.* 270: 797-800, 1995、Thomis DC et al. *Curr Opin Immunol.* 9: 541-547, 1997）、JAK1/2 又は JAK1/TyK2 は、IL-6、IFN $\gamma$ 、IFN $\alpha$  及び IL-10 による炎症や免疫反応（Murray PJ et al. *J Immunol.* 178: 2623-2629, 2007）、2 分子の JAK2 は、EPO、IL-3、GM-CSF、プロラクチン、レプチン、成長ホルモン等、造血系サイトカインやホルモンのシグナル伝達に関与する。本薬は JAK ファミリー阻害薬であり、複数のサイトカイン経路を同時に遮断することが可能である。薬理試験より、本薬は、*in vitro* 試験において JAK1/3 依存的なシグナル伝達を強く阻害すること、*in vivo* 試験において IL-6、MCP-1 等の炎症性サイトカインを減少させること、関節炎モデルにおいて、組織中及び血漿中の炎症性サイトカインを減少させ、関節の炎症反応を抑制し、また、破骨細胞による骨吸収を抑制することが示された。これらの薬理試験成績、及び RA 患者の滑膜組織において JAK3 発現が増加していることが報告されていること（Walker JG et al. *Ann Rheum Dis.* 65: 149-156, 2006）等も踏まえると、本薬は炎症性サイトカインの発現を抑制することにより RA に対して効果を示すことが期待される。

機構は、提出された資料より、本薬の薬理作用は示されており、RA に対する効果は期待し得ると判断した。

## (2) 脂質調節に対する本薬の影響について

機構は、AIA モデルにおいて用量依存的な血漿中コレステロール濃度の上昇が認められていることから、当該事象が心血管系イベントを惹起する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

RA 患者において、HDL、LDL コレステロール濃度及び総コレステロール濃度が低下することが報告されており (Choy E et al. *Ann Rheum Dis.* 68: 460-469, 2009)、臨床試験において本薬の投与 1 ヶ月から 3 ヶ月までに用量依存的な LDL 及び HDL コレステロール濃度の上昇が認められていること (「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照) から、副次的薬理試験において、脂質調節に対する本薬の影響を検討した。当該試験より、ラット関節炎モデルではコレステロール逆輸送が阻害され、コレステロールのエステル化率及び血漿総コレステロール濃度が低下するが、本薬は、コレステロールエステル化及び糞中への排泄等によるコレステロールのクリアランスを増加させ、コレステロール逆輸送を回復させる作用を有することが示されており、この作用は、遊離コレステロールのエステル化に関与するレンチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 活性の増加、LCAT の補因子である血漿中 ApoA I 濃度の上昇等を介していると考えられる。また、コレステロール逆輸送は蓄積したコレステロールを血管壁から肝臓へ排泄する輸送経路であること (Ohashi R et al. *Q J Med.* 98: 845-856, 2005)、臨床試験において LDL/HDL 比、アポリポ蛋白 B100/ApoA 比等により示される動脈硬化指数は本剤投与により変化しなかったことから、本薬による血漿中コレステロール濃度の上昇はアテローム形成の前段階を示唆するものではなく、心血管系イベントの発現と関連する可能性は低いと考える。

機構は、AIA モデル動物で認められた本薬のコレステロール逆輸送における機序のヒトへの外挿性は不明であることから、本薬による血漿中コレステロール濃度上昇と心血管系イベントの発現との関連については、臨床試験成績を踏まえて慎重に検討する必要があると考える。

## (3) 免疫系及び造血系に対する本薬の影響について

申請者は、非臨床試験において認められた免疫系及び造血系の変化について、その発生機序を以下のように考察している。

ラット及びサル毒性試験で認められた循環血中のリンパ球数、NK 細胞数及び T 細胞数の減少、並びにリンパ組織におけるリンパ球枯渇については、上述のとおり、JAK3 はリンパ球の成熟、恒常性維持等に対して重要な役割を持つサイトカインのシグナル伝達を媒介することが知られていること (Di Santo JP. *Annu Rev Immunol.* 24: 257-286, 2006、Ma A et al. *Annu Rev Immunol.* 24: 657-679, 2006、Rochman Y et al. *Nat Rev Immunol.* 9: 480-490, 2009)、さらに、JAK3 ノックアウトマウス及び JAK3 の変異を持つヒトにおいて、循環血中の NK 細胞数及び T 細胞数の減少、リンパ組織の発育不全等が報告されていること (Nosaka T et al. *Science.* 270: 800-802, 1995、Roberts JL et al. *Blood.* 103: 2009-2018, 2004、Ghoreschi K et al. *Immunological Reviews.* 228: 273-287, 2009) から、本薬の JAK3 の阻害作用によるものと考えられる。

ラット毒性試験で認められた循環血中の B 細胞数の減少については、IL-7 又は JAK3 の欠損マウスにおいても B 細胞の欠乏が報告されていること (Nosaka T et al. *Science.* 270: 800-802, 1995、Peschon JJ et al.

*J Exp Med.* 180: 1955-1960, 1994, von Freeden-Jeffry U et al. *J Exp Med.* 181: 1519-1526, 1995) も踏まえると、げっ歯類の B 細胞成熟には JAK1/3 を介した IL-7 のシグナル伝達が重要であり、本薬により当該伝達経路が阻害されたことにより発現するものと考えられる。一方、IL-7 及び JAK3 を欠損した重症複合免疫不全症 (SCID) のヒトでは正常な B 細胞数を示すことが報告されていること (Roberts JL et al. *Blood.* 103: 2009-2018, 2004, Ghoreschi K et al. *Immunological Reviews.* 228: 273-287, 2009, Puel A et al. *Nat Genet.* 20: 394-397, 1998) から、サルやヒトの B 細胞成熟には IL-7 は重要な働きをしておらず、本薬による B 細胞数の減少は発現しにくいと考える。

ラット及びサルの毒性試験において、赤血球パラメータ、網状赤血球数 (比率)、血小板数、好酸球数並びに好塩基球数の減少が認められ、また副次的薬理試験においても、EPO 刺激による網状赤血球数増加の抑制が示されているが、これらについては、本薬の JAK2 阻害作用により、造血成長因子のシグナル伝達並びに好酸球及び好塩基球の成熟に関連するサイトカイン (それぞれ IL-5 及び IL-3) のシグナル伝達が阻害されたことによると考える (Witthuhn B et al, *Cell.* 74: 227-236, 1993, Foster PS et al. *J Exp Med.* 183: 195-201, 1996, Ohmori K et al. *J Immunol.* 182: 2835-2841, 2009)。以上の JAK1/3 阻害による免疫抑制や JAK2 阻害による赤血球造血抑制については、本薬が毒性作用を示す濃度と、効果を示す濃度を分離することはできないと考える。

機構は、本薬投与による免疫系及び造血系への影響は薬理作用から想定されるものであることから、臨床試験成績に基づき、これらの薬理作用による副作用の発現リスクと薬効によるベネフィットとのバランスを十分に勘案した上で、臨床用量について慎重に検討する必要があると考える。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用に関する資料として、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける経口並びに静脈内投与時の試験成績が提出された。薬物動態の検討には、本薬及び本薬の標識体 ( $^{14}\text{C}$  標識体) が用いられ、血漿中及び血清中の未変化体は液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS/MS) (定量下限: 血漿 0.5 又は 1 ng/mL、血漿  $<^{14}\text{C}$  標識体  $>10$  ng/mL、血清 1 又は 5 ng/mL) により、血漿中、尿中及び胆汁中放射能は液体シンチレーションカウンター (LSC) により、組織中放射能は全身性オートラジオグラフィーにより測定された (定量下限: 0.034  $\mu\text{g eq./g}$ )。

なお、特に記載のない限り、投与量は遊離塩基当量で、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示している。

### (1) 吸収

#### 1) 単回投与試験 (4.2.2.2.1~4、4.2.2.4.3~4)

雌雄ラット、雌性ウサギ、雌雄イヌ及び雌雄サルに本薬又は  $^{14}\text{C}$  標識体を単回経口又は静脈内投与したときの血漿中又は血清中未変化体濃度及び放射能濃度の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。本薬は経口投与により速やかに吸収され、経口投与におけるバイオアベイラビリティは、雄性ラットで 43.3%、雌性ラットで 129%、イヌで 43%、サルで 48%であった。

表3 ラット、ウサギ、イス及びサルに本薬又は<sup>14</sup>C 標識体を単回投与したときの薬物動態パラメータ

| 動物  | 投与量<br>(mg/kg)  | 例数              | 投与経路 | 未変化体                        |                         |                                 |                         |                   |                           | 放射能                             |                         |                                     |                         |
|-----|-----------------|-----------------|------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
|     |                 |                 |      | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-t</sub><br>(ng·h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | CL<br>(mL/min/kg) | V <sub>ss</sub><br>(L/kg) | C <sub>max</sub><br>(ng eq./mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-t</sub><br>(ng eq.·h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
| ラット | 10 <sup>a</sup> | 雄 3 例           | p.o. | 796<br>±133                 | 0.5                     | 1130<br>±270                    | ND                      | -                 | -                         | 2410<br>±186                    | 0.5                     | 4330<br>±243                        | ND                      |
|     |                 | 雌 3 例           |      | 2390<br>±187                | 0.5                     | 4610<br>±199                    | ND                      | -                 | -                         | 3590<br>±106                    | 0.5                     | 7590<br>±316                        | ND                      |
|     | 10 <sup>b</sup> | 雄 4 例           |      | 2400<br>±948                | 0.31                    | 2750<br>±838                    | 2.0                     | -                 | -                         | -                               | -                       | -                                   | -                       |
|     |                 | 雌 4 例           |      | 3670<br>±1430               | 0.25                    | 6910<br>±1720                   | 1.5                     | -                 | -                         | -                               | -                       | -                                   | -                       |
|     | 5 <sup>b</sup>  | 雄 4 例           | i.v. | ND                          | -                       | 3180<br>±1160                   | 2.8                     | 29.0<br>±10.7     | 1.55<br>±0.34             | -                               | -                       | -                                   | -                       |
|     |                 | 雌 4 例           |      | ND                          | -                       | 2730<br>±2200                   | 1.8                     | 42.3<br>±19.5     | 1.43<br>±0.16             | -                               | -                       | -                                   | -                       |
| ウサギ | 30 <sup>a</sup> | 雌 4 例           | p.o. | -                           | -                       | -                               | -                       | -                 | -                         | 16800<br>±1750                  | 0.875                   | 69800<br>±8240                      | 2.40                    |
| イス  | 5 <sup>a</sup>  | 雌雄各 2 例         | p.o. | 1020<br>±255                | 0.5                     | 2330±4<br>23 <sup>c</sup>       | ND                      | -                 | -                         | -                               | -                       | -                                   | -                       |
|     | 3 <sup>a</sup>  | 雄 6 例、<br>雌 2 例 | i.v. | ND                          | -                       | 3250±1<br>610 <sup>c</sup>      | 1.2                     | 19.4<br>±9.8      | 1.8<br>±0.8               | -                               | -                       | -                                   | -                       |
| サル  | 5 <sup>a</sup>  | 雄 2 例、<br>雌 1 例 | p.o. | 791<br>±157                 | 1.1                     | 2280±3<br>38 <sup>c</sup>       | ND                      | -                 | -                         | -                               | -                       | -                                   | -                       |
|     | 5 <sup>a</sup>  | 雄 2 例           | p.o. | 513                         | 1.5                     | 1240                            | 1.4                     | -                 | -                         | 2820                            | 1.5                     | 10400                               | 8.9                     |
|     |                 | 雌 2 例           | p.o. | 783                         | 1.0                     | 1820                            | 1.2                     | -                 | -                         | 2730                            | 1.5                     | 8650                                | 6.3                     |
|     | 3 <sup>a</sup>  | 雄 4 例           | i.v. | ND                          | -                       | 2850<br>±543 <sup>c</sup>       | 2.1                     | 18.2<br>±4.2      | 1.7<br>±0.2               | -                               | -                       | -                                   | -                       |

平均値又は平均値±標準偏差

ND：算出せず、-：データなし。C<sub>max</sub>：最高濃度、T<sub>max</sub>：最高濃度到達時間、AUC：濃度－時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、

CL：全身クリアランス、V<sub>ss</sub>：定常状態における分布容積。

p.o.：経口投与、i.v.：静脈内投与。

a：血漿中濃度、b：血清中濃度、c：AUC<sub>0-∞</sub>(ng·h/mL)。

## 2) 反復投与試験(トキシコキネティクス) (4.2.3.2.3～6、4.2.3.4.1.1、4.2.3.4.2.3、4.2.3.5.2.3～5、4.2.3.5.4.2、4.2.3.7.7.3)

本薬の反復投与試験として、マウス 6 ヶ月間、ラット 6 週間、6 ヶ月間及び 2 年間、妊娠ラット 12 日間、幼若ラット雌 35 日間及び雄 50 日間、妊娠ウサギ 13 日間、サル 1 ヶ月間及び 39 週間経口投与試験等においてトキシコキネティクスが検討された。

マウス（各時点雌雄各 3 例）に本薬 25、75 又は 200 mg/kg/日を 6 ヶ月間反復経口投与したとき、最終投与日（投与 20 週）における雌雄それぞれの血清中未変化体濃度の C<sub>max</sub> は、25 mg/kg/日群で 1900 及び 1380 ng/mL、75 mg/kg/日群で 4120 及び 3530 ng/mL、200 mg/kg/日群で 3270 及び 8260 ng/mL、AUC<sub>0-24</sub> は、25 mg/kg/日群で 1860 及び 1990 ng·h/mL、75 mg/kg/日群で 8880 及び 6210 ng·h/mL、200 mg/kg/日群で 13700 及び 20800 ng·h/mL であった。C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> は用量の増加に伴い増加し、AUC<sub>0-24</sub> は、75 mg/kg/日群で雌の方が、200 mg/kg/日群で雄の方が高かったが、明らかな性差は認められなかった。

ラット（各時点雌雄各 3 例）に本薬 1、10 又は 100 mg/kg/日を 6 ヶ月間反復経口投与したとき、初回投与時における雌雄それぞれの血清中未変化体濃度の C<sub>max</sub> は、1 mg/kg/日群で 179 及び 75.0 ng/mL、10 mg/kg/日群で 2460 及び 761 ng/mL、100 mg/kg/日群で 10900 及び 9000 ng/mL、AUC<sub>0-24</sub> は、1 mg/kg/日群で 513 ng·h/mL 及び NR<sup>7</sup>、10 mg/kg/日群で 5850 及び 2030 ng·h/mL、100 mg/kg/日群で NR<sup>8</sup> 及び 52300 ng·h/mL であった。投与 26 週における雌雄それぞれの C<sub>max</sub> は、1 mg/kg/日群で 382 及び 120 ng/mL、10 mg/kg/日群で 3040 及び 1640 ng/mL、100 mg/kg/日群で 10600 及び 9670 ng/mL、AUC<sub>0-24</sub> は、1 mg/kg/日群で 742 ng·h/mL 及び NR<sup>7</sup>、10 mg/kg/日群で 7680 及び 3440 ng·h/mL、100 mg/kg/日群で 68800 及び 43200 ng·h/mL

<sup>7</sup> データが不十分なため算出されていない。

<sup>8</sup> AUC<sub>8-24</sub> が AUC<sub>0-24</sub> の 30% 以上を占めていたため算出されていない。

であった。 $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は用量の増加に伴い増加し、10 mg/kg/日以下の用量では雌で高かったが、100 mg/kg/日では明らかな性差は認められなかった。また、 $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は 10 mg/kg/日以下の用量では反復投与によりやや高くなる傾向が認められた。

妊娠ラット（各群 5 例）に本薬 1、10 又は 30 mg/kg/日を、また、追加試験においては 30、100 又は 300 mg/kg/日を、いずれも妊娠 6 日から 17 日まで反復経口投与したとき、最終投与日（投与 12 日）における血清中未変化体濃度の  $C_{\max}$  は、本試験の 1、10 及び 30 mg/kg/日群、追加試験の 30、100 及び 300 mg/kg/日群<sup>9</sup>の順で、 $185 \pm 18.7$ 、 $2690 \pm 465$ 、 $4900 \pm 449$ 、 $6360 \pm 1510$ 、 $9390 \pm 1130$  及び  $14400$  ng/mL、 $AUC_{0-24}$  は、 $516 \pm 117$ 、 $8400 \pm 1420$ 、 $24000 \pm 2590$ 、 $29400 \pm 3060$ 、 $73800 \pm 16600$  及び  $108000$  ng·h/mL であり、 $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は用量の増加に伴い増加した。

幼若ラット（各時点雌雄各 3～4 例）に本薬 1、10 又は 100 mg/kg/日を、雌には生後 21～55 日（35 日間）、雄には生後 21～70 日（50 日間）反復経口投与したとき、初回投与時における雌雄それぞれの血清中未変化体濃度の  $C_{\max}$  は、1 mg/kg/日群で 109 及び 90.5 ng/mL、10 mg/kg/日群で 1610 及び 1320 ng/mL、100 mg/kg/日群で 11000 及び 8640 ng/mL、 $AUC_{0-24}$  は、1 mg/kg/日群で 336 及び 281 ng·h/mL、10 mg/kg/日群で 6720 及び 4890 ng·h/mL、100 mg/kg/日群で 71200 及び 69100 ng·h/mL であった。最終投与日（雌：投与 35 日、雄：投与 50 日）における雌雄それぞれの  $C_{\max}$  は、1 mg/kg/日群で 249 及び 95.3 ng/mL、10 mg/kg/日群で 2890 及び 1440 ng/mL、100 mg/kg/日群で 10100 及び 7480 ng/mL、 $AUC_{0-24}$  は、1 mg/kg/日群で 412 及び 148 ng·h/mL、10 mg/kg/日群で 5620 及び 2660 ng·h/mL、100 mg/kg/日群で 77200 及び 67500 ng·h/mL であった。 $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は用量の増加に伴い増加し、 $AUC_{0-24}$  は、雌で高い傾向が認められたが、明らかな性差は認められなかった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった。

妊娠ウサギ（各群 5 例）に本薬 10、30 又は 100 mg/kg/日を妊娠 7 日から 19 日まで 13 日間反復経口投与したとき、最終投与日（投与 13 日）における血清中未変化体濃度の  $C_{\max}$  はそれぞれ  $610 \pm 211$ 、 $2490 \pm 876$  及び  $8220 \pm 2200$  ng/mL、 $AUC_{0-24}$  は  $1470 \pm 264$ 、 $6350 \pm 1380$  及び  $32100 \pm 7910$  ng·h/mL であり、 $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は用量の増加に伴い増加した。

サル（各群雌雄各 4 例）に本薬 0.5、2 又は 10 mg/kg/日の用量で 1 日 2 回、39 週間反復経口投与したとき、初回投与時における雌雄それぞれの血清中未変化体濃度の  $C_{\max}$  は、0.5 mg/kg/日群で  $21.4 \pm 6.1$  及び  $20.9 \pm 12.9$  ng/mL、2 mg/kg/日群で  $113 \pm 43$  及び  $73.0 \pm 31.2$  ng/mL、10 mg/kg/日群で  $370 \pm 90$  及び  $508 \pm 170$  ng/mL、 $AUC_{0-24}$  は、0.5 mg/kg/日群で  $72.0 \pm 21.4$  及び  $76.3 \pm 35.0$  ng·h/mL、2 mg/kg/日群で  $568 \pm 75$  及び  $387 \pm 102$  ng·h/mL、10 mg/kg/日群で  $2090 \pm 360$  及び  $3250 \pm 890$  ng·h/mL であった。投与 254 日における雌雄それぞれの  $C_{\max}$  は、0.5 mg/kg/日群で  $22.2 \pm 6.4$  及び  $17.6 \pm 6.6$  ng/mL、2 mg/kg/日群で  $132 \pm 29$  及び  $82.5 \pm 26.5$  ng/mL、10 mg/kg/日群で  $513 \pm 116$  及び  $491 \pm 90$  ng/mL、 $AUC_{0-24}$  は、0.5 mg/kg/日群で  $91.0 \pm 32.2$  及び  $66.3 \pm 40.5$  ng·h/mL、2 mg/kg/日群で  $652 \pm 212$  及び  $397 \pm 64$  ng·h/mL、10 mg/kg/日群で  $2550 \pm 690$  及び  $3140 \pm 740$  ng·h/mL であった。 $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は用量の増加にほぼ比例して増加し、明らかな性差は認められなかった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった。

## (2) 分布

### 1) 組織分布 (4.2.2.3.1)

雄性ラット（各時点 1 例）に  $^{14}\text{C}$  標識体（10 mg/kg）を単回経口投与したとき、投与後 30 分で全身に分布し、検討された 54 組織中、39 組織で投与後 30 分に最高値を示し、肝臓、腎髄質、腎皮質、腎臓、毛様体、ぶどう膜、椎間板、眼窩外涙腺及び包皮では血液の 2 倍以上の放射能が検出された。多くの組織では投与後 1 時間において、メラニン含有眼組織では投与後 12 時間において最高値を示した。投与

<sup>9</sup> 300 mg/kg/日群は、入手したすべての血液試料から得られた濃度の平均値より算出された。

後 24 時間において、ぶどう膜、毛様体、虹彩、脈絡膜、肝臓、椎間板、血管壁、膀胱、腎臓、精囊、副腎で放射能が検出され、血管壁及びメラニン含有眼組織では投与後 504 時間まで検出された。

## 2) 血漿蛋白結合及び血球移行 (4.2.2.3.2~4)

本薬 156、1250 及び 2500 ng/mL の血漿蛋白非結合型分率は、マウスでは 0.607~0.719、ラットでは 0.691~0.937、イヌでは 0.764~0.823、サルでは 0.560~0.748、ヒトでは 0.579~0.633 であり、ラット血漿では本薬の濃度依存的に蛋白非結合型分率が上昇した（本薬 156 ng/mL : 0.691±0.006、本薬 1250 ng/mL : 0.913±0.005、本薬 2500 ng/mL : 0.937±0.042）。ヒト血清アルブミン及び  $\alpha$ 1-酸性糖蛋白質における非結合型分率は、それぞれ 0.49~0.52 及び 1.10~1.20 であった。また、ラット、サル及びヒトにおける本薬 1  $\mu$ M (312 ng/mL) の血球/血漿中濃度比はいずれも 1.2 であった。

## (3) 代謝

### 1) *in vitro* 試験 (4.2.2.4.6、7)

ヒト肝ミクロソームに  $^{14}\text{C}$  標識体 (10  $\mu$ M) を添加しインキュベーションしたとき、未変化体、M1、M2、M3、M5、M8、M9、M14、M15、M18、M22 及び M25 が検出され、主なものは未変化体 (59.2%) であった。代謝物の生成は、ケトコナゾール (1  $\mu$ M、CYP3A 阻害剤) 存在下で約 70%阻害され、フラフィリン (10  $\mu$ M、CYP1A2 阻害剤) 存在下で約 10%阻害され、スルファフェナゾール (10  $\mu$ M、CYP2C9 阻害剤)、(+)-N-3-ベンジルニルバノール (10  $\mu$ M、CYP2C19 阻害剤) 及びキニジン (1  $\mu$ M、CYP2D6 阻害剤) 存在下では 10%未満の阻害であった。

遺伝子組換えヒト CYP 発現系を用いて、 $^{14}\text{C}$  標識体 (10  $\mu$ M) の代謝に関与する CYP 分子種を検討した結果、本薬は主に CYP3A4 及び CYP2C19 により代謝され、CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2D6 及び CYP2E1 でも代謝されるが、その寄与は小さいことが示唆された。

以上より、ヒトにおける本薬の代謝には CYP3A4 が重要な役割を果たしていると考えられている。

### 2) *in vivo* 試験 (4.2.2.4.1~5)

マウス (各時点雌雄各 5 例) に  $^{14}\text{C}$  標識体 (31 mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後 8 時間までの血漿中から M29、M4、未変化体、M1/M2 及び M14、投与後 48 時間までの尿中から M29、M4/M18、未変化体、M1/M2、M14 及び M9、投与後 48 時間までの糞中から M4/M18、M2、未変化体、M14、M9 及び M1 が検出された。

ラット (雌雄各 8 例) に  $^{14}\text{C}$  標識体 (10 mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後 8 時間までの血漿中から未変化体、M1/M2、M21、M4、M14、M29、M13 (雄のみで検出) 及び M9、投与後 24 時間までの尿中から未変化体、M1/M2、M4、M14、M13 (雄のみで検出)、M6/M21 及び M29、投与後 72 時間までの糞中から M1/M2、未変化体、M14、M9、M6/M21、M13 (雄のみで検出)、M4 (雄のみで検出) 及び 1 種類の未知代謝物が検出された。

ウサギ (雌性 4 例) に  $^{14}\text{C}$  標識体 (30 mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後 4 時間までの血漿中から M20/M29、未変化体、M28/M4、M6a、M14a、M26/M2、M14/M6/M19、M1、M25、M18、M11、M13、M8、M9 及び 3 種類の未知代謝物、投与後 48 時間までの尿中から M20/M29、M28/M4、M14/M6、未変化体、M1、M9、M13、M6a、M11、M19、M18、M26/M2 及び 2 種類の未知代謝物が検出された。

サル (雌雄各 2 例) に  $^{14}\text{C}$  標識体 (5 mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後 2 時間までの血漿中から未変化体、M11/M20/M29、M1/M2、M23、M28、M4、M14、M6、M26 及び M9、投与後 24 時間まで

の尿中から M29、M28、未変化体、M23、M20、M9、M1/M2、M14、M6、M26、M19（雌のみで検出）、M31 及び M8、投与後 48 時間まで（投与後 72 時間までの 1 例を含む）の糞中から M4/M18、M6、M1/M2、M9、M14、未変化体、M11、M22、M31、M20（雌のみで検出）及び 1 種類の未知代謝物が検出された。また、胆管カニュレーションを施した雄性サル（2 例）に  $^{14}\text{C}$  標識体（5 mg/kg）を単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの胆汁中から M25、M29、M26、M23、M19、M22、M7a、M20、M27、M1、M7b、M14、M24、未変化体及び 1 種類の未知代謝物が検出された。

ヒト（男性 6 例）に  $^{14}\text{C}$  標識体（50 mg）を単回経口投与したとき、投与後 8 時間までの血漿中から未変化体、M1/M2、M20/M11/M29、M4、M14 及び M9、投与後 24 時間までの尿中から未変化体、M9、M11/M29、M4、M1/M2、M14、M20、M8 及び M31、投与後 144 時間（投与後 72 時間までの 2 例、投与後 24～96 時間、投与後 24～120 時間、投与後 48～144 時間及び投与後 72～144 時間の各 1 例）までの糞中から M18/M4、M14、M22、M9、M11、未変化体、M2 及び 1 種類の未知代謝物が検出された。

以上の代謝試験の検討より、本薬のラット、サル及びヒトの代謝経路は、図 1 のとおり推測されている。

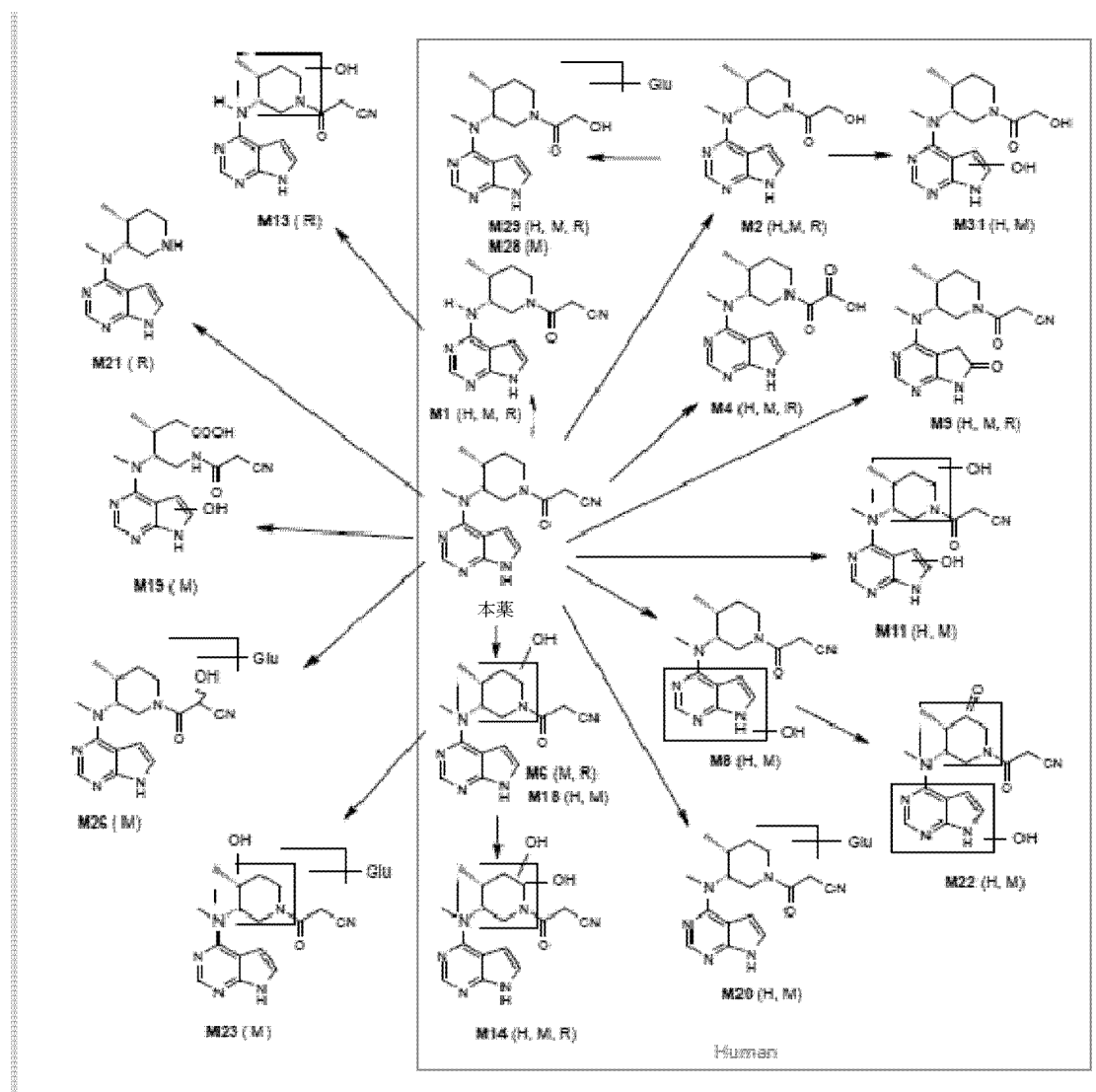


図 1 ヒト（Human、H）、サル（M）及びラット（R）の血漿、尿及び糞中の本薬の推定代謝経路

#### (4) 排泄

##### 1) 糞尿中及び胆汁中排泄 (4.2.2.4.1、2、4、5、4.2.2.5.2)

マウス（雌雄各 6 例）に  $^{14}\text{C}$  標識体（31 mg/kg）を単回経口投与したとき、投与後 96 時間までの雌雄それぞれの尿中排泄率（投与量に対する放射能の割合、以下同様）は 32.1 及び 10.1%であり、糞中排泄率（投与量に対する放射能の割合、以下同様）は 51.2 及び 72.1%であった。

ラット（雌雄各 3 例）に  $^{14}\text{C}$  標識体（10 mg/kg）を単回経口投与したとき、投与後 168 時間までの雌雄それぞれの尿中排泄率は  $54.5 \pm 2.9$  及び  $48.8 \pm 8.1\%$ であり、糞中排泄率は  $42.7 \pm 1.6$  及び  $46.6 \pm 3.8\%$ であった。

雌性ウサギ（4 例）に  $^{14}\text{C}$  標識体（30 mg/kg）を単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの尿中及び糞中排泄率は  $51.5 \pm 16.0$  及び  $25.0 \pm 5.6\%$ であった。

サル（雌雄各 2 例）に  $^{14}\text{C}$  標識体（5 mg/kg）を単回経口投与したとき、投与後 168 時間までの、雌雄それぞれの尿中排泄率は 55.6 及び 42.6%であり、糞中排泄率は 28.7 及び 27.2%であった。また、胆管カニュレーションを施した雄性サル（2 例）に  $^{14}\text{C}$  標識体（5 mg/kg）を単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの尿中、糞中及び胆汁中排泄率はそれぞれ 44.9、15.4 及び 25.0%であった。

ヒト（男性 6 例）に  $^{14}\text{C}$  標識体（50 mg）を単回経口投与したとき、投与後 192 時間までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ  $80.1 \pm 3.6$  及び  $13.8 \pm 1.9\%$ であった。

##### 2) 乳汁移行 (4.2.2.5.1)

授乳ラット（各時点 4 例）に本薬（10 mg/kg）を単回経口投与したとき、投与後 1 時間の母動物の血清中及び乳汁中未変化体濃度はそれぞれ  $1180 \pm 360$  及び  $2700 \pm 1170$  ng/mL、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 3340 及び 6960 ng・h/mL であり、本薬の乳汁中への移行が認められ、乳汁中未変化体濃度は投与後 8 時間まで血清中未変化体濃度の約 2 倍で推移した。

#### (5) 薬物動態学的薬物間相互作用

##### 1) 酵素阻害及び酵素誘導 (4.2.2.6.1～3)

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬 0.3、3.0 及び 30  $\mu\text{M}$  のヒト CYP450 の阻害作用が検討され、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A に対する  $\text{IC}_{50}$  値はいずれも 30  $\mu\text{M}$  (9360 ng/mL) 以上と推定された。

不死化ヒト肝細胞 (Fa2N-4 細胞株) 及び凍結保存したヒト肝細胞を用いて、本薬によるヒト CYP450 の誘導作用が検討された。不死化ヒト肝細胞 (Fa2N-4 細胞株) では、本薬 0.78～100  $\mu\text{M}$  の範囲で、CYP3A4 mRNA は 1.2～2.5 倍、CYP3A4 活性は 0.74～1.2 倍（リファンピシン<25  $\mu\text{M}$ >による誘導は、CYP3A4 mRNA 10 倍、CYP3A4 活性は 3.1 倍）であり、凍結保存したヒト肝細胞では、本薬 6.25～100  $\mu\text{M}$  の範囲で、CYP3A4 mRNA は 0.82～13 倍（本薬 25  $\mu\text{M}$  以上では 4.1～13 倍）、CYP3A4 活性は 1.2～1.3 倍であった（リファンピシン<25  $\mu\text{M}$ >による誘導は、CYP3A4 mRNA 7.7～30 倍、CYP3A4 活性は 15 倍）。また、CYP1A2 活性は同様の濃度範囲で 0.90～1.1 及び 1.0～1.4 倍であった（オメプラゾール<50  $\mu\text{M}$ >による誘導は、6.8～36 倍）。

##### 2) トランスポーター (4.2.2.6.4～9)

MDR1 発現 MDCK (Madin-Darby Canine Kidney) 細胞株を用いて、本薬に対する P-糖蛋白質 (P-gp) の基質認識性が検討された。本薬 3、12 及び 102  $\mu\text{M}$  における Efflux Ratio ( $\text{P}_{\text{appB} \rightarrow \text{A}} / \text{P}_{\text{appA} \rightarrow \text{B}}$ ) はそれぞれ  $18.4 \pm 0.1$ 、 $21.2 \pm 0.2$  及び  $10.4 \pm 0.1$  であり、また、P-gp 阻害剤であるベラパミル (100  $\mu\text{M}$ ) 又はケトコ

ナゾール (50  $\mu\text{M}$ ) 存在下では Efflux Ratio はほぼ 1 であったことから、本薬は P-gp の基質と考えられた。

Caco-2 細胞単層膜を用いて、本薬 (1~1000  $\mu\text{M}$ ) の P-gp に対する阻害作用が検討され、 $\text{IC}_{50}$  は 311  $\mu\text{M}$  と推定された。

乳癌耐性蛋白質 (BCRP) 発現 MDCK 細胞株を用いて、本薬 2 及び 20  $\mu\text{M}$  に対する BCRP の基質認識性が検討された。Efflux Ratio ( $P_{\text{appB} \rightarrow \text{A}}/P_{\text{appA} \rightarrow \text{B}}$ ) はそれぞれ 0.94 及び 1.05 であり、BCRP の基質ではないと考えられた。

ヒト有機カチオントランスポーター (hOCT2)、ヒト肝取り込みトランスポーター (hOATP1B1 又は hOATP1B3) 発現 HEK293 細胞を用いて、本薬 1~4100、0.1~1000 及び 0.01~100  $\mu\text{M}$  の各トランスポーターに対する阻害作用が検討され、 $\text{IC}_{50}$  はそれぞれ 150、55.3  $\mu\text{M}$  及び阻害作用なしと推定された。

### <審査の概略>

機構は、ラット吸収試験において、10 mg/kg 以下の用量で認められた性差について、その原因を考察し、ヒトにおける本薬の薬物動態に対する性別の影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

薬物動態の検討から、本薬の主な消失メカニズムは CYP を介した酸化及び未変化体の腎排泄であること、ヒトでは主に CYP3A4 及び CYP2C19 によって代謝されることが示唆されたことから、ラットにおける本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定は行っていないものの、ラットにおいても代謝は主に CYP 分子種を介すると推測される。ラットでは、総 P450 量が雄に比べ雌で少ないため、雌の方が血漿中からの薬物の代謝が緩やかであること、性別により存在する P450 分子種 (雄では CYP2C11、雌では CYP2C12 が存在する等) や発現量 (CYP3A2) 等が異なり、主に CYP 分子種で代謝を受ける薬物の血漿中濃度に性差が認められることが報告されていること (Mugford CA and Kedderis GL. *Drug Metab Rev.* 30: 441-498, 1998、今井輝子、*Drug Delivery System.* 22-1: 48-53, 2007) から、性差が認められる CYP 分子種が本薬の代謝に関与した結果、暴露量に性差が生じたと考えられる。また、100 mg/kg/日では明らかな性差は認められなかったことについては、高用量投与により雌の血漿中薬物濃度が飽和に達し、非線形を示すことが要因と考えられる。なお、ヒトにおいては代謝酵素に性差は示されないことが知られており、母集団薬物動態解析 (PMAR-00178) において、CL/F の共変量として性別が選択されたものの、全身クリアランスの差が 23%以上になる可能性は低く、第 I 相試験の薬物動態パラメータにも性別による大きな違いは認められなかったことから、性別による用量調節の必要はないと考える。

機構は、以上の回答を了承した。

機構は、分布試験において、メラニン含有眼組織及び血管壁からの放射能の消失が遅かったことから、毒性試験及び臨床試験において、メラニン含有眼組織及び血管壁への蓄積に関連する可能性のある所見及び有害事象が認められていないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

メラニン含有眼組織については、ラット 6 ヶ月及びサル 39 週間経口投与毒性試験の眼科学的検査及び眼の病理検査において異常は認められなかった。また、国内外で実施された RA 患者を対象とした第 III 相試験及び長期投与試験 (2011 年 3 月 29 日データカットオフ) において、本剤群でのメラニン含有

眼組織（虹彩、毛様体、脈絡膜）及び網膜に関連した有害事象の発現率は0.2%以下であり、第Ⅲ相試験ではプラセボ群及びアダリムマブ群の発現率とも差が認められなかったことから、メラニン含有眼組織への本薬の蓄積に関連して特有の有害事象が発現する可能性は低いと考える。

血管壁については、ラットを用いた6ヵ月までの反復投与毒性試験（単回、14日間、6週間及び6ヵ月間経口投与試験）、ラットがん原性試験及びサルを用いた39週間までの反復投与毒性試験（14日間、4週間及び39週間経口投与試験）について病理組織学的検査成績を精査したところ、大動脈及び各組織の血管に血管炎、血管周囲炎、血栓、出血等、本薬の血管壁への沈着に付随すると考えられる所見は認められなかった。また、RA患者を対象とした国内外臨床試験<sup>10</sup>で本剤が投与された4816例において、血管炎に相当する事象として血管炎、静脈炎、血栓性静脈炎、表在性血栓性静脈炎、リウマチ性血管炎及び皮膚血管炎（各1～4例）が、血栓症に相当する事象として血栓症、静脈血栓症、深部静脈血栓症、四肢静脈血栓症、冠動脈血栓症及び鎖骨下静脈血栓症（深部静脈血栓症は9例、その他は各1～3例）がそれぞれ認められ、出血に相当する事象としては斑状出血及び鼻出血が認められた（19例及び21例）ものの、血管炎、血栓症及び出血に相当する事象の発現は全般的に少なく、重症度が高かった血栓症に相当する事象についても大部分は治験薬との因果関係は否定されており、これらの事象が本薬の血管壁への蓄積に関連する可能性は低いと考える。

機構は、現時点で本薬のメラニン含有眼組織及び血管壁への蓄積等に起因する安全性上の特段の問題は示唆されていないと考え、以上の回答を了承した。

### （iii）毒性試験成績の概要

#### ＜提出された資料の概略＞

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（*in vitro* 及び *in vivo* 光毒性試験）が実施された。なお、経口投与試験において、投与量は遊離塩基当量で記載している。

#### （1）単回投与毒性試験（4.2.3.1.1～3）

ラットにおける経口投与及び静脈内投与、並びにサルにおける経口投与試験が実施された。概略の致死量は、ラット経口投与で500 mg/kg、静脈内投与で3 mg/kg 超、サル経口投与で1000 mg/kg 超と判断されている。ラット経口投与では、一般状態の変化として、緩徐呼吸、努力性呼吸、活動性低下、嗜眠、冷触感等が、血液生化学及び病理組織学的変化として、好酸球数の減少、BUNの増加、フィブリノーゲンの減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加、グルコースの増加、腸間膜リンパ節のリンパ球溶解及び白脾髄辺縁帯内のリンパ球数減少、肝臓の単細胞壊死、白脾髄内のリンパ球溶解等が認められた。ラット静脈内投与で本薬投与に関連した変化は認められなかった。サル経口投与で嘔吐及び活動性低下が認められた。

#### （2）反復投与毒性試験

ラット（6週間及び6ヵ月間）及びサル（4及び39週間）における経口投与試験が実施された。いずれの動物種においても、本薬のJAK1/3 阻害作用によると考えられる循環血中のリンパ球数、NK細胞及びT細胞数の減少、リンパ組織におけるリンパ球枯渇、並びに本薬のJAK2 阻害作用によると考えられ

<sup>10</sup> A3921019、A3921024、A3921025、A3921032、A3921035、A3921039、A3921040、A3921041、A3921044（1年のカットオフデータ）、A3921045、A3921046、A3921064 試験。

る赤血球パラメータ及び網状赤血球比率の減少が認められた。サル 39 週間経口投与で免疫抑制によると考えられるリンパ腫、並びにリンパ節及び脾臓のリンパ球（濾胞）過形成が認められた。無毒性量はラット 6 ヶ月間経口投与で 10 mg/kg/日、サル 39 週間経口投与で 2 mg/kg/日と判断されており、RA 患者に本剤 10 mg 1 日 2 回を投与したときの  $AUC_{0-24}$ （非結合型、666 ng·h/mL<sup>11</sup>、以下同様）との比較に基づき算出された安全域はラット雄で 4.25 倍、雌で 8.76 倍、雌雄サルで 0.51 倍であった。

### 1) ラットにおける 6 週間経口投与試験 (4.2.3.2.3)

雌雄 SD ラットに本薬 0（溶媒）、1、10 又は 100 mg/kg/日<sup>12</sup>が 6 週間経口投与された。血液学的変化として、本薬投与全群で好酸球数、リンパ球数及び赤血球パラメータの減少等が認められ、10 mg/kg/日以上以上の投与群で網状赤血球比率の減少等が認められたが、いずれの所見も 4 週間の休薬により回復傾向を示しており、本薬の薬理作用による変化と考えられることから、毒性学的に意義のある変化とは判断されていない。無毒性量は 100 mg/kg/日と判断されており、RA 患者（10 mg 1 日 2 回投与）における  $AUC_{0-24}$  との比較に基づき算出された安全域は雄で 63 倍、雌で 65 倍であった。

### 2) ラットにおける 6 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2.4)

雌雄 SD ラットに本薬 0（溶媒）、1、10 又は 100 mg/kg/日が 6 ヶ月間経口投与された。1、10 及び 100 mg/kg/日投与群でそれぞれ雌 2 例、雌雄各 1 例及び雌 1 例が死亡し、うち 3 例は採血操作による死亡と考えられているが、10 mg/kg/日投与群の雄 1 例及び 100 mg/kg/日投与群の雌 1 例の死因は特定されなかった。一般状態の変化として、100 mg/kg/日投与群で流涎、体重の低値及び体重増加量の減少が認められた。血液学的変化として、1 mg/kg/日以上以上の投与群の雌及び 10 mg/kg/日以上以上の投与群の雄でラット 6 週間経口投与試験と同様の好酸球数、リンパ球数等の減少が認められ、10 mg/kg/日以上以上の投与群で赤血球パラメータ、網状赤血球比率、T 細胞、B 細胞、NK 細胞数の減少が認められた。当該所見はいずれも本薬の薬理作用による変化と考えられることから、毒性学的に意義のある変化とは判断されていない。また、100 mg/kg/日投与群で肺胞組織球症、間質性肺炎、肝細胞肥大及び脾臓ランゲルハンス島の変性が認められた。無毒性量は 10 mg/kg/日と判断されており、RA 患者（10 mg 1 日 2 回投与）における  $AUC_{0-24}$  との比較に基づき算出された安全域は雄で 4.25 倍、雌で 8.76 倍であった。

### 3) サルにおける 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2.5)

雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒）、10、50 又は 100 mg/kg/日<sup>13</sup>が 4 週間経口投与された。50 mg/kg/日投与群の雄 3 例が免疫抑制に伴う二次的な細菌感染のため投与 26 日目までに、100 mg/kg/日投与群全例が一般状態悪化のため投与 13 日目までに安楽殺された。一般状態の変化として、10 mg/kg/日以上以上の投与群で軟便及び粘液便、50 mg/kg/日以上以上の投与群で活動性低下及び摂餌量減少を伴う体重減少が認められた。血液学的変化として、本薬投与群で赤血球パラメータ、網状赤血球比率、ヘルパー T 細胞、細胞傷害性 T 細胞及び NK 細胞数等の減少が認められた。当該所見はいずれも本薬の薬理作用を反映した変化と考えられ、NK 細胞数の減少を除いて回復性を示したことから、毒性学的に意義のある変化とは判断されていない。また、50 mg/kg/日以上以上の投与群で免疫抑制による二次的な活動性の細菌及びウイルス感染（カニクイザルポリオーマウイルス及びヘルペスウイルス）が認められた。無毒性量は 10 mg/kg/

<sup>11</sup> 国内第Ⅱ相試験（A3921039）における RA 患者の反復投与時の  $AUC_{0-12}$ （545.93 ng·h/mL）の 2 倍に、非結合型分率（fu）0.61%を乗じて算出されている。

<sup>12</sup> 最高用量 100 mg/kg/日は、14 日間予備試験において、300 mg/kg/日が最大耐量を上回ると判断されたことに基づき設定された。

<sup>13</sup> 最高用量 100 mg/kg/日は、14 日間予備試験において、50 mg/kg/日以上で弱い毒性、200 mg/kg/日以上で死亡例が認められたことに基づき設定された。

日と判断されており、RA 患者（10 mg 1 日 2 回投与）における  $AUC_{0-24}$  との比較に基づき算出された安全域は 2.7 倍であった。

#### 4) サルにおける 39 週間経口投与試験 (4.2.3.2.6)

雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒）、0.5、2 又は 10 mg/kg/日が 39 週間経口投与された。10 mg/kg/日投与群の雌 1 例が浸潤性リンパ腫に伴う胃の潰瘍及びびらんによる上部消化管出血のため投与 214 日目に安楽殺された。血液学的変化として、本薬投与群で赤血球パラメータ、ヘルパー T 細胞、細胞傷害性 T 細胞及び NK 細胞数等の減少が認められたが、いずれも本薬の薬理作用を反映した変化と考えられたことから、毒性学的に意義のある変化とは判断されていない。また、10 mg/kg/日投与群の 8 例中 2 例に B 細胞リンパ腫、1 例に T 細胞リンパ腫が認められた。B 細胞リンパ腫については 2 例ともヒト EBV 様のサルγヘルペスウイルスであるリンホクリプトウイルス（LCV）が陽性であったことから、免疫抑制及び移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）を伴う患者で認められるリンパ腫に類似すると考えられている。T 細胞リンパ腫については、サルではリンパ腫の発達を制御する T 細胞に対する本薬の感受性が高いことに起因すると考察されている。さらに、本薬投与全群でリンパ節及び脾臓にリンパ球（濾胞）過形成が認められた。当該所見は B 細胞性であったが、LCV は陰性であったことから、B 細胞リンパ腫の前がん病変ではないと判断されている。無毒性量は 2 mg/kg/日と判断されており、RA 患者（10 mg 1 日 2 回投与）における  $AUC_{0-24}$  との比較に基づき算出された安全域は 0.51 倍であった。

#### (3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1～4、4.2.3.3.2.1)

遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト培養リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、*in vivo/in vitro* ラット肝細胞不定期 DNA 合成試験及び *in vivo* ラット小核試験が実施された。ヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験を除いて遺伝毒性は認められず、ヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系存在下で、染色体異常を持つ細胞数の増加が認められたが、細胞毒性を示した濃度を超える高濃度で認められたこと等より、毒性学的に意義のある変化とは判断されていない。

#### (4) がん原性試験

マウス（6 ヶ月間）及びラット（2 年間）における経口投与試験が実施された。マウス 6 ヶ月間経口投与では本薬投与に関連した腫瘍の発生は認められなかったのに対して、ラット 2 年間経口投与では雄で良性ライディッヒ細胞腫及び腸間膜リンパ節の良性血管腫の発現頻度の増加、雌で悪性褐色脂肪腫及び良性胸腺腫の発現頻度の増加が認められた。申請者は、ラットで認められた腫瘍所見について、ライディッヒ細胞腫及び褐色脂肪腫はヒトへの外挿性がない又は低いこと、胸腺腫について本薬の安全域が大きいこと、血管腫は低用量で認められたが、用量依存的でなく単一の種の片性のみに認められたこと等より、いずれもヒトにおけるリスクは低いと考えるものの、添付文書において注意喚起を図る旨を説明している。

#### 1) マウスにおける 6 ヶ月間経口投与によるがん原性試験 (4.2.3.4.2.3)

雌雄ヘミ接合体 CB6F1/TgrasH2 マウスに本薬 0（溶媒）、25、75 又は 200 mg/kg/日<sup>14</sup>が 6 ヶ月間経口投与された。投与期間中に 0、25、75 及び 200 mg/kg/日投与群でそれぞれ雌 1 例、雌 1 例、雌 1 例、並

<sup>14</sup> 4 週間用量設定試験において、250 mg/kg/日で運動失調、活動性低下、半眼、不規則呼吸、振戦及び横臥が認められたこと等に基づき用量設定された。

びに雄 3 例及び雌 1 例が死亡した。75 mg/kg/日投与群の雌 1 例は皮膚を原発とする浸潤性及び転移性の扁平上皮がんによる死亡であり、他の死因は特定されなかった。非腫瘍性病変として、75 mg/kg/日以上  
の投与群の雄及び 200 mg/kg/日投与群の雌で大腿骨骨端部骨髄における脂肪組織の増加を伴う限局性の  
細胞充実性低下及び赤脾髄の細胞枯渇が認められた。非発がん量は 200 mg/kg/日と判断されており、RA  
患者（10 mg/日 2 回投与）での AUC<sub>0-24</sub> との比較に基づき算出した暴露量比は約 17 倍であった。

## 2) ラットにおける 2 年間経口投与によるがん原性試験 (4.2.3.4.1.1)

雌雄 SD ラットに本薬 0（溶媒）、10、30、75（雄）又は 100 mg/kg/日（雌）<sup>15</sup>が 104 週間経口投与され  
た。75 mg/kg/日投与群の雄で免疫抑制に伴う二次的な細菌感染によると考えられる生存率の低下が認  
められた。また、10 mg/kg/日投与群の雄で腸間膜リンパ節の良性血管腫、30 mg/kg/日投与群以上の雄で  
良性ライディッヒ細胞腫、30 mg/kg/日投与群以上の雌で悪性褐色脂肪腫、100 mg/kg/日投与群の雌で良  
性胸腺腫が認められた。非腫瘍性病変として、本薬投与群でリンパ系組織におけるリンパ球及び骨髄（胸  
骨のみ）の細胞充実性低下の増加、脾臓における髄外造血、色素沈着及び脾洞拡張の増加、並びに肺に  
おける肺胞蛋白症及び肺胞マクロファージ浸潤の増加及び重症化が認められ、このうちリンパ球の細胞  
充実性低下は、本薬の免疫抑制作用がリンパ系・造血系組織で発現したことによるものと考えられてい  
る。非発がん量は雌で 10 mg/kg/日と判断されており、雄では特定されていない。RA 患者（10 mg/日 2  
回投与）における AUC<sub>0-24</sub> との比較に基づき算出された暴露量比は、雄の 10、30 及び 75 mg/kg/日でそ  
れぞれ約 5、16 及び 57 倍、雌の 10、30 及び 100 mg/kg/日（133 日以降 75mg/kg/日に減量）でそれぞれ  
約 10、39 及び 87 倍であった。

## 3) がん原性に関する検討試験

ラット 2 年間経口投与がん原性試験で認められた褐色脂肪腫及びライディッヒ細胞腫について、発症  
機序を検討する目的で以下の試験が実施された。なお、それぞれの試験は GLP 非適用下で実施されてい  
る。

### ① ラット褐色脂肪組織を用いた検討（参考資料 4.2.3.4.3.1）

雌性 SD ラットに本薬 0（溶媒）、10、30 又は 75 mg/kg/日が 2 週間経口投与された。肩甲骨間の褐色  
脂肪組織（BAT）での変化として、10 mg/kg/日以上の投与群で JAK 活性の基質である STAT5A/B 及び  
STAT3 のリン酸化の抑制、30 mg/kg/日以上の投与群で BAT 特異的なミトコンドリアタンパクである脱  
共役タンパク質-1（UCP-1）の減少及び細胞増殖が認められ、75 mg/kg/日群で BAT 重量増加が認められ  
た。当該所見は 2 年間ラット経口投与がん原性試験において褐色脂肪腫の発現頻度増加が認められた用  
量で認められたことから、褐色脂肪腫の発現は、本薬の BAT における JAK/STAT シグナル伝達経路を  
遮断することに起因するものと考察されている。

### ② ラット褐色脂肪細胞を用いた検討（参考資料 4.2.3.4.3.3）

雌雄 SD ラットの肩甲骨間 BAT の間質血管画分（svf）から分化させた褐色脂肪細胞（BA）において、  
本薬はヒツジプロラクチン（oPRL）誘発性の STAT5A/B リン酸化の増強を濃度依存的に抑制し、STAT3  
リン酸化を濃度依存的に抑制した。

<sup>15</sup> 最高用量（投与開始時）は、ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験において、100 mg/kg/日投与群の雄で体重増加抑制及び複数の個体  
における肝細胞肥大等が認められたことに基づき設定された。ただし、100 mg/kg/日投与群の雌については、細菌感染による死亡発生の  
ため投与 133 日目以降は 75mg/kg/日に減量された。

### ③ ラット初代培養ライディッヒ細胞を用いた検討（参考資料 4.2.3.4.3.2）

雄性 SD ラットの精巣から初代培養したライディッヒ細胞において、本薬は oPRL 誘発性の STAT5A/B リン酸化及び黄体形成ホルモン（LH）受容体 mRNA 発現の増強を濃度依存的に抑制したことから、ライディッヒ細胞腫は、ライディッヒ細胞内の JAK2 阻害を介したプロラクチンのシグナル伝達阻害に起因する可能性があると考えられている。

### （5）生殖発生毒性試験

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験、幼若ラットを用いた試験が実施された。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験においては、着床後胚死亡率の増加等が認められた。胚・胎児発生試験においては、いずれの動物種においても催奇形性が認められた。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においては、出生児数及び出生時生存児数の減少等が認められた。幼若ラットを用いた試験においては、免疫系及び血液学的パラメータへの影響が認められたが、いずれも本薬の薬理作用によるものであり、幼若動物において当該所見に対する感受性が高くなることを示すものではないと考察されている。

#### 1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1.1）

SD ラットに本薬を 0（溶媒）、1、10 又は 100 mg/kg/日の用量で、雌に交配前 14 日間、交配期間中（最長 2 週間）を経て妊娠 7 日まで経口投与（第Ⅰ相試験）し、その後、雄に交配前 28 日間を含む 63 日間以上経口投与（第Ⅱ相試験）する試験が実施された。第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験のいずれにおいても一般状態の変化、体重及び摂餌量への影響は認められなかった。第Ⅰ相試験では、10 mg/kg/日投与群で着床後胚死亡率のごく軽度の増加が認められた。また、100 mg/kg/日投与群で妊娠率低下、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少、早期吸収胚数の増加、並びに着床前及び着床後胚死亡率の増加が認められた。第Ⅱ相試験では、100 mg/kg/日投与群の雄 1 例が投与 15 日に死亡したが、死因は特定されなかった。雄の授胎能への影響は認められなかった。親動物の一般毒性に対する無毒性量は雄で 10 mg/kg/日、雌で 100 mg/kg/日と判断されており、RA 患者（10 mg 1 日 2 回投与）における  $C_{max}$ （非結合型、75 ng/mL<sup>16</sup>）との比較に基づき算出された安全域は雄で 12 倍、雌で 91 倍であった。同様に、雄の授胎能に対する無毒性量は 100 mg/kg/日（安全域は 56 倍）、雌の受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 1 mg/kg/日（安全域は 3 倍）と判断されている。

#### 2) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.3～4）

妊娠 SD ラットに、本薬 0（溶媒）、1、10、30、100 又は 300 mg/kg/日が妊娠 6 日から 17 日まで経口投与された。100 mg/kg/日以上投与群で母動物の活動性低下、体重抑制及び摂餌量減少等が認められ、300 mg/kg/日投与群では母動物の死亡（13/20 例）が認められた。胎児毒性として、100 mg/kg/日投与群で全胚死亡（7/20 例）、早期吸収胚数及び着床後胚死亡率の増加、生存胎児数減少、胎児体重減少及び胎児の骨格奇形の増加が認められ、300 mg/kg/日投与群では生存母動物全例（7/20 例）で全胚死亡が認められた。母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 30 mg/kg/日と判断されてお

<sup>16</sup> 国内第Ⅱ相試験（A3921039）における RA 患者の反復投与時の  $C_{max}$  122.96 ng/mL に、非結合型分率（fu）0.61%を乗じて算出されている。

り、RA 患者（10 mg 1 日 2 回投与）における  $AUC_{0-24}$  との比較に基づき算出された安全域は 38 倍であった。

### 3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.5）

妊娠 NZW ウサギに本薬 0（溶媒）、10、30 又は 100 mg/kg/日が妊娠 7 日から 19 日まで経口投与された。母動物の体重、摂餌量及び剖検所見への影響は認められなかった。100 mg/kg/日投与群の 2 例が流産したが、胚吸収による二次的なもので、本薬投与による母動物への直接的な影響ではないと考えられている。胎児毒性として、30 mg/kg/日以上以上の投与群で早期及び後期吸収胚数増加による着床後胚死亡率の増加、並びにそれに伴う生存胎児数及び妊娠子宮重量の減少が認められた。胎児検査では、30 mg/kg/日以上以上の投与群で正中部の欠損、尾の欠損及び心血管奇形の増加が認められ、30 mg/kg/日投与群で頭蓋顔面奇形、並びにそれに伴う頭蓋骨癒合、顎前骨短縮及び眼窩小型化が認められ、100 mg/kg/日投与群で胎児の内臓変異の増加、胎児体重の減少、胆嚢欠損の増加、胸骨分節癒合、並びに椎骨及び肋骨の異常の増加、無尾に伴う尾椎椎体数の減少が認められた。当該所見は他の免疫抑制剤でも同様に報告されていることから、本薬の免疫抑制作用に関連するものと考えられている。以上の結果より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断されており、RA 患者（10 mg 1 日 2 回投与）における  $AUC_{0-24}$ （結合型＋非結合型<sup>17</sup>、1092 ng・h/mL）との比較に基づき算出された安全域は 29 倍であった。同様に、胚・胎児発生に対する無毒性量は 10 mg/kg/日（安全域は 1.3 倍）と判断されている。

### 4) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（4.2.3.5.3.1）

妊娠 SD ラットに、本薬 0（溶媒）、1、10 又は 50 mg/kg/日が妊娠 6 日から分娩後 20 日又は妊娠 24 日（未分娩の場合）まで経口投与された。母動物の体重及び体重増加量への影響は認められなかった。50 mg/kg/日投与群で総出生児数及び出生時生存児数の減少、並びに出生児の生後 3 週間までの生存率低下及び体重抑制が認められた。母動物の一般毒性に対する無毒性量は 50 mg/kg/日と判断されており、RA 患者（10 mg 1 日 2 回投与）における  $AUC_{0-24}$  との比較に基づき算出された安全域は 54 倍であった。同様に、出生児の生存率及び成長に対する無毒性量は 10 mg/kg/日（安全域は 11 倍）と判断されている。

### 5) 幼若動物を用いた試験

#### ① 幼若ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.4.2）

生後 21 日齢の SD ラットに本薬 0（溶媒）、1、10 又は 100 mg/kg/日が雄に 50 日間、雌に 35 日間投与された。一般状態の変化、性成熟の指標、性周期、交尾率、受胎率、帝王切開時のパラメータ、精子検査及び生殖器重量への影響は認められなかった。一般毒性、受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量はいずれも 100 mg/kg/日と判断されており、RA 患者（10 mg 1 日 2 回投与）における  $AUC_{0-24}$  との比較に基づき算出された安全域は雄で 86 倍、雌で 99 倍であった。

#### ② 幼若ラットにおける 4 週間経口投与試験（4.2.3.5.4.3）

生後 21 日齢の雌雄 SD ラットに本薬 0（溶媒）、1、10 又は 100 mg/kg/日が 4 週間経口投与された。10 mg/kg/日以上以上の投与群の雌及び 100 mg/kg/日投与群の雄で体重増加量の減少が認められた。血液学的変化として、1 mg/kg/日以上以上の投与群の雌及び 10 mg/kg/日以上以上の投与群の雄で白血球数、リンパ球数及

<sup>17</sup> ウサギにおいては  $f_u$  が算出されていないため、結合型＋非結合型で  $AUC_{0-24}$  が比較されている。なお、ヒト並びにマウス、ラット等の各動物種で  $f_u$  に大きな種差は認められないことから、ウサギにおける  $f_u$  も他の動物種とほぼ同等の値を示す可能性が高いと考察されている。

び好酸球数の減少が認められ、雌雄ともに 10 mg/kg/日以上以上の投与群で好塩基球数の減少及び網状赤血球数の減少傾向、100 mg/kg/日投与群で赤血球数の減少が認められた。病理学的変化として、10 mg/kg/日以上以上の投与群で脾臓細胞の密度低下が認められ、10 mg/kg/日以上以上の投与群の雌及び 100 mg/kg/日の雄で各種リンパ節におけるリンパ球の細胞密度低下が認められた。いずれの所見も本薬の JAK1/3 又は JAK2 阻害作用によるものと考えられ、約 2 ヶ月間の休薬により回復又は回復傾向が認められたこと、また、成熟ラットで影響が認められた暴露量と同程度又はより高い暴露量で認められたことから、幼若ラットで感受性が高くなることを示すものではないと考察されている。

## (6) 局所刺激性試験

### 1) マウス局所リンパ節試験 (参考資料 4.2.3.6.1)

雌性 CBA/J マウスを用いた局所リンパ節試験が実施され、本薬は接触感作物質ではないと判断されている。

## (7) その他の毒性試験

### 1) 光毒性試験

#### ① 3T3 ニュートラルレッド取り込み (NRU) 光毒性試験 (4.2.3.7.7.1)

本薬は 290 nm (pH 7.5) における最大モル吸光係数が 16005 L/(mol·cm)であり、290～700 nm の範囲で光吸収性を示すことから、光毒性試験が実施された。Balb/c 3T3 クローン 31 のマウス線維芽細胞を本薬 (0.061～1000 µg/mL) で処理し、紫外線 A 波 (UVA) を 5 J/cm<sup>2</sup> 照射したところ、本薬は 1000 µg/mL の濃度において細胞生存率の低下を示したものの、光刺激係数 (1.00) 及び平均光作用 (0.025) はいずれもカットオフ値 (2 及び 0.1) を下回ったことから、本薬は *in vitro* 光毒性を示さないと判断されている。

#### ② 有色 Long-Evans ラット 1 週間経口投与光毒性試験 (4.2.3.7.7.3)

有色 Long-Evans ラットに本薬を 0 (溶媒)、10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で 1 週間経口投与し、キセノンランプによる模擬日光を単回照射 (6.5 kW、30 分間) する試験が実施され、皮膚及び眼に対して光毒性は認められなかった。

## <審査の概略>

### (1) がん原性について

機構は、ラットにおける 2 年間経口投与によるがん原性試験で認められたライディッヒ細胞腫、血管腫、褐色脂肪腫及び胸腺腫について、本剤の臨床試験における関連する有害事象の発現状況及び当該事象のヒトへの外挿性について説明するよう求めた。

申請者は、ライディッヒ細胞腫、褐色脂肪腫及び胸腺腫については、いずれも臨床試験での発症は認められないこと、血管腫については、肝臓血管腫 3 例、脊髄血管腫 1 例が報告され、このうち肝臓血管腫 1 例は本剤投与との因果関係が否定されなかったものの、ラットで認められた血管腫はいずれも腸間膜リンパ節であり、臨床試験における症例とは発現部位が異なること、ラットで認められた血管腫は良性であり、用量依存性のない片性のみ所見であったこと等を踏まえると、ラットで認められた所見がヒトで発現するリスクは低いと考えることを説明した。

機構は、サル 39 週間経口投与毒性試験（以下、サル 39 週毒性試験）の 8 例中 3 例においてリンパ腫が認められ、臨床試験においても本剤を投与された RA 患者でリンパ腫が認められている（「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）ことから、本所見のヒトへの外挿性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。

サル 39 週毒性試験において認められた 3 例のリンパ腫のうち 2 例は B 細胞リンパ腫であり LCV 陽性であった一方で、RA の臨床試験において本剤を投与してリンパ腫が認められた 7 例のうち 6 例は EBV 陰性又は擬陽性であったことから、サルとヒトでは認められたリンパ腫の発生メカニズムが異なると思われる。また、サルで認められたリンパ腫の残りの 1 例は T 細胞リンパ腫と診断され、上述の 2 例とは異なる種類のリンパ腫と考えられた。移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）等の免疫抑制状態にある患者では T 細胞リンパ腫が時に認められるものの（Swerdlow SH et al, *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2008: 343-349、羽賀博典他. WHO 血液腫瘍分類 539-548）、そのうち EBV 感染と関連しないリンパ腫の発生機序は明らかではない。しかしながら、サル 39 週毒性試験においては本薬投与により循環血中の T 細胞（CD4 陽性、CD8 陽性）の減少が認められた一方で、ヒトでは同程度以上の暴露量においても T 細胞サブセットの変化が認められなかったこと（「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）を踏まえると、本薬に対するサルの T 細胞の感受性はヒトより高いと考えられることから、ヒトで同様の T 細胞リンパ腫が発現するリスクはサルよりも低いと推測される。

なお、複数の免疫抑制剤を併用したサルの腎移植試験において LCV に起因したリンパ腫及び PTLD が認められており（McInnes EF et al. *Transplantation*. 73: 44-52, 2002、Schmidtke J et al. *Transplantation*. 73: 1431-1439, 2002）、サルのリンパ腫はウイルス感染時の免疫抑制薬の使用又はサル免疫不全ウイルス感染による過度の免疫抑制が発症原因と考えられている（Weaver JL. *Toxicol Pathol*. 40: 267-271, 2012）。本剤の腎移植患者を対象とした臨床試験においては、複数の免疫抑制剤が併用され、リンパ腫が 5 例（非ホジキンリンパ腫 4 例、ホジキンリンパ腫 1 例）に認められており、いずれの症例も EBV 陽性であったことから、過度の免疫抑制が EBV を再活性化することにより発現するリンパ腫については、ヒトへの外挿性が示唆される。

機構は、リンパ腫について、ヒト及びサルで認められ、ラット及びマウスでは認められない代謝物である M11（ピペリジン及びピロロピリミジン環の酸化体）及び M20（未変化体のグルクロン酸抱合体）に起因する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、M11 及び M20 の推定される化学構造を、既知の毒性学的構造活性相関のデータベースに基づく *in silico* 毒性予測システムである DEREK（Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge, Lhasa, Ltd）を用いて評価したところ、変異原性のリスクは示唆されなかったことから、当該代謝物がリンパ腫に関与する可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、毒性学的観点からは上記の回答を了承するが、臨床試験では本剤群における悪性腫瘍の発現率はプラセボ群に比べ高い傾向が認められていることから（「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）、本薬投与による悪性腫瘍の発現リスクについては、臨床試験成績を踏まえ慎重に検討すべきと考える。特に、リンパ腫については、現時点で RA 患者に発現したリンパ腫

と本薬との関係は明らかでないものの、その免疫抑制作用を踏まえると本薬によるリンパ腫の発現リスクは否定できないこと、腎移植患者では過度の免疫抑制に起因すると考えられるリンパ腫が認められていること、また、サルでは 39 週と比較的早期に、かつ用量依存的にリンパ腫が発現していることを踏まえると、本薬の高用量投与、長期投与、免疫抑制作用を有する薬剤との併用投与時等には特に留意が必要であり、十分な注意喚起を行う必要があると考える。

## (2) 催奇形性の所見について

機構は、ラット及びウサギの生殖発生毒性試験のいずれにおいても本薬の催奇形性が認められていることから、添付文書案において、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を禁忌とし、さらに、妊娠する可能性のある女性に投与する場合には投与中及び投与終了後一定期間は避妊を行うこと等を規定するよう求め、申請者は了承した。

## 4. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

#### <提出された資料の概略>

評価資料として、外国人を対象とした絶対的バイオアベイラビリティに関する試験（5.3.1.1.1：A3921077）、生物学的同等性試験（5.3.1.2.2：A3921075、5.3.1.2.4：A3921135）、食事の影響に関する試験（5.3.1.2.3：A3921076）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人を対象とした食事の影響に関する試験（5.3.1.2.1：A3921005）等の成績が提出された。血漿中本薬濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（LC/MS/MS）により測定された（定量下限：0.100～1.00 ng/mL）。なお、測定値及び薬物動態パラメータは特に記載のない限り、平均値又は平均値±標準偏差で示している。

### (1) 絶対的バイオアベイラビリティ（5.3.1.1.1: A3921077 試験<2010 年 7～8 月>）

外国人健康成人（12 例）を対象とした無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験において、本剤経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティが検討された。本剤 10 mg を単回経口投与、又は本薬 10 mg を静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであり、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（調整済み幾何平均の比 [90%信頼区間]）は、74.14 [70.32, 78.16] %であった。

表 4 外国人健康成人に本薬 10 mg を経口投与又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

|       | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>last</sub><br>(ng·hr/mL) | AUC <sub>inf</sub><br>(ng·hr/mL) | t <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | CL<br>(mL/min) | V <sub>ss</sub><br>(L) |
|-------|----|-----------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|------------------------|
| 経口投与  | 12 | 114.3 (19)                  | 297.6 (23)                        | 299.7 (23)                       | 0.584<br>(0.333-0.667)   | 3.558 (10)               | -              | -                      |
| 静脈内投与 | 12 | 182.7 (25)                  | 402.0 (19)                        | 404.2 (19)                       | 0.467<br>(0.333-0.483)   | 3.523 (9)                | 412.3 (19)     | 87.08 (16)             |

幾何平均 (%CV)、t<sub>max</sub> は中央値 (範囲)、t<sub>1/2</sub> は算術平均 (%CV)。C<sub>max</sub>：最高血漿中本薬濃度、AUC<sub>last</sub>：ゼロから最終検出可能時点までの血漿中本薬濃度-時間曲線下面積、AUC<sub>inf</sub>：ゼロから無限大時間までの血漿中本薬濃度-時間曲線下面積、t<sub>max</sub>：最高血漿中本薬濃度到達時間、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、CL：全身クリアランス、V<sub>ss</sub>：定常状態における分布容積。

## (2) 生物学的同等性試験

### 1) 生物学的同等性試験（5.3.1.2.2: A3921075 試験<2010 年 9 月>）

外国人健康成人（24 例）を対象とした無作為化非盲検 3 剤 3 期クロスオーバー試験において、後期第Ⅱ相試験用錠剤 10 mg（5 mg 錠 2 錠）、第Ⅲ相試験用錠剤 10 mg（5 mg 錠 2 錠）及び市販予定錠剤 10 mg（10 mg 錠 1 錠）の生物学的同等性が検討された。薬物動態パラメータの調整済み幾何平均の比 [90%信頼区間] は、後期第Ⅱ相試験用錠剤に対する市販予定錠剤では、C<sub>max</sub>：93.88 [85.31, 103.32] %、AUC<sub>last</sub>：98.98 [96.15, 101.89] %、AUC<sub>inf</sub>：98.97 [96.13, 101.88] %、第Ⅲ相試験用錠剤に対する市販予定錠剤で

は、 $C_{\max}$  : 105.20 [95.57, 115.80] %、 $AUC_{\text{last}}$  : 99.52 [96.68, 102.45] %、 $AUC_{\text{inf}}$  : 99.54 [96.69, 102.47] %、後期第Ⅱ相試験用錠剤に対する第Ⅲ相試験用錠剤では、 $C_{\max}$  : 89.24 [81.20, 98.08] %、 $AUC_{\text{last}}$  : 99.45 [96.65, 102.34] %、 $AUC_{\text{inf}}$  : 99.43 [96.62, 102.31] %であり、製剤間で同様であった。

## 2) 生物学的同等性試験 (5.3.1.2.4: A3921135 試験<2011 年 2~3 月>)

外国人健康成人 (24 例) を対象とした無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験において、後期第Ⅱ相試験用錠剤 (5 mg 錠 1 錠と 1 mg 錠 5 錠) の生物学的同等性が検討された。1 mg 錠 5 錠に対する 5 mg 錠 1 錠の薬物動態パラメータの調整済み幾何平均の比 [90%信頼区間] は、 $C_{\max}$  : 94.63 [81.52, 109.85] %、 $AUC_{\text{last}}$  : 99.43 [96.36, 102.59] %、 $AUC_t$  : 99.30 [96.19, 102.52] %、 $AUC_{\text{inf}}$  : 99.38 [96.28, 102.58] %であり、製剤間で同様であった。

### (3) 食事の影響

#### 1) 外国人における検討

##### ①外国人における食事の影響 (5.3.1.2.3 :A3921076 試験<2010 年 9 月>)

外国人健康成人 (16 例) を対象とした無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験において、本剤 10 mg 単回経口投与における食事 (高脂肪食) の影響が検討された。絶食下に対する摂食下の薬物動態パラメータの調整済み幾何平均の比 [90%信頼区間] は、 $C_{\max}$  : 68.18 [58.39, 79.61] %、 $AUC_{\text{last}}$  : 105.87 [102.44, 109.41] %、 $AUC_{\text{inf}}$  : 106.03 [102.62, 109.56] %であり、絶食下に比べ摂食下では  $AUC_{\text{inf}}$  は約 6%増加したのに対し、 $C_{\max}$  は約 32%低下し、 $t_{\max}$  (中央値<範囲>) は 0.50 (0.48-2.00) 時間から 2.0 (0.50-4.0) 時間に延長した。

##### ②外国人における食事の影響 (5.3.1.2.1: A3921005 試験<2003 年 1~4 月>) <参考資料>

外国人健康成人 (12 例) を対象とした無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験において、前期第Ⅱ相試験用錠剤 50 mg (20 mg 錠 2 錠及び 5 mg 錠 2 錠) 単回経口投与について、用時調製用の粉末製剤 (Oral powder for constitution : 以下、OPC) 50 mg との相対的バイオアベイラビリティ及び食事 (高脂肪食) の影響が検討された。OPC に対する錠剤の薬物動態パラメータの調整済み幾何平均の比 [90%信頼区間] は、 $C_{\max}$  : 76.41 [69.95, 83.47] %、 $AUC_{\text{inf}}$  : 96.32 [92.33, 100.47] %であった。前期第Ⅱ相試験用錠剤の絶食下に対する摂食下の薬物動態パラメータの調整済み幾何平均の比 [90%信頼区間] は、 $C_{\max}$  : 74.25 [67.97, 81.11] %、 $AUC_{\text{inf}}$  : 114.96 [110.20, 119.91] %であり、絶食下に比べ摂食下で  $AUC_{\text{inf}}$  は約 15%増加したのに対し、 $C_{\max}$  は約 26%低下し、 $t_{\max}$  (中央値<範囲>) は 1 (0.5-2) 時間から 2 (0.5-4) 時間に延長した。

### <審査の概略>

#### (1) 食事の影響について

機構は、本剤の薬物動態に対する食事の影響について、海外臨床試験では食事により  $C_{\max}$  が低下する傾向が示されていることから、日本人において食事の影響により、本剤の有効性及び安全性に臨床的に意義のある変化が生じる可能性がないか、説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

有効性について、非臨床薬理試験の薬物動態/薬力学モデリング (「3. (i) 薬理試験成績の概要」の項参照) において、本剤を 1 日 1 回投与又は 1 日 2 回投与したときの有効性は、 $C_{\max}$  又は  $C_{\min}$  よりも 1

日の総暴露量 ( $AUC_{0-24}$ ) 又は JAK1/3 に対する  $IC_{50}$  以上の血中濃度を維持する時間によってより適切に予測された。健康成人を対象に食事の影響を検討した海外試験 (A3921076) において、摂食及び絶食下投与の AUC に大きな差はなく、投与量を 5 mg に補正したときの JAK1/3 に対する  $IC_{50}$  以上の血中濃度を維持する時間は、摂食及び絶食下投与でそれぞれ約 3.5 時間及び 3 時間とほぼ同様であった。以上より、食事による  $C_{max}$  の低下は本剤の有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考える。

安全性について、国内外第Ⅱ相試験 4 試験 (A3921025、A3921035、A3921039 及び A3921040) を対象に、 $C_{max}$  と有害事象の発現率の関係についてのロジスティック回帰分析を実施したところ、本剤 5 mg 1 日 2 回投与時の  $C_{max,ss}$  の幾何平均値 (58.6 ng/mL) 周辺の回帰曲線の傾きは緩やかであり、摂食及び絶食下投与の  $C_{max}$  の約 30% 程度の差からは有害事象発現率に大きな差は生じないと考える。

以上より、本剤は食後及び空腹時のいずれの条件下においても投与可能であると考えられる。

機構は、以上の回答を了承し、本剤の投与時間について食前・食後等の特段の規定を設ける必要はないと判断した。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

評価資料として、日本人及び外国人健康成人を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.1.3 : A3921036)、外国人健康成人を対象とした単回経口投与試験 (5.3.3.1.1 : A3921002) 及びマスバランス試験 (5.3.3.1.2 : A3921010)、母集団薬物動態解析 (5.3.3.5.1 : PMAR-00178)、外国人を対象とした内因性要因の検討に関する試験 (5.3.3.3.1 : A3921004、5.3.3.3.2 : A3921006、5.3.3.3.3 : A3921015)、薬物相互作用の検討に関する試験 (5.3.3.2.2 : A3921013、5.3.3.4.1 : A3921014、5.3.3.4.2 : A3921020、5.3.3.4.3 : A3921054、5.3.3.4.4 : A3921056、5.3.3.4.5 : A3921059、5.3.3.4.6 : A3921071) 及び薬力学試験 (5.3.4.1.1 : A3921028、5.3.4.1.2 : A3921033、5.3.4.2.1 : A3921109) 等の成績が提出された。

### (1) 健康成人における検討

#### 1) 日本人及び外国人健康成人における薬物動態試験 (5.3.3.1.3: A3921036 試験<2007 年 5~7 月>)

日本人及び外国人健康成人 (日本人 12 例、白人 6 例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験において、本剤単回又は反復経口投与時の薬物動態が検討された。

日本人及び外国人健康成人に、本剤 1、5 又は 30 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。 $C_{max}$  及び AUC は用量依存的に増加し、日本人及び外国人の薬物動態に大きな差は認められなかった。投与量に対する投与後 24 時間までの未変化体の尿中排泄率 (平均値) は、日本人で 20.4~22.5%、外国人で 19.8~21.2% であり、尿中排泄された未変化体の総量の 90% 以上が投与後 12 時間までに排泄された。

表5 日本人及び外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

|     | 投与量   | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>last</sub><br>(ng·hr/mL) | AUC <sub>inf</sub><br>(ng·hr/mL) | t <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | CL <sub>R</sub><br>(mL/min) |
|-----|-------|----|-----------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 日本人 | 1 mg  | 6  | 7.32<br>(14)                | 21.4<br>(29)                      | 22.0<br>(28)                     | 0.75<br>(0.50-2.00)      | 1.96<br>(1.69-2.40)      | 162<br>(27)                 |
|     | 5 mg  | 6  | 41.3<br>(35)                | 110<br>(22)                       | 111<br>(22)                      | 0.50<br>(0.50-1.00)      | 2.49<br>(2.06-3.60)      | 134 <sup>a)</sup><br>(25)   |
|     | 30 mg | 6  | 315<br>(25)                 | 752<br>(26)                       | 754<br>(26)                      | 0.50<br>(0.50-1.00)      | 3.14<br>(2.56-3.79)      | 148<br>(27)                 |
| 外国人 | 1 mg  | 6  | 7.36<br>(22)                | 22.2<br>(11)                      | 22.8<br>(11)                     | 0.75<br>(0.50-1.00)      | 2.14<br>(1.80-2.34)      | 160 <sup>a)</sup><br>(11)   |
|     | 5 mg  | 6  | 34.9<br>(27)                | 118<br>(14)                       | 119<br>(14)                      | 0.50<br>(0.50-2.00)      | 2.85<br>(2.13-3.93)      | 136 <sup>a)</sup><br>(29)   |
|     | 30 mg | 6  | 265<br>(18)                 | 785<br>(16)                       | 788<br>(16)                      | 0.50<br>(0.50-1.00)      | 3.50<br>(2.89-3.81)      | 124<br>(24)                 |

幾何平均 (%CV)、t<sub>max</sub> は中央値 (範囲)、t<sub>1/2</sub> は平均 (範囲)。a) 5 例

日本人健康成人 (6 例) に、本剤 15 mg を単回投与し、2 日間の休薬後、本剤 15 mg を 1 日 2 回で 5 日間反復経口投与したとき、反復投与後 24 時間以内に定常状態に達し、単回及び反復投与 (投与後 5 日目) したときの薬物動態パラメータは、C<sub>max</sub> (幾何平均<%CV>) : 141 (34) 及び 136 (32) ng/mL、AUC<sub>0-12</sub> (幾何平均<%CV>) : 387 (32) 及び 445 (25) ng·hr/mL、t<sub>max</sub> (中央値<範囲>) : 0.75 (0.50-1.00) 及び 0.75 (0.50-1.00)、t<sub>1/2</sub> (平均<範囲>) : 3.14 (2.36-4.06) 及び 3.28 (2.58-3.97) であり、単回投与時の AUC<sub>0-12</sub> に対する投与後 5 日目の AUC<sub>0-12</sub> の比は 1.15 であった。

## 2) 外国人健康成人における単回経口投与試験 (5.3.3.1.1: A3921002 試験<2002 年 4~8 月>)

外国人健康成人 (各群 5~9 例) を対象としたプラセボ対照二重盲検用量漸増試験において、本薬 (OPC) 経口投与時の薬物動態が検討された。本薬 0.1、0.3、1、3、10、30、60 又は 100 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、C<sub>max</sub> 及び AUC は用量依存的に増加した。

表6 外国人健康成人に本薬を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

| 投与量    | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>last</sub><br>(ng·hr/mL) | AUC <sub>inf</sub><br>(ng·hr/mL) | t <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|--------|----|-----------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 0.1 mg | 5  | 1.27±0.08                   | 0.16±0.01                         | -                                | 0.5 (0.5-0.5)            | -                        |
| 0.3 mg | 8  | 2.65±0.62                   | 3.91±2.07                         | -                                | 0.5 (0.5-1)              | -                        |
| 1 mg   | 8  | 10.5±2.28                   | 19.2±6.54                         | -                                | 0.5 (0.5-1)              | -                        |
| 3 mg   | 8  | 21.8±3.04                   | 69.5±13.4                         | 75.5±14                          | 0.5 (0.5-1)              | 2.31±0.348               |
| 10 mg  | 8  | 88±10.2                     | 283±80.3                          | 289±81.5                         | 0.5 (0.25-1)             | 2.61±0.633               |
| 30 mg  | 9  | 240±44.5                    | 933±176                           | 938±175                          | 0.5 (0.25-2)             | 2.72±0.576               |
| 60 mg  | 8  | 408±97.7                    | 1710±435                          | 1720±438                         | 1 (0.5-1)                | 2.68±0.555               |
| 100 mg | 7  | 638±118                     | 2980±709                          | 2990±716                         | 0.5 (0.5-2)              | 3.07±0.571               |

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 (範囲)。

## 3) ヒトにおけるマスバランス及び代謝プロファイル (5.3.3.1.2: A3921010 試験<2004 年 3~4 月>)

外国人健康成人 (6 例) を対象とした非盲検試験において、マスバランス及び代謝プロファイルが検討された。本薬 (OPC) <sup>14</sup>C 標識体 50 mg を単回経口投与したとき、本薬の薬物動態パラメータは、C<sub>max</sub> : 397±62 ng/mL、AUC<sub>inf</sub> : 1680±380 ng·hr/mL、見かけの消失半減期 (t<sub>1/2</sub>) : 3.15±0.56 時間であり、総放射能の薬物動態パラメータは、C<sub>max</sub> : 611±69 ng eq./mL、AUC<sub>inf</sub> : 3440±798 ng eq.·hr/mL、t<sub>1/2</sub> : 3.18±0.48 時間であった。

投与量当たりの平均総放射能回収率 (投与量に対する%) は投与後 192 時間において 93.9±3.6% であり、尿中から 80.1±3.6%、糞便中から 13.8±1.9% が回収され、投与された放射能の約 30% が尿中に未変化体として排泄された。

本薬の主要代謝経路として、ピロロピリミジン環（M8 及び M9）の酸化、ピペリジン環（M18）の酸化、ピペリジン環側鎖（M2 及び M4）の酸化並びにグルクロン酸抱合（M20）が検出され、N-脱メチル化から M1 への代謝経路も検出された。

## (2) 母集団薬物動態解析 (5.3.3.5.1: PMAR-00178)

日本人及び外国人 RA 患者を対象とした第Ⅱ相試験（A3921019、A3921025、A3921035、A3921039 及び A3921040）から得られた 1070 例、6039 測定点を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM Version 7.1.2) が実施された。臨床試験における用法・用量は、1～30 mg 1 日 2 回投与又は 20 mg 1 日 1 回投与であった。薬物動態の基本モデルは、見かけの経口クリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V/F）及び 0 次吸収時間（D1）で表した線形 1 コンパートメントモデルが用いられた。

モデルに組み入れ評価した共変量<sup>18</sup>は、CL/F に関してはベースラインの年齢、体重、性別、人種、クレアチニンクリアランス（CL<sub>cr</sub>）及び試験（A3921025）、V/F に関しては体重及び年齢であった。「基準とした患者」（白人、男性、体重 70 kg、55 歳、CL<sub>cr</sub> ≥80 mL/min、A3921025 試験以外）における母集団薬物動態パラメータ [90%信頼区間] は、CL/F が 18.4 [16.1, 22.7] L/h、V/F が 96.0 [92.8, 99.6] L、D1 が 0.352 [0.267, 0.410] 時間であった。CL/F 及び V/F の個体間変動 (%CV) はそれぞれ 26.6 及び 26.0% であり、F の時期間変動は 23.0%であった。投与前（トラフ）濃度及び投与前以外の濃度の残差変動はそれぞれ 64.1 及び 34.4%であった。

CL/F については、体重、年齢、性別及び人種に関する共変量により 28%以上の差は生じないと考えられ、「基準とした患者」の母集団薬物動態パラメータと比較して、CL<sub>cr</sub> が 40 mL/min の患者では CL/F が 23%低下し、体重が 40 kg 及び 140 kg の患者では V/F がそれぞれ約 39%低下及び 84%増加し、80 歳の患者では V/F が 11%低下すると推定された。体重 40 kg 又は 140 kg の 55 歳の患者では、70 kg の患者と比較して C<sub>max</sub> がそれぞれ 50%増加又は 25%低下し、80 歳で体重 40 kg の患者では、55 歳、70 kg の患者と比較して C<sub>max</sub> 及び C<sub>min</sub> がそれぞれ 67%増加及び 71%低下すると推定された。

## (3) 内因性要因の検討

### 1) 血液透析患者における薬物動態 (5.3.3.3.1: A3921004 試験<2003 年 2～6 月>)

週 3 回の血液透析を 6 週間以上受けている外国人血液透析患者（各期 11～12 例）を対象とした非盲検試験において、本薬の薬物動態が検討された。血液透析終了後 1～2 時間において本薬 10 mg を単回経口投与したとき（第 1 期）の薬物動態パラメータは、C<sub>max</sub>: 106±23.9 ng/mL、AUC<sub>inf</sub>: 396±158 ng・hr/mL、t<sub>max</sub>（中央値<範囲>）: 0.5（0.5-0.5）時間、t<sub>1/2</sub>: 3.46±1.18 時間、CL<sub>po</sub>: 501±243 mL/min であった。

第 1 期の最初の 2 例の薬物動態データ（血漿及び透析液）を解析したところ、透析の程度を評価できないほど顕著な腎外クリアランスが認められたことから、血液透析の約 4 時間前に本薬 10 mg を単回経口投与したとき（第 2 期）の本薬の透析クリアランスが検討された。本薬の透析クリアランスは 318±132 mL/min（透析血流速度: 423±113 mL/min）であり、同一被験者内のばらつきは小さいものの、被験者間では大きなばらつきが認められた（範囲: 174～527 mL/min）。

### 2) 腎機能障害被験者における薬物動態 (5.3.3.3.2: A3921006 試験<2003 年 10 月～2004 年 3 月>)

外国人腎機能障害被験者（各群 6 例）を対象とした非盲検並行群間比較試験において、本剤の薬物動態が検討された。本剤 10 mg を単回経口投与したときの腎機能障害の重症度別（Cockcroft-Gault 式より

<sup>18</sup> 本解析モデル構築における共変量選択においては、共変量の効果の検定よりも推定を重視したことから、事前の知識に基づき検討された共変量の候補に対し、互いに相関の高い共変量や多重共線性の発生を回避しつつ、フルモデルの構築を行う計画とされた。

推定した CL<sub>cr</sub> により正常、軽度、中等度、重度に分類) の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。C<sub>max</sub> は腎機能障害の重症度にかかわらず同程度であったが、腎機能障害の重症度に伴い AUC<sub>inf</sub> は増加し、腎クリアランス (CL<sub>R</sub>) は低下し、消失半減期は延長した。中等度及び重度群では、正常群と比較して AUC<sub>inf</sub> が統計的に有意に大きかった。自然対数変換した AUC<sub>inf</sub> と CL<sub>cr</sub> の相関係数は 0.67 であった。

表 7 腎機能障害被験者に本剤 10 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

|                                  | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>inf</sub><br>(ng·hr/mL) | t <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | CL <sub>R</sub><br>(mL/min) |
|----------------------------------|----|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 正常 (80 < CL <sub>cr</sub> )      | 6  | 94.2±25.3                   | 268±71.5                         | 0.75 (0.50-1.50)         | 2.37±0.363               | 113±16.2                    |
| 軽度 (50 < CL <sub>cr</sub> ≤ 80)  | 6  | 87.3±23.2                   | 370±109                          | 1.00 (0.50-1.50)         | 2.83±0.857               | 84.7±28.7                   |
| 中等度 (30 ≤ CL <sub>cr</sub> ≤ 50) | 6  | 104±47.5                    | 396±154                          | 0.75 (0.50-2.00)         | 2.88±0.653               | 27.4±15.9                   |
| 重度 (CL <sub>cr</sub> < 30)       | 6  | 111±28.6                    | 615±214                          | 0.75 (0.50-1.50)         | 3.77±0.480               | 19.9±7.52                   |

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 (範囲)。

以上の結果より、申請者は、重度の腎機能障害患者では、本剤の暴露量が増加する可能性があることから、5 mg 1 日 2 回を超えた用量の投与は避けるべきであることを説明している。また、申請者は、血液透析患者の AUC (396±158 ng·hr/mL、A3921004) に対して、重度の腎機能障害患者における AUC (615±214 ng·hr/mL、A3921006) が高く、全身クリアランスに対する腎クリアランスの影響 (約 30%) よりも増加が大きいことについて、要因は不明であるものの、酵素やトランスポーターに及ぼす尿毒症の影響が血液透析によって一部補正された可能性 (Dreisbach AW. *Clin Pharmacol Ther*, 86: 553-556, 2009) が考えられる旨、併せて説明している。

### 3) 肝機能障害被験者における薬物動態 (5.3.3.3.3: A3921015 試験<2009 年 11 月～2010 年 1 月>)

外国人肝機能障害被験者 (各群 6 例) を対象とした非盲検試験において、本剤の薬物動態が検討された。軽度 (Child-Pugh スコアが 5～6) 又は中等度 (Child-Pugh スコアが 7～9) の肝機能障害被験者及び健康成人 (肝機能正常群) に本剤 10 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。中等度の肝機能障害群では正常群と比較して C<sub>max</sub> で 49%、AUC<sub>inf</sub> で 65% 高くなり、t<sub>1/2</sub> も延長した。

表 8 肝機能障害被験者に本剤 10 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

|     | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>inf</sub><br>(ng·hr/mL) | t <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|-----|----|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 正常  | 6  | 60.5 (23)                   | 355 (23)                         | 3.0 (1.0-6.0)            | 4.09 (23)                |
| 軽度  | 6  | 60.1 (27)                   | 366 (15)                         | 2.5 (0.5-4.0)            | 4.37 (9)                 |
| 中等度 | 6  | 89.9 (33)                   | 584 (45)                         | 0.8 (0.5-2.0)            | 5.41 (20)                |

幾何平均 (%CV)、t<sub>max</sub> は中央値 (範囲)、t<sub>1/2</sub> は算術平均 (%CV)。

以上の結果より、申請者は、中等度の肝機能障害を有する患者では本剤の暴露量が増加する可能性があることから、本剤 5 mg 1 日 2 回を超えた用量の投与は避けるべきであり、また、重度の肝機能障害を有する患者では、本薬の全身クリアランスに対する肝代謝の寄与は約 70% と大きいいため本剤の治験対象から除外しており、本剤の投与は推奨されない旨を説明している。

## (4) 薬物相互作用の検討

### 1) MTX (5.3.3.2.2: A3921013 試験<2005 年 4 月～2006 年 6 月>)

MTX (15～25 mg/週) を固定用量で 28 日間以上継続投与している外国人 RA 患者 (12 例) を対象に、第 1 日に MTX を各被験者の固定用量で単回投与し、第 3～6 日に本剤 30 mg を 1 日 2 回経口投与、第 7 日に本剤 30 mg 及び MTX を単回経口投与したときの本剤及び MTX の薬物動態が検討された。本剤又

は MTX 単剤投与に対する本剤併用時の本薬の薬物動態パラメータの幾何平均の比 [90%信頼区間] は、本剤については  $C_{\max}$  : 102.71 [93.79, 112.47] % 及び  $AUC_{0-12}$  : 103.06 [99.00, 107.29] %, MTX については  $C_{\max}$  : 87.25 [76.03, 100.12] % 及び  $AUC_{0-24}$  : 89.53 [77.38, 103.57] % であり、本剤の併用により MTX の AUC は 10%、 $C_{\max}$  は 13% 低下した。

#### 2) フルコナゾール (5.3.3.4.1: A3921014 試験<2005 年 11~12 月>)

外国人健康成人 (12 例) を対象に、本剤 30 mg を単回経口投与 (単剤投与)、3 日間の休薬後、CYP3A4 及び CYP2C19 を阻害するフルコナゾールを初回 400 mg、以降 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、フルコナゾール投与後 5 日目に本剤 30 mg を単回経口投与 (併用投与) したときの本剤の薬物動態が検討された。本剤単剤投与に対するフルコナゾール併用時の薬物動態パラメータの調整済み幾何平均の比 [90%信頼区間] は、 $C_{\max}$  : 126.74 [111.82, 143.66] %,  $AUC_{\text{inf}}$  : 179.26 [163.81, 196.16] % であった。 $t_{1/2}$  は  $2.97 \pm 0.59$  時間から  $4.00 \pm 0.70$  時間に延長し、 $CL_R$  は  $7.57 \pm 2.97$  L/hr から  $5.24 \pm 2.69$  L/hr に低下した。

#### 3) タクロリムス及びシクロスポリン (5.3.3.4.2: A3921020 試験<2009 年 6~8 月>)

外国人健康成人 (各コホート 12 例) を対象に、本剤 10 mg を単回経口投与 (単剤投与) し、その翌日より、CYP3A4 を阻害する免疫抑制剤として、コホート A ではタクロリムス 5 mg を 1 日 2 回 8 日間反復経口投与、コホート B ではシクロスポリン 200 mg を 1 日 2 回 6 日間反復経口投与し、いずれのコホートも投与最終日に本剤 10 mg を単回経口投与 (併用投与) したときの本剤の薬物動態が検討された。本剤単剤投与に対するタクロリムス併用時の薬物動態パラメータの調整済み幾何平均の比 [90%信頼区間] は、 $C_{\max}$  : 90.76 [83.17, 99.03] %,  $AUC_{\text{inf}}$  : 121.12 [113.24, 129.55] % であり、 $t_{1/2}$  は単剤投与及び併用投与でそれぞれ  $3.39 \pm 0.29$  時間及び  $3.77 \pm 0.49$  時間であった。シクロスポリン併用時では  $C_{\max}$  : 83.19 [71.37, 96.96] %,  $AUC_{\text{inf}}$  : 173.13 [161.79, 185.26] % であり、 $t_{1/2}$  は併用により  $3.21 \pm 0.32$  時間から  $3.91 \pm 0.32$  時間に延長した。

#### 4) ケトコナゾール (5.3.3.4.3: A3921054 試験<2010 年 9 月>)

外国人健康成人 (12 例) を対象に、本剤 10 mg を単回経口投与 (単剤投与) し、その翌日より、CYP3A4 を阻害するケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与し、投与最終日に本剤 10 mg を単回経口投与 (併用投与) したときの本剤の薬物動態が検討された。本剤単剤投与に対するケトコナゾール併用時の薬物動態パラメータの調整済み幾何平均の比 [90%信頼区間] は、 $C_{\max}$  : 116.24 [104.59, 129.18] %,  $AUC_{\text{inf}}$  : 203.23 [190.96, 216.30] % であり、 $t_{1/2}$  は併用により  $2.85 \pm 0.37$  時間から  $3.91 \pm 0.53$  時間に延長した。

#### 5) リファンピシン (5.3.3.4.4: A3921056 試験<2010 年 8~10 月>)

外国人健康成人 (12 例) を対象に、本剤 30 mg を単回経口投与 (単剤投与) し、その翌日より、CYP3A4 を誘導するリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、リファンピシン投与後 8 日目に本剤 30 mg を単回経口投与 (併用投与) したときの本剤の薬物動態が検討された。本剤単剤投与に対するリファンピシン併用時の薬物動態パラメータの調整済み幾何平均の比 [90%信頼区間] は、 $C_{\max}$  : 26.32 [22.63, 30.61] %,  $AUC_{\text{inf}}$  : 16.10 [14.24, 18.20] % であり、 $t_{1/2}$  は併用により  $4.19 \pm 0.68$  時間から  $2.86 \pm 1.58$  時間に短縮した。

#### 6) ミダゾラム (5.3.3.4.5: A3921059 試験<2009 年 6~7 月>)

外国人健康成人 (24 例) を対象に、2 期クロスオーバー試験において、CYP3A4 の基質となるミダゾラムの薬物動態に及ぼす本剤併用投与の影響が検討された。投与順序 1 では、ミダゾラム 2 mg が単回経口投与された (単独投与、第 1 期)。第 1 期の翌日より、本剤 30 mg が 1 日 2 回 7 日間反復経口投与され、本剤投与最終日にミダゾラム 2 mg が単回経口投与された (併用投与、第 2 期)。投与順序 2 では、本剤 30 mg が 1 日 2 回 7 日間反復経口投与され、本剤投与最終日にミダゾラム 2 mg が単回経口投与された (併用投与、第 1 期)。7 日間以上の休薬期間においてミダゾラム 2 mg が単回経口投与された (単独投与、第 2 期)。ミダゾラム単独投与に対する本剤併用時のミダゾラムの薬物動態パラメータの調整済み幾何平均の比 [90%信頼区間] は、 $C_{\max}$ : 102.22 [95.98, 108.87] %、 $AUC_{\text{inf}}$ : 103.97 [95.57, 113.12] % であり、 $t_{1/2}$  は単独投与及び併用投与でそれぞれ  $4.29 \pm 1.70$  時間及び  $4.21 \pm 1.42$  時間であった。

#### 7) 経口避妊薬 (5.3.3.4.6: A3921071 試験<2010 年 6~7 月>)

外国人健康成人女性 (20 例) を対象に、2 期クロスオーバー試験において、CYP3A4 の基質となる経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 30 µg 及びレボノルゲストレル 150 µg の配合剤) の薬物動態に及ぼす本剤併用投与の影響が検討された。投与順序 1 では、経口避妊薬 1 錠が単回経口投与された (単独投与、第 1 期)。第 1 期の翌日より、本剤 30 mg が 1 日 2 回 11 日間反復経口投与され、本剤投与 10 日目に経口避妊薬 1 錠が単回経口投与された (併用投与、第 2 期)。投与順序 2 では、本剤 30 mg が 1 日 2 回 11 日間反復経口投与され、本剤投与 10 日目に経口避妊薬 1 錠が単回経口投与された (併用投与、第 1 期)。10 日間以上の休薬期間において経口避妊薬 1 錠が単回経口投与された (単独投与、第 2 期)。経口避妊薬単独投与に対する本剤併用時の薬物動態パラメータの調整済み幾何平均の比 [90%信頼区間] は、エチニルエストラジオールについては  $C_{\max}$ : 89.62 [81.98, 97.97] %、 $AUC_{\text{inf}}$ : 106.55 [98.91, 114.78] %、 $t_{1/2}$  は単独投与及び併用投与でそれぞれ  $13.3 \pm 2.24$  時間及び  $13.8 \pm 2.30$  時間であり、レボノルゲストレルについては  $C_{\max}$ : 112.19 [105.30, 119.53] %、 $AUC_{\text{inf}}$ : 100.87 [94.73, 107.42] %、 $t_{1/2}$  は単独投与及び併用投与でそれぞれ  $25.4 \pm 4.12$  時間及び  $25.9 \pm 3.85$  時間であった。

以上の薬物相互作用試験成績より、申請者は、ケトコナゾール等の CYP3A4 に対する阻害作用が強い薬剤、及びフルコナゾール等の CYP3A4 に対する阻害作用が中等度かつ CYP2C19 に対する阻害作用が強い薬剤と併用する場合は、本剤の投与量を 5 mg 1 日 2 回投与までに制限することが推奨されること、また、リファンピシン等の CYP3A4 を誘導する薬剤との併用により本剤の臨床効果が消失又は減弱する可能性があることを注意喚起する必要があると考える旨を説明している。

### (5) 薬力学試験

#### <健康成人における検討>

##### 1) QTc 間隔への影響 (5.3.4.1.1: A3921028 試験<2007 年 10 月~2008 年 2 月>)

外国人健康成人 (60 例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検<sup>19)</sup> 3 剤 3 期クロスオーバー試験において、本剤投与による QTc 間隔への影響が検討された。本剤 100 mg、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを単回経口投与したとき、プラセボ群に対する本剤群の QTcF 間隔の調整済み平均値の差 [両側 90%信頼区間] は最大で 2.15 [0.29, 4.00] ms (投与後 16 時間) であり、投与後のすべての測定時点で両側 90%信頼区間の上限値が 10 ms 未満であり、調整済み平均値の差の推定値は 5 ms 未満であったことから、本剤投与により QTc 間隔の延長は認められなかった。一方、モキシフロキサシン群では、

<sup>19)</sup> モキシフロキサシンの投与については非盲検で実施された。

プラセボ群に対する QTcF 間隔の調整済み平均値の差[両側 90%信頼区間]は最大で 12.51[10.66, 14.36] ms (投与後 4 時間)であった。なお、本剤の薬物動態パラメータは、 $C_{\max}$ : 594±199 ng/mL、 $AUC_{\text{inf}}$ : 2793±778 ng·hr/mL であった。

## 2) 糸球体ろ過速度への影響 (5.3.4.1.2: A3921033 試験<2006 年 10 月～2007 年 1 月>)

外国人健康成人 (本剤群 23 例、プラセボ群 11 例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験において、本剤の腎機能への影響が検討された。本剤 15 mg を 1 日 2 回 14 日間反復経口投与したとき、主な腎機能検査値の投与後 1 日目に対する比は表 9 のとおりであり、腎機能検査値への影響は認められなかった。なお、投与後 14 日目における本剤の薬物動態パラメータ (22/23 例) は、 $C_{\max}$ : 108.79±35.98 ng/mL、 $AUC_{0-12}$ : 393.8±92.3 ng·hr/mL であり、他の臨床試験と比較して低い血漿中濃度を示した。

表 9 外国人健康成人に本剤 10 mg を反復経口投与したときの腎機能検査値を投与 1 日目と比較したときの比

| 腎機能検査値              | 投与 8 日目/投与 1 日目            |                            | 投与 15 日目/投与 1 日目           |                            |
|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                     | 本剤 15 mg 群<br>(23 例)       | プラセボ群<br>(11 例)            | 本剤 15 mg 群<br>(23 例)       | プラセボ群<br>(11 例)            |
| イオヘキソール血清<br>クリアランス | 1.0187<br>[0.9644, 1.0761] | 0.9489<br>[0.8809, 1.0222] | 0.9953<br>[0.9422, 1.0514] | 0.9114<br>[0.8460, 0.9818] |
| クレアチニンクリア<br>ランス    | 0.9389<br>[0.8841, 0.9970] | 0.9852<br>[0.9324, 1.0409] | 0.9477<br>[0.8925, 1.0064] | 0.9046<br>[0.8561, 0.9557] |
| PAH クリアランス          | -                          | -                          | 0.9251<br>[0.8192, 1.0446] | 0.9462<br>[0.7791, 1.1491] |
| 血清クレアチニン            | 1.0225<br>[1.0012, 1.0444] | 1.0195<br>[0.9907, 1.0492] | 0.9996<br>[0.9787, 1.0209] | 1.0171<br>[0.9883, 1.0467] |
| eGFR <sup>a</sup>   | 0.9779<br>[0.9575, 0.9988] | 0.9809<br>[0.9531, 1.0094] | 1.0004<br>[0.9795, 1.0218] | 0.9832<br>[0.9554, 1.0118] |

調整済み幾何平均の比 [90%信頼区間]。a) Cockcroft-Gault 式より推定

## <RA 患者における検討>

### 3) 本剤のリンパ球 (T 細胞、B 細胞及び NK 細胞の数) に対する影響 (5.3.5.3.8: PMAR-00187)

外国人 RA 患者を対象とした第 II 相試験 (A3921019、A3921025、A3921035) において、CD3 陽性 (汎 T 細胞)、CD4 陽性 (ヘルパー T 細胞)、CD8 陽性 (細胞傷害性 T 細胞)、CD19 陽性 (B 細胞) 及び CD16/CD56 陽性 (NK 細胞) の細胞数に対する本剤の影響が検討された。CD3 陽性細胞数、CD4 陽性細胞数及び CD8 陽性細胞数の変化及び用量反応関係に一貫した傾向は認められなかったが、NK 細胞数 (CD16/CD56 陽性) は用量依存的に減少し、B 細胞数 (CD19 陽性) は用量依存的に増加した。

## <審査の概略>

### (1) 薬物動態の人種差について

申請者は、本薬の薬物動態の人種差の影響について以下のように説明している。

本薬の薬物動態について、吸収は良好であり、全身暴露量は用量に比例して増加すること、血漿蛋白結合率は中程度であること、肝及び腎の複数の消失経路が関与していること等から、民族的要因の影響は受けにくい特性を有すると考えられる。また、日本人及び外国人健康成人の薬物動態試験 (A3921036) において、本剤単回経口投与時の日本人及び外国人健康成人の薬物動態プロファイルは類似していたこと、国内外で実施した第 II 相試験 5 試験における母集団薬物動態解析 (PMAR-00178) より、本剤反復経口投与時の日本人及び外国人 RA 患者の定常状態における薬物動態パラメータを推定したところ、本剤 5 mg 及び 10 mg 投与時の  $C_{\max,ss}$  (幾何平均) は、日本人 RA 患者で 60.4～64.2 ng/mL 及び 120～123 ng/mL、外国人 RA 患者で 54.1～61.9 ng/mL 及び 107～125 ng/mL、 $C_{\min,ss}$  (幾何平均) は日本人 RA 患者で 3.69～4.39 ng/mL 及び 9.07～9.67 ng/mL、外国人 RA 患者で 3.38～4.81 ng/mL 及び 7.94～8.97 ng/mL、 $AUC_{\tau}$

(幾何平均) は日本人 RA 患者で 262 ng·h/mL 及び 529～546 ng·h/mL、外国人 RA 患者で 226～274 ng·h/mL 及び 470～541 ng·h/mL であり、反復投与時においても日本人及び外国人 RA 患者における薬物動態パラメータはほぼ同様であると推定されたことから、本剤の薬物動態は日本人と外国人で類似していると考ええる。

機構は、以上の説明を了承し、本申請データパッケージは ICH E5 ガイドライン等に基づき海外試験成績も活用するものであるが、海外臨床試験成績を外挿する上で、薬物動態の点で特段考慮すべき問題は認められていないと考える。

## (2) 薬物相互作用について

機構は、本剤と CYP3A4 の阻害剤又は誘導剤との間で薬物相互作用が起こる可能性があり、CYP3A4 の阻害又は誘導作用が強い薬剤との併用時には、本剤の安全性及び有効性に影響が生じる可能性が示唆されていることから、本剤と臨床的に意義のある薬物相互作用を起こし得る薬剤、またこれらの薬剤との併用時に投与可能な本剤の用量については、臨床現場に十分に情報提供する必要があると考える（CYP3A4 の阻害作用が強い薬剤との併用時の本剤の投与量については、「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）。

さらに機構は、RA 治療において使用される可能性の高い薬剤との薬物相互作用により本剤の安全性及び有効性に影響が生じる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内外で実施した第Ⅲ相試験で使用頻度が高かった（前治療薬としての使用を含めて 10%以上の被験者で使用されていた）MTX 以外の RA 治療薬は、レフルノミド、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、セレコキシブ及びジクロフェナクであったことから、これらの薬剤併用時の安全性及び有効性について検討を行った。

安全性について、国内外で実施した第Ⅲ相試験 5 試験（A3921032、A3921044、A3921045、A3921046 及び A3921064、投与開始から投与 3 ヶ月まで）における併用薬別の有害事象発現率は、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 45.1～54.1%及び 46.4～57.7%、重度の有害事象発現率は 3.1～5.8%及び 2.0～4.8%、重篤な有害事象発現率は 3.2～4.3%及び 2.0～4.6%であり、いずれの薬剤の併用時においても第Ⅲ相試験全体の有害事象発現率（51.3%及び 53.8%）、重度の有害事象発現率（4.0%及び 3.2%）及び重篤な有害事象発現率（3.0%及び 2.9%）と大きな差異は認められず、各薬剤併用時に特に高い発現率となる事象も認められなかった。

有効性について、国内外で実施した第Ⅱ相試験 4 試験（A3921025、A3921035、A3921039 及び A3921040）及び第Ⅲ相試験 5 試験（A3921032、A3921044、A3921045、A3921046 及び A3921064）における投与後 3 ヶ月時の併用薬別の ACR20%改善率は、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 47.5～58.9%及び 58.8～70.2%であり、いずれの薬剤の併用時においても本剤 5 mg 及び 10 mg 単剤投与時（それぞれ 61.4%及び 69.1%）と大きな差異は認められなかった。

以上より、これらの併用薬と本剤との間で安全性及び有効性に影響を及ぼすような薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以上の薬剤と本剤との併用による特段の問題は示唆されていないと考えるが、臨床試験で検討された併用薬は限られていることから、他剤併用時の本剤の安全性及び有効性については、製造販売後調査の中で引き続き検討する必要があると考える。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本剤の安全性、薬物動態等を検討した試験成績として、日本人と外国人の健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（A3921036<5.3.3.1.3>）の成績が提出された。日本人 RA 患者を対象とした臨床試験成績として、MTX 併用下で用量反応性を検討した第Ⅱ相試験（A3921039<5.3.5.1.7>）、ブリッジング試験であり、本剤単剤投与時の有効性及び安全性を検討した第Ⅱ相試験（A3921040<5.3.5.1.9>）、RA 患者（日本人を含む）を対象に MTX 併用下で本剤の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（A3921044<5.3.5.1.2>）及び日本人 RA 患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験（A3921041<5.3.5.2.1>）の成績が提出された。また、外国人 RA 患者を対象とした臨床試験成績として、国際共同第Ⅲ相試験の用量設定根拠等とされた第Ⅱ相試験（A3921025<5.3.5.1.6>）、ブリッジング対象試験である第Ⅱ相試験（A3921035<5.3.5.1.8>）等、本剤単剤投与、DMARD 併用下又は MTX 併用下で実施された第Ⅲ相試験（A3921045<5.3.5.1.5>、A3921046<5.3.5.1.3>、A3921064<5.3.5.1.4>、A3921032<5.3.5.1.1>）、本剤とアトルバスタチン併用時の脂質への影響を検討した第Ⅱ相試験（A3921109<5.3.4.2.1>）等の成績が提出された（薬物動態については、「(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

### (1) 健康成人を対象とした試験

#### 1) 日本人及び外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.1.3: A3921036 試験<2007 年 5～7 月>）

日本人及び外国人健康成人（目標症例数 24 例<日本人 16 例、外国人 8 例>）を対象に、本剤単回又は反復経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するため、プラセボ対照無作為化用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、コホート A では本剤（投与 1 日目、4 日目及び 7 日目にそれぞれ 1、5 及び 30 mg）又は対応するプラセボを単回経口投与し、コホート B では本剤 15 mg 又はプラセボを単回経口投与後、1 日 2 回、5 日間（朝及び夕、投与 5 日目は朝のみ）反復経口投与することと設定された。

総投与症例 25 例（コホート A：日本人 8 例、外国人 9 例、コホート B：日本人 8 例）全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は、コホート A の本剤 1 mg 投与期 1 例（組入れ基準不適合）、コホート B のプラセボ投与期（治験薬と関連がある有害事象）1 例に認められた。

有害事象は、コホート A においては、日本人で本剤 5 mg 投与期 1/6 例（便秘/筋骨格痛/四肢痛/皮膚乾燥）、本剤 30 mg 投与期 1/6 例（便秘/四肢痛）、プラセボ投与期 1/2 例（咽喉頭疼痛）に、外国人で本剤 1 mg 投与期 1/7 例（腹部膨満/疲労/倦怠感/頭痛）、本剤 5 mg 投与期 2/6 例（腹部膨満/無力症/疲労/倦怠感/頭痛、紅斑各 1 例）、本剤 30 mg 投与期 1/6 例（腹部膨満/疲労/頭痛）、プラセボ投与期 1/2 例（アフタ性口内炎/筋骨格痛/頭痛/傾眠/咳嗽）に認められ、コホート B においては、本剤投与期 6/6 例（空腹、空腹/筋骨格痛、皮膚刺激、便秘、霧視/浮動性めまい/頭痛、挫傷各 1 例）、プラセボ投与期 2/2 例（便秘/皮膚刺激、下痢/歯周炎）に認められた。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、コホート B のプラセボ群 1 例（歯周炎）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、コホート A においては、日本人で本剤 5 mg 投与期 1/6 例、本剤 30 mg 投与期 1/6 例、プラセボ投与期 1/2 例に、外国人で本剤 1 mg 投与期 1/7 例、本剤 5 mg 投与期 1/6 例、本剤 30 mg 投与期 1/6 例、プラセボ投与期 1/2 例に認められ、コホート B においては、本剤投与期 4/6 例、プラセボ投与期 2/2 例に認められた。

## (2) 日本人患者を対象とした試験

### 1) MTX 効果不十分な日本人 RA 患者を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.7: A3921039 試験<2008 年 1~9 月>)

MTX で効果不十分な日本人 RA 患者<sup>20</sup> (目標症例数 125 例<各群 25 例>) を対象に、MTX 併用下での本剤の用量反応関係を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、MTX 併用下で、本剤 1、3、5、10 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与することと設定され、投与期間は 12 週間と設定された。なお、MTX については、6 mg/週以上の用量で葉酸とともに継続投与することと設定された。

無作為化された 140 例のうち、総投与症例 136 例 (本剤 1 mg 群 28 例、本剤 3 mg 群 27 例、本剤 5 mg 群 27 例、本剤 10 mg 群 26 例、プラセボ群 28 例) 全例が FAS (Full Analysis Set) 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 1 mg 群 7.1% (2/28 例)、本剤 3 mg 群 14.8% (4/27 例)、本剤 5 mg 群 14.8% (4/27 例)、本剤 10 mg 群 19.2% (5/26 例)、プラセボ群 17.9% (5/28 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤 3 mg 群 7.4%<2/27 例>、本剤 5 mg 群 14.8%<4/27 例>、本剤 10 mg 群 15.4%<4/26 例>、プラセボ群 7.1%<2/28 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時の ACR20%改善率は、プラセボ群 14.3% (4/28 例)、本剤 1 mg 群 64.3% (18/28 例)、本剤 3 mg 群 77.8% (21/27 例)、本剤 5 mg 群 96.3% (26/27 例)、本剤 10 mg 群 80.8% (21/26 例) であり、表 10 のとおり、本剤群に用量反応関係が認められ、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。また、副次評価項目である投与 12 週時における ACR50%、ACR70%改善率は表 10 のとおりであった。

表 10 投与 12 週時の ACR20% (主要評価項目)、ACR50%、ACR70%改善率 (FAS、LOCF)

|           | プラセボ群<br>+MTX  | 本剤+MTX          |                 |                 |                 | p 値 <sup>a)</sup> |
|-----------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|
|           |                | 本剤 1 mg<br>群    | 本剤 3 mg<br>群    | 本剤 5 mg<br>群    | 本剤 10 mg<br>群   |                   |
| ACR20%改善率 | 14.3<br>(4/28) | 64.3<br>(18/28) | 77.8<br>(21/27) | 96.3<br>(26/27) | 80.8<br>(21/26) | p<0.0001          |
| ACR50%改善率 | 14.3<br>(4/28) | 32.1<br>(9/28)  | 44.4<br>(12/27) | 81.5<br>(22/27) | 57.7<br>(15/26) | -                 |
| ACR70%改善率 | 3.6<br>(1/28)  | 7.1<br>(2/28)   | 14.8<br>(4/27)  | 33.3<br>(9/27)  | 34.6<br>(9/26)  | -                 |

% (例数)

a) Cochran-Armitage 検定 (有意水準: 片側 5%)

有害事象は、本剤 1 mg 群 53.6% (15/28 例)、本剤 3 mg 群 59.3% (16/27 例)、本剤 5 mg 群 70.4% (19/27 例)、本剤 10 mg 群 76.9% (20/26 例)、プラセボ群 39.3% (11/28 例) に認められ、主な事象は表 11 のとおりであった。

<sup>20</sup> 主な選択基準: 米国リウマチ学会の診断基準で RA と診断され、①治験薬投与開始 4 ヶ月以上前から MTX 投与を受けており、かつ治験薬投与開始前 6 週間以上前から 6 mg/週以上の用量で投与されている、②腫脹関節数及び疼痛関節数が各 6 関節以上、③CRP が 7 mg/L を超える、又は赤血球沈降速度 (ESR) が各検査施設の基準範囲上限を超える活動性 RA 患者。

表 11 いずれかの群で 5%以上認められた有害事象（安全性評価対象集団）

| 事象名         | プラセボ群<br>(28 例) | 本剤 1 mg 群<br>(28 例) | 本剤 3 mg 群<br>(27 例) | 本剤 5 mg 群<br>(27 例) | 本剤 10 mg 群<br>(26 例) |
|-------------|-----------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| ALT 増加      | 1 (3.6)         | 1 (3.6)             | 2 (7.4)             | 6 (22.2)            | 2 (7.7)              |
| 鼻咽頭炎        | 4 (14.3)        | 3 (10.7)            | 1 (3.7)             | 1 (3.7)             | 4 (15.4)             |
| AST 増加      | 1 (3.6)         | 1 (3.6)             | 2 (7.4)             | 4 (14.8)            | 1 (3.8)              |
| 血中コレステロール増加 | 0               | 0                   | 3 (11.1)            | 1 (3.7)             | 1 (3.8)              |
| 低比重リポ蛋白増加   | 0               | 0                   | 2 (7.4)             | 1 (3.7)             | 2 (7.7)              |
| 血中トリグリセリド増加 | 0               | 1 (3.6)             | 1 (3.7)             | 1 (3.7)             | 2 (7.7)              |
| 頭痛          | 1 (3.6)         | 2 (7.1)             | 0                   | 2 (7.4)             | 0                    |
| 胃不快感        | 0               | 0                   | 0                   | 3 (11.1)            | 0                    |
| 口内炎         | 0               | 2 (7.1)             | 0                   | 0                   | 1 (3.8)              |
| 胃腸炎         | 1 (3.6)         | 0                   | 2 (7.4)             | 0                   | 1 (3.8)              |
| 白血球数減少      | 0               | 0                   | 0                   | 2 (7.4)             | 1 (3.8)              |
| 咽頭炎         | 0               | 0                   | 0                   | 0                   | 2 (7.7)              |
| 発疹          | 0               | 0                   | 0                   | 0                   | 2 (7.7)              |
| 紅斑          | 2 (7.1)         | 1 (3.6)             | 0                   | 0                   | 0                    |

例数 (%)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 1 mg 群 1 例（足変形）、本剤 3 mg 群 1 例（変形性関節症）、本剤 5 mg 群 1 例（大腿骨骨折）、本剤 10 mg 群 2 例（心不全、呼吸困難各 1 例）に認められ、このうち本剤 10 mg の心不全、呼吸困難各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、本剤 3 mg 群 2 例、本剤 5 mg 群 4 例、本剤 10 mg 群 4 例、プラセボ群 2 例に認められた。

副作用は、本剤 1 mg 群 42.9% (12/28 例)、本剤 3 mg 群 40.7% (11/27 例)、本剤 5 mg 群 63.0% (17/27 例)、本剤 10 mg 群 73.1% (19/26 例)、プラセボ群 28.6% (8/28 例) に認められた。

## 2) DMARD 効果不十分な日本人 RA 患者を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.9: A3921040 試験<2009 年 3 月～2010 年 7 月>) (ブリッジング試験)

DMARD で効果不十分な日本人 RA 患者<sup>21</sup>（目標症例数 300 例<各群 50 例>）を対象に、本剤を単剤で投与したときの用量反応関係を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1、3、5、10、15 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与することと設定され、投与期間は 12 週間と設定された。

無作為化された 318 例のうち、総投与症例 317 例（本剤 1 mg 群 53 例、本剤 3 mg 群 53 例、本剤 5 mg 群 52 例、本剤 10 mg 群 53 例、本剤 15 mg 群 54 例、プラセボ群 52 例）全例が、FAS (Full Analysis Set) 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 1 mg 群 3.8% (2/53 例)、本剤 3 mg 群 7.5% (4/53 例)、本剤 5 mg 群 3.8% (2/52 例)、本剤 10 mg 群 7.5% (4/53 例)、本剤 15 mg 群 3.7% (2/54 例)、プラセボ群 7.7% (4/52 例) に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤 3 mg 群 1.9%<1/53 例>、本剤 5 mg 群 3.8%<2/52 例>、本剤 10 mg 群 5.7%<3/53 例>、プラセボ群 3.8%<2/52 例>）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時の ACR20%改善率は、プラセボ群 15.38% (8/52 例)、本剤 1 mg 群 37.74% (20/53 例)、本剤 3 mg 群 67.92% (36/53 例)、本剤 5 mg 群 73.08% (38/52 例)、本剤 10 mg 群 84.91% (45/53 例)、本剤 15 mg 群 90.74% (49/54 例) であり、表 12 のとおり、本剤群に用量

<sup>21</sup> 主な選択基準：米国リウマチ学会の診断基準で RA と診断され、①少なくとも 1 剤以上の DMARD (MTX を含む) が 8 週間以上投与されて効果不十分、又は安全性の理由のために薬剤が変更されている、②圧痛/疼痛関節数及び腫脹関節数が各 6 関節以上、③CRP が 7 mg/L を超える、又は赤血球沈降速度 (ESR) が各検査施設の基準範囲上限を超える活動性 RA 患者。

反応関係が認められ、本剤各投与群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた。また、副次的評価項目である投与 12 週時の ACR50%、ACR70%改善率は表 12 のとおりであった。

表 12 投与 12 週時の ACR20%（主要評価項目）、ACR50%、ACR70%改善率（FAS、LOCF）

|                                                          | プラセボ群        | 本剤<br>1 mg 群                       | 本剤<br>3 mg 群                        | 本剤<br>5 mg 群                        | 本剤<br>10 mg 群                       | 本剤<br>15 mg 群                       |
|----------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| ACR20%改善率                                                | 15.38 (8/52) | 37.74 (20/53)                      | 67.92 (36/53)                       | 73.08 (38/52)                       | 84.91 (45/53)                       | 90.74 (49/54)                       |
| プラセボ群との差<br>[95%信頼区間] <sup>a)</sup><br>p 値 <sup>b)</sup> | -            | 22.35<br>[6.03, 38.68]<br>p=0.0096 | 52.54<br>[36.60, 68.48]<br>p<0.0001 | 57.69<br>[42.15, 73.23]<br>p<0.0001 | 69.52<br>[55.77, 83.27]<br>p<0.0001 | 75.36<br>[62.87, 87.84]<br>p<0.0001 |
| ACR50%改善率                                                | 7.69 (4/52)  | 13.21 (7/53)                       | 26.42 (14/53)                       | 46.15 (24/52)                       | 69.81 (37/53)                       | 72.22 (39/54)                       |
| プラセボ群との差<br>[95%信頼区間] <sup>a)</sup>                      | -            | 5.52<br>[-6.13, 17.16]             | 18.72<br>[4.82, 32.63]              | 38.46<br>[23.10, 53.83]             | 62.12<br>[47.79, 76.44]             | 64.53<br>[50.56, 78.50]             |
| ACR70%改善率                                                | 1.92 (1/52)  | 7.55 (4/53)                        | 13.21 (7/53)                        | 26.92 (14/52)                       | 49.06 (26/53)                       | 51.85 (28/54)                       |
| プラセボ群との差<br>[95%信頼区間] <sup>a)</sup>                      | -            | 5.62<br>[-2.41, 13.66]             | 11.28<br>[1.43, 21.13]              | 25.00<br>[12.38, 37.62]             | 47.13<br>[33.17, 61.10]             | 49.93<br>[36.09, 63.77]             |

% (例数)

a) 正規近似に基づく方法。

b)  $\chi^2$  検定。本剤 15 mg 群とプラセボ群との対比較からのステップダウン法（固定順序検定に基づく閉検定手順）により検定の多重性を調整。

有害事象は、本剤 1 mg 群 39.6% (21/53 例)、本剤 3 mg 群 43.4% (23/53 例)、本剤 5 mg 群 55.8% (29/52 例)、本剤 10 mg 群 60.4% (32/53 例)、本剤 15 mg 群 51.9% (28/54 例)、プラセボ群 44.2% (23/52 例) に認められ、主な事象は表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で 3 例以上認められた有害事象（安全性評価対象集団）

| 事象名        | プラセ<br>ボ群<br>(52 例) | 本剤<br>1 mg 群<br>(53 例) | 本剤<br>3 mg 群<br>(53 例) | 本剤<br>5 mg 群<br>(52 例) | 本剤<br>10 mg 群<br>(53 例) | 本剤<br>15 mg 群<br>(54 例) |
|------------|---------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 鼻咽頭炎       | 6 (11.5)            | 6 (11.3)               | 4 (7.5)                | 6 (11.5)               | 3 (5.7)                 | 8 (14.8)                |
| 高脂血症       | 0                   | 1 (1.9)                | 0                      | 2 (3.8)                | 6 (11.3)                | 3 (5.6)                 |
| 低比重リポ蛋白増加  | 0                   | 0                      | 1 (1.9)                | 0                      | 1 (1.9)                 | 6 (11.1)                |
| 頭痛         | 1 (1.9)             | 1 (1.9)                | 3 (5.7)                | 2 (3.8)                | 1 (1.9)                 | 0                       |
| 咽頭炎        | 1 (1.9)             | 0                      | 0                      | 0                      | 3 (5.7)                 | 2 (3.7)                 |
| 高コレステロール血症 | 0                   | 0                      | 2 (3.8)                | 0                      | 3 (5.7)                 | 0                       |
| 便秘         | 2 (3.8)             | 1 (1.9)                | 0                      | 1 (1.9)                | 0                       | 3 (5.6)                 |
| 带状疱疹       | 0                   | 0                      | 0                      | 1 (1.9)                | 3 (5.7)                 | 1 (1.9)                 |
| 転倒         | 0                   | 3 (5.7)                | 0                      | 1 (1.9)                | 1 (1.9)                 | 0                       |
| 上気道感染      | 0                   | 0                      | 0                      | 1 (1.9)                | 3 (5.7)                 | 0                       |
| 高血圧        | 0                   | 0                      | 0                      | 3 (5.8)                | 1 (1.9)                 | 0                       |
| ALT 増加     | 3 (5.8)             | 0                      | 2 (3.8)                | 0                      | 1 (1.9)                 | 1 (1.9)                 |
| AST 増加     | 3 (5.8)             | 0                      | 1 (1.9)                | 0                      | 1 (1.9)                 | 0                       |

例数 (%)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 3 mg 群 5.7% (3/53 例)（臨床検査値異常<sup>22)</sup>、穿孔性胃潰瘍、リウマチ性血管炎各 1 例）、本剤 5 mg 群 3.8% (2/52 例)（腓骨骨折/脛骨骨折、带状疱疹/ヘルペス後神経痛各 1 例）、本剤 10 mg 群 3.8% (2/53 例)（腱断裂、带状疱疹各 1 例）、本剤 15 mg 群 1.9% (1/54 例)（耳带状疱疹/脊椎圧迫骨折）、プラセボ群 1.9% (1/52 例)（無気肺）に認められた。中止に至った有害事象は、本剤 3 mg 群 1 例、本剤 5 mg 群 2 例、本剤 10 mg 群 3 例、プラセボ群 2 例に認められた。

副作用は、本剤 1 mg 群 34.0% (18/53 例)、本剤 3 mg 群 35.8% (19/53 例)、本剤 5 mg 群 46.2% (24/52 例)、本剤 10 mg 群 52.8% (28/53 例)、本剤 15 mg 群 46.3% (25/54 例)、プラセボ群 38.5% (20/52 例) に認められた。

<sup>22)</sup> 血中クレアチンホスホキナーゼ増加、AST 増加及び ALT 増加。

### 3) MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: A3921044 試験<2009 年 3 月～継続中 (2011 年 4 月 1 日カットオフ、投与 12 ヶ月時までのデータ>)

MTX で効果不十分な日本人及び外国人 RA 患者<sup>23</sup> (目標症例数 750 例<本剤 5 mg 群及び 10 mg 群各 300 例、プラセボ→本剤 5 mg 群及びプラセボ→本剤 10 mg 群各 75 例>) を対象に、MTX 併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本を含むアジア、米国、カナダ、中南米、オーストラリア、欧州の計 15 ヶ国で実施された。

用法・用量は、MTX 併用下で、本剤 5 mg、10 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与することと設定され、投与期間は 2 年間と設定された。なお、MTX については、一定の用量で継続投与することと設定された。

本試験は、2 期 (投与 6 ヶ月時まで：プラセボ対照二重盲検期間、投与 6 ヶ月時以降：二重盲検実薬延長期間) から構成され、プラセボ群において、投与 3 ヶ月時に Non-responder<sup>24</sup>と判定された被験者は、二重盲検下で本剤 5 mg 又は 10 mg 投与に切り替え、投与 6 ヶ月時に全例が二重盲検下で本剤 5 mg 又は 10 mg 投与に切り替えることと設定された (プラセボ→本剤 5 mg 群及びプラセボ→本剤 10 mg 群)。なお、プラセボ群及び本剤群ともに、投与 3 ヶ月時に Non-responder と判定された被験者については、それ以降の有効性データは欠測値として扱われ、補完の対象とされた。

有効性の主要評価項目は、投与 6 ヶ月時の ACR20 改善率 (①)、投与 6 ヶ月時の van der Heijde modified Total Sharp Score (mTSS) のベースラインからの変化量 (②)、投与 3 ヶ月時の Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) のベースラインからの変化量 (③) 及び投与 6 ヶ月時の DAS28-4 (ESR) <2.6 達成率 (④) の 4 つが設定された。4 つの主要評価項目について本剤 2 用量群とプラセボ群との計 8 つの対比較における検定の多重性を調整するため、ゲート・キーピング法又はステップダウン法に基づく逐次的な検定手順が計画された。各対比較の検定の有意水準はすべて両側 5%とされ、当該評価項目の本剤 10 mg 群においては、一段上位の評価項目の本剤 10 mg 群が統計学的に有意であった場合に限り対比較を実施する手順とされ、当該評価項目の本剤 5 mg 群においては、同一評価項目の本剤 10 mg 群及び一段上位の評価項目の本剤 5 mg 群が統計学的に有意であった場合に限り対比較を実施する手順とされた。なお、プラセボとの比較を行う投与 6 ヶ月時までの有効性の解析は、プラセボ→本剤 5 mg 群及びプラセボ→本剤 10 mg 群を併合し、プラセボ群として扱われた。

無作為化された 800 例のうち、総投与症例 797 例 (本剤 5 mg 群 321 例、本剤 10 mg 群 316 例、プラセボ→本剤 5 mg 群 81 例、プラセボ→本剤 10 mg 群 79 例) が安全性解析対象集団とされ、このうち、GCP 違反が認められた 2 施設を除いた 781 例 (本剤 5 mg 群 316 例、本剤 10 mg 群 309 例、プラセボ→本剤 5 mg 群 79 例、プラセボ→本剤 10 mg 群 77 例) が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。投与 12 ヶ月を通しての中止例は、本剤 5 mg 群 22.1% (71/321 例)、本剤 10 mg 群 16.1% (51/316 例)、プラセボ→本剤 5 mg 群 21.0% (17/81 例)、プラセボ→本剤 10 mg 群 19.0% (15/79 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤 5 mg 群 11.2%<36/321 例>、本剤 10 mg 群 8.2%<26/316 例>、プラセボ→本剤 5 mg 群 6.2%<5/81 例>、プラセボ→本剤 10 mg 群 7.6%<6/79 例>) 等であった。プラセボ群において、投与 3 ヶ月時に Non-responder と判定され、プラセボから本剤投与に切り替えられた被験者の割合は、プラセボ→本剤 5 mg 群 51.9% (42/81 例) 及びプラセボ→本剤 10 mg 群 46.8% (37/79 例) であった。本

<sup>23</sup> 主な選択基準：米国リウマチ学会の診断基準で RA と診断され、①治験薬投与開始 4 ヶ月以上前から MTX 投与を受けており、かつ治験薬投与開始前 6 週間以上同一用量で投与されている、②骨びらん 3 関節以上、もしくはリウマチ因子又は抗 CCP 抗体陽性、③圧痛/疼痛関節数及び腫脹関節数が各 6 関節以上、④CRP が 7 mg/L を超える、又は赤血球沈降速度 (ESR) が 28 mm/hr を超える活動性 RA 患者。

<sup>24</sup> 腫脹関節数及び圧痛/疼痛関節数について、いずれもベースラインから 20%以上の減少 (改善) が認められなかった患者。

剤群において、投与 3 ヶ月時に Non-responder と判定された被験者の割合は、本剤 5 mg 群 26.2% (84/321 例) 及び本剤 10 mg 群 17.7% (56/316 例) であった。

総投与症例 797 例中 118 例 (本剤 5 mg 群 47 例、本剤 10 mg 群 47 例、プラセボ→本剤 5 mg 群 12 例、プラセボ→本剤 10 mg 群 12 例) が日本人であった。日本人部分集団における投与 12 ヶ月を通しての中止例は、本剤 5 mg 群 17.0% (8/47 例)、本剤 10 mg 群 21.3% (10/47 例)、プラセボ→本剤 5 mg 群 16.7% (2/12 例)、プラセボ→本剤 10 mg 群 25.0% (3/12 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤 5 mg 群 10.6% <5/47 例>、本剤 10 mg 群 17.0% <8/47 例>、プラセボ→本剤 10 mg 群 8.3% <1/12 例>) 等であった。プラセボ群において、投与 3 ヶ月時に Non-responder と判定され、プラセボから本剤投与に切り替えられた被験者の割合は、プラセボ→本剤 5 mg 群 66.7% (8/12 例) 及びプラセボ→本剤 10 mg 群 41.7% (5/12 例) であった。本剤群において、投与 3 ヶ月時に Non-responder と判定された被験者の割合は、本剤 5 mg 群 23.4% (11/47 例) 及び本剤 10 mg 群 12.8% (6/47 例) であった。

主要評価項目 (①) である投与 6 ヶ月時の ACR20%改善率は、プラセボ群 25.32% (39/154 例)、本剤 5 mg 群 51.46% (159/309 例)、本剤 10 mg 群 61.81% (191/309 例) であり、表 14 のとおり、本剤 5 mg 群及び本剤 10 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた。また、副次評価項目である投与 6 ヶ月時における ACR50%、ACR70%改善率は表 14、日本人部分集団における成績は表 15 のとおりであった。

表 14 投与 6 ヶ月時の ACR20% (主要評価項目)、ACR50%、ACR70%改善率 (FAS、NRI<sup>a)</sup>)

|           | プラセボ群<br>(+MTX) | 本剤+MTX          |                 | プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> 、p 値 <sup>b)</sup> |                                  |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------|
|           |                 | 本剤 5 mg 群       | 本剤 10 mg 群      | 本剤 5 mg 群                                           | 本剤 10 mg 群                       |
| ACR20%改善率 | 25.32 (39/154)  | 51.46 (159/309) | 61.81 (191/309) | 26.13 [17.28, 34.97]<br>p<0.0001                    | 36.48 [27.73, 45.23]<br>p<0.0001 |
| ACR50%改善率 | 8.44 (13/154)   | 32.36 (100/309) | 43.69 (135/309) | 23.92 [17.10, 30.73]                                | 35.24 [28.18, 42.30]             |
| ACR70%改善率 | 1.30 (2/154)    | 14.56 (45/309)  | 22.33 (69/309)  | 13.26 [8.94, 17.58]                                 | 21.03 [16.05, 26.00]             |

% (例数)

a) 投与 6 ヶ月時の欠測値 (投与 3 ヶ月時の切り替え例と Non-responder 例、投与 6 ヶ月時までの中止例) を非改善例として扱った non-responder imputation (NRI) 法。

b) 正規近似に基づく方法。

表 15 投与 6 ヶ月時の ACR20% (主要評価項目)、ACR50%、ACR70%改善率 (日本人部分集団、NRI<sup>a)</sup>)

|           | プラセボ群<br>(+MTX) | 本剤+MTX        |               | プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> |                      |
|-----------|-----------------|---------------|---------------|----------------------------------|----------------------|
|           |                 | 本剤 5 mg 群     | 本剤 10 mg 群    | 本剤 5 mg 群                        | 本剤 10 mg 群           |
| ACR20%改善率 | 20.83 (5/24)    | 59.57 (28/47) | 65.96 (31/47) | 38.74 [17.27, 60.20]             | 45.12 [23.96, 66.27] |
| ACR50%改善率 | 8.33 (2/24)     | 46.81 (22/47) | 55.32 (26/47) | 38.47 [20.42, 56.52]             | 46.98 [28.97, 64.99] |
| ACR70%改善率 | 0.00 (0/24)     | 23.40 (11/47) | 36.17 (17/47) | 23.40 [11.29, 35.50]             | 36.17 [22.43, 49.90] |

% (例数)

a) 投与 6 ヶ月時の欠測値 (投与 3 ヶ月時の切り替え例と Non-responder 例、投与 6 ヶ月時までの中止例) を非改善例として扱った non-responder imputation (NRI) 法。

b) 正規近似に基づく方法。

主要評価項目 (②) である投与 6 ヶ月時の mTSS のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群 0.5±2.02、本剤 5 mg 群 0.1±1.72、本剤 10 mg 群 0.1±1.95 であり、表 16 のとおり、本剤 10 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められ、本剤 5 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差は認められなかった。また、日本人部分集団における成績は表 16 のとおりであった。

表 16 投与 6 ヶ月時の mTSS のベースラインからの変化量 (FAS、LEP<sup>a)</sup>)

|                                     | FAS                 |                        |                         | 日本人部分集団         |                         |                        |
|-------------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|------------------------|
|                                     | プラセボ群<br>(+MTX)     | 本剤 5 mg 群<br>(+MTX)    | 本剤 10 mg 群<br>(+MTX)    | プラセボ群<br>(+MTX) | 本剤 5 mg 群<br>(+MTX)     | 本剤 10 mg 群<br>(+MTX)   |
| ベースライン                              | 32.6±41.80<br>(139) | 31.1±47.71<br>(286)    | 37.3±54.10<br>(295)     | 38.2±50.07 (22) | 33.9±38.13 (44)         | 44.8±62.45 (44)        |
| 投与 6 ヶ月時                            | 33.1±42.04<br>(139) | 31.5±48.05<br>(277)    | 37.0±52.78<br>(290)     | 39.7±50.44 (22) | 33.8±37.81 (44)         | 45.3±62.44 (44)        |
| 変化量                                 | 0.5±2.02 (139)      | 0.1±1.72 (277)         | 0.1±1.95 (290)          | 1.4±3.15 (22)   | -0.0±1.09 (44)          | 0.5±1.54 (44)          |
| プラセボ群との差<br>[95%信頼区間] <sup>b)</sup> | -                   | -0.34 [-0.73,<br>0.04] | -0.40 [-0.79,<br>-0.02] | -               | -1.49 [-2.45,<br>-0.54] | -0.94 [-1.90,<br>0.01] |
| p 値 <sup>b)</sup>                   | -                   | 0.0792                 | 0.0376                  | -               | -                       | -                      |

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与 6 ヶ月時の欠測値 (投与 3 ヶ月時の切り替え例と Non-responder 例、投与 6 ヶ月時までの中止例) は直線外挿法 (Linear Extrapolation) により補完。

b) 投与群、地域、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル。

主要評価項目 (③) である投与 3 ヶ月時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群 -0.1±0.48、本剤 5 mg 群 -0.4±0.58、本剤 10 mg 群 -0.6±0.53 であり、表 17 のとおり、本剤 10 mg 群はプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた。また、日本人部分集団における成績は表 17 のとおりであった。

表 17 HAQ-DI の経時推移及びベースラインからの変化量の推移 (FAS<sup>a)</sup>)

|                                                         | FAS                          |                              |                              | 日本人部分集団                     |                             |                             |
|---------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                                         | プラセボ群<br>(+MTX)              | 本剤 5 mg 群<br>(+MTX)          | 本剤 10 mg 群<br>(+MTX)         | プラセボ群<br>(+MTX)             | 本剤 5 mg 群<br>(+MTX)         | 本剤 10 mg 群<br>(+MTX)        |
| ベースライン                                                  | 1.31±0.68 (156)              | 1.41±0.68 (315)              | 1.39±0.66 (309)              | 1.10±0.75 (24)              | 1.23±0.65 (47)              | 1.35±0.53 (47)              |
| 投与 1 ヶ月時                                                | 1.25±0.67 (153)<br>-0.1±0.38 | 1.16±0.67 (309)<br>-0.3±0.45 | 1.02±0.65 (308)<br>-0.4±0.48 | 1.06±0.65 (24)<br>-0.0±0.36 | 0.98±0.58 (47)<br>-0.3±0.36 | 0.95±0.57 (47)<br>-0.4±0.45 |
| 投与 3 ヶ月時                                                | 1.19±0.69 (146)<br>-0.1±0.48 | 1.00±0.65 (295)<br>-0.4±0.58 | 0.84±0.65 (300)<br>-0.6±0.53 | 1.11±0.73 (21)<br>-0.0±0.48 | 0.70±0.55 (44)<br>-0.5±0.49 | 0.69±0.57 (44)<br>-0.7±0.49 |
| 投与 3 ヶ月時にお<br>けるプラセボ群と<br>の差<br>[95%信頼区間] <sup>b)</sup> | -                            | -0.25 [-0.34,<br>-0.16]      | -0.40 [-0.49,<br>-0.31]      | -                           | -0.46 [-0.67,<br>-0.24]     | -0.57 [-0.79,<br>-0.35]     |
| p 値 <sup>b)</sup>                                       | -                            | - <sup>c)</sup>              | p<0.0001                     | -                           | -                           | -                           |

平均値±標準偏差 (例数) 下段は HAQ-DI のベースラインからの変化量。

a) 欠測値の補完はなし。

b) 投与 6 ヶ月時までのデータを用い、投与群、時期、投与群と時期の交互作用、ベースライン値及び地域を固定効果、被験者を変量効果、Compound Symmetry の共分散構造とした反復測定線形混合効果モデル。

c) 主要評価項目 (②) の本剤 5 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められなかったことから、本剤 5 mg 群とプラセボ群との対比較は実施されなかった。

主要評価項目 (④) である投与 6 ヶ月時の DAS28-4 (ESR) <2.6 達成率は、プラセボ群 1.55 (2/129 例)、本剤 5 mg 群 7.17% (19/265 例)、本剤 10 mg 群 15.95% (41/257 例) であり、表 18 のとおり、本剤 10 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた。また、日本人部分集団における成績は表 18 のとおりであった。

表 18 投与 6 ヶ月時の DAS28-4 (ESR) <2.6 達成率 (FAS、NRI<sup>a)</sup>)

|         | プラセボ群<br>(+MTX) | 本剤+MTX        |                | プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup><br>p 値 <sup>b)</sup> |                                 |
|---------|-----------------|---------------|----------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|
|         |                 | 本剤 5 mg 群     | 本剤 10 mg 群     | 本剤 5 mg 群                                             | 本剤 10 mg 群                      |
| FAS     | 1.55 (2/129)    | 7.17 (19/265) | 15.95 (41/257) | 5.61 [1.85, 9.38]<br>- <sup>c)</sup>                  | 14.40 [9.44, 19.36]<br>p<0.0001 |
| 日本人部分集団 | 6.25 (1/16)     | 14.71 (5/34)  | 31.25 (10/32)  | 8.45 [-8.34, 25.26]                                   | 25.00 [5.03, 44.96]             |

% (例数)

a) 欠測値 (投与 3 ヶ月時の切り替え例と Non-responder 例、投与 6 ヶ月時までの中止例) を非改善例として扱った non-responder imputation (NRI) 法。

b) 正規近似に基づく方法。

c) 主要評価項目 (②) の本剤 5 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められなかったことから本剤 5 mg 群とプラセボ群との対比較は実施されなかった。

安全性解析対象集団における投与3ヵ月時までの有害事象は、本剤5mg群48.9% (157/321例)、本剤10mg群54.1% (171/316例)、プラセボ群45.6% (73/160例)に認められ、主な事象は表19のとおりであった。

投与3ヵ月時から6ヵ月時までの有害事象は、本剤5mg群45.2% (145/321例)、本剤10mg群35.1% (111/316例)、プラセボ群25.9% (21/81例)、プラセボ→本剤5mg群42.9% (18/42例)、プラセボ→本剤10mg群40.5% (15/37例)に認められ、主な事象は、鼻咽頭炎(本剤5mg群3.7%<12/321例>、本剤10mg群2.2%<7/316例>、プラセボ群4.9%<4/81例>、プラセボ→本剤5mg群2.4%<1/42例>、プラセボ→本剤10mg群5.4%<2/37例>)、上気道感染(本剤5mg群4.7%<15/321例>、本剤10mg群1.9%<6/316例>、プラセボ→本剤5mg群4.8%<2/42例>、プラセボ→本剤10mg群8.1%<3/37例>)等であった。

投与6ヵ月時から12ヵ月時までの有害事象は、本剤5mg群51.7% (166/321例)、本剤10mg群55.1% (174/316例)、プラセボ→本剤5mg群42.0% (34/81例)、プラセボ→本剤10mg群44.3% (35/79例)に認められ、主な事象は鼻咽頭炎(本剤5mg群6.2%<20/321例>、本剤10mg群6.0%<19/316例>、プラセボ→本剤5mg群2.5%<2/81例>、プラセボ→本剤10mg群3.8%<3/79例>)、上気道感染(本剤5mg群3.1%<10/321例>、本剤10mg群3.8%<12/316例>、プラセボ→本剤5mg群3.7%<3/81例>、プラセボ→本剤10mg群3.8%<3/79例>)等であった。

表19 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象(投与開始～3ヵ月まで、安全性解析対象集団)

| 事象名    | プラセボ群<br>(160例) | 本剤5mg群<br>(321例) | 本剤10mg群<br>(316例) |
|--------|-----------------|------------------|-------------------|
| 鼻咽頭炎   | 1 (0.6)         | 14 (4.4)         | 13 (4.1)          |
| 頭痛     | 3 (1.9)         | 18 (5.6)         | 4 (1.3)           |
| 上気道感染  | 5 (3.1)         | 9 (2.8)          | 7 (2.2)           |
| 高血圧    | 1 (0.6)         | 11 (3.4)         | 4 (1.3)           |
| 下痢     | 2 (1.3)         | 7 (2.2)          | 8 (2.5)           |
| 尿路感染   | 4 (2.5)         | 9 (2.8)          | 3 (0.9)           |
| 咳嗽     | 1 (0.6)         | 1 (0.3)          | 9 (2.8)           |
| 悪心     | 2 (1.3)         | 7 (2.2)          | 3 (0.9)           |
| 関節痛    | 5 (3.1)         | 5 (1.6)          | 3 (0.9)           |
| 関節リウマチ | 4 (2.5)         | 1 (0.3)          | 0                 |

例数 (%)

安全性解析対象集団において、死亡例は、本剤5mg群4例(基底細胞癌/肺炎、急性呼吸窮迫症候群/ウイルス性肺炎、転移性肺癌、発熱/ニューモシスチスジロヴェージ肺炎/播種性血管内凝固/多臓器不全各1例)、本剤10mg群1例(脊柱管狭窄症/誤嚥)、プラセボ→本剤5mg群1例(心停止/急性腎不全/細菌性敗血症/水腎症/腎盂腎炎/糖尿病性腎症)に認められ、本剤5mg群の播種性血管内凝固/多臓器不全及び本剤10mg群の脊柱管狭窄症/誤嚥を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は、本剤5mg群12.1% (39/321例)、本剤10mg群7.3% (23/316例)、プラセボ→本剤5mg群6.2% (5/81例)、プラセボ→本剤10mg群13.9% (11/79例)に認められ、主な事象は表20のとおりであった。中止に至った有害事象は、本剤5mg群12.1% (39/321例)、本剤10mg群9.2% (29/316例)、プラセボ群9.9% (8/81例)、プラセボ→本剤5mg群3.7% (3/81例)、プラセボ→本剤10mg群5.1% (4/79例)に認められた。

表 20 全体で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

| 事象名    | 本剤 5 mg 群<br>(321 例) | 本剤 10 mg 群<br>(316 例) | プラセボ→<br>本剤 5 mg 群<br>(81 例) | プラセボ→<br>本剤 10 mg 群<br>(79 例) |
|--------|----------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 肺炎     | 5                    | 1                     | 0                            | 0                             |
| 坐骨神経痛  | 1                    | 1                     | 0                            | 0                             |
| 胸痛     | 0                    | 1                     | 0                            | 1                             |
| 带状疱疹   | 2                    | 0                     | 0                            | 0                             |
| 関節リウマチ | 1                    | 0                     | 0                            | 1                             |
| 蜂巣炎    | 2                    | 0                     | 0                            | 0                             |
| 皮膚潰瘍   | 2                    | 0                     | 0                            | 0                             |
| 椎間板突出  | 1                    | 0                     | 0                            | 1                             |
| 基底細胞癌  | 1                    | 0                     | 0                            | 1                             |
| 胆石症    | 2                    | 0                     | 0                            | 0                             |
| 交通事故   | 0                    | 1                     | 0                            | 1                             |

例数

投与 3 ヶ月時までの副作用は、本剤 5 mg 群 30.5% (98/321 例)、本剤 10 mg 群 33.2% (105/316 例)、プラセボ群 25.6% (41/160 例) に、投与 3 ヶ月時から 6 ヶ月時までの副作用は、本剤 5 mg 群 27.4% (88/321 例)、本剤 10 mg 群 19.3% (61/316 例)、プラセボ群 12.3% (10/81 例)、プラセボ→本剤 5 mg 群 33.3% (14/42 例)、プラセボ→本剤 10 mg 群 29.7% (11/37 例) に、投与 6 ヶ月時から 12 ヶ月時までの副作用は、本剤 5 mg 群 31.2% (100/321 例)、本剤 10 mg 群 32.0% (101/316 例)、プラセボ→本剤 5 mg 群 27.2% (22/81 例)、プラセボ→本剤 10 mg 群 31.6% (25/79 例) に認められた。

日本人部分集団における投与 3 ヶ月時までの有害事象は、本剤 5 mg 群 53.2% (25/47 例)、本剤 10 mg 群 68.1% (32/47 例)、プラセボ群 37.5% (9/24 例) に認められ、主な事象は表 21 のとおりであった。

投与 3 ヶ月時から 6 ヶ月時までの有害事象は、本剤 5 mg 群 57.4% (27/47 例)、本剤 10 mg 群 42.6% (20/47 例)、プラセボ群 36.4% (4/11 例)、プラセボ→本剤 5 mg 群 50.0% (4/8 例)、プラセボ→本剤 10 mg 群 60.0% (3/5 例) に認められ、主な事象は鼻咽頭炎（本剤 5 mg 群 12.8%<6/47 例>、本剤 10 mg 群 6.4%<3/47 例>、プラセボ群 18.2%<2/11 例>、プラセボ→本剤 10 mg 群 20.0%<1/5 例>）、ALT 増加（本剤 5 mg 群 8.5%<4/47 例>、本剤 10 mg 群 6.4%<3/47 例>、プラセボ→本剤 5 mg 群 12.5%<1/8 例>）等であった。

投与 6 ヶ月時から 12 ヶ月時までの有害事象は、本剤 5 mg 群 68.1% (32/47 例)、本剤 10 mg 群 68.1% (32/47 例)、プラセボ→本剤 5 mg 群 66.7% (8/12 例)、プラセボ→本剤 10 mg 群 50.0% (6/12 例) に認められ、主な事象は鼻咽頭炎（本剤 5 mg 群 23.4%<11/47 例>、本剤 10 mg 群 23.4%<11/47 例>、プラセボ→本剤 5 mg 群 16.7%<2/12 例>、プラセボ→本剤 10 mg 群 16.7%<2/12 例>）、带状疱疹（本剤 5 mg 群 2.1%<1/47 例>、本剤 10 mg 群 6.4%<3/47 例>、プラセボ→本剤 5 mg 群 16.7%<2/12 例>、プラセボ→本剤 10 mg 群 16.7%<2/12 例>）等であった。

表 21 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（投与開始～3 ヶ月まで、日本人部分集団）

| 事象名         | プラセボ群<br>(24 例) | 本剤 5 mg 群<br>(47 例) | 本剤 10 mg 群<br>(47 例) |
|-------------|-----------------|---------------------|----------------------|
| 鼻咽頭炎        | 1 (4.2)         | 5 (10.6)            | 7 (14.9)             |
| ALT 増加      | 0               | 0                   | 4 (8.5)              |
| 発熱          | 0               | 3 (6.4)             | 1 (2.1)              |
| 带状疱疹        | 0               | 1 (2.1)             | 3 (6.4)              |
| 咽頭炎         | 0               | 1 (2.1)             | 2 (4.3)              |
| 口内炎         | 1 (4.2)         | 2 (4.3)             | 1 (2.1)              |
| 下痢          | 0               | 2 (4.3)             | 1 (2.1)              |
| 胃腸炎         | 0               | 1 (2.1)             | 2 (4.3)              |
| 血中コレステロール増加 | 0               | 1 (2.1)             | 2 (4.3)              |
| 白血球数減少      | 0               | 1 (2.1)             | 2 (4.3)              |
| 便秘          | 0               | 2 (4.3)             | 0                    |
| 嘔吐          | 0               | 2 (4.3)             | 0                    |
| インフルエンザ     | 0               | 0                   | 2 (4.3)              |
| AST 増加      | 0               | 0                   | 2 (4.3)              |
| 体重増加        | 0               | 0                   | 2 (4.3)              |
| 発疹          | 0               | 0                   | 2 (4.3)              |

例数 (%)

日本人部分集団において、死亡例は、本剤 5 mg 群 2 例（転移性肺癌、発熱/ニューモシスティスジロヴェジ肺炎/播種性血管内凝固/多臓器不全）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は、本剤 5 mg 群 12.8% (6/47 例)（皮膚潰瘍 2 例、胃癌/リンパ節転移、発熱/ニューモシスティスジロヴェジ肺炎/播種性血管内凝固/多臓器不全、転移性肺癌、带状疱疹各 1 例）、本剤 10 mg 群 14.9% (7/47 例)（細菌性腸炎、橈骨骨折、小腸炎、インフルエンザ、脊椎圧迫骨折、サイトメガロウイルス血症、リンパ腫各 1 例）、プラセボ→本剤 10 mg 群 8.3% (1/12 例)（基底細胞癌）に認められた。中止に至った有害事象は、本剤 5 mg 群 10.6% (5/47 例)、本剤 10 mg 群 19.1% (9/47 例)に認められた。

日本人部分集団における投与 3 ヶ月時までの副作用は、本剤 5 mg 群 48.9% (23/47 例)、本剤 10 mg 群 59.6% (28/47 例)、プラセボ群 29.2% (7/24 例)に、投与 3 ヶ月時から 6 ヶ月時までの副作用は、本剤 5 mg 群 51.1% (24/47 例)、本剤 10 mg 群 38.3% (18/47 例)、プラセボ群 36.4% (4/11 例)、プラセボ→本剤 5 mg 群 50.0% (4/8 例)、プラセボ→本剤 10 mg 群 60.0% (3/5 例)に、投与 6 ヶ月時から 12 ヶ月時までの副作用は、本剤 5 mg 群 61.7% (29/47 例)、本剤 10 mg 群 57.4% (27/47 例)、プラセボ→本剤 5 mg 群 58.3% (7/12 例)、プラセボ→本剤 10 mg 群 50.0% (6/12 例)に認められた。

#### 4) 日本人 RA 患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験 (5.3.5.2.1: A3921041 試験<2008 年 4 月～継続中 (2011 年 9 月 16 日カットオフ>)

国内第Ⅱ相試験 (A3921039 試験及び A3921040 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (A3921044 試験) を完了した日本人 RA 患者 (目標症例数 400 例) を対象に、本剤単剤投与又は MTX を含む DMARD 併用下での本剤の長期投与における安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5 mg を 1 日 2 回経口投与することと設定され、治験担当医師によるリスクとベネフィットの評価に基づいて、本剤 10 mg への増量、本剤 10 mg から 5 mg への減量又は休薬 (最長で連続 28 日間) が可能と設定された<sup>25</sup>。投与期間は、先行試験の最終来院日から 7 日以内に開始し、国内における製造販売承認取得後の最長 6 ヶ月までと設定された。

総投与症例 427 例 (A3921039 試験からの継続例: 113 例、A3921040 試験からの継続例: 291 例、A3921044 試験からの継続例: 23 例) 全例が、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

<sup>25</sup> 初版の治験実施計画書では本剤 5 mg から 1～4 mg への減量が可能とされていたが、治験実施計画書第 2 回改訂 (治験実施計画書第 3 版、2009 年 3 月 9 日付) により、上記本文のとおりに変更された。

中止例は 18.3% (78/427 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (15.2% <65/427 例>) であった。本試験における投与期間の中央値 (範囲) は、546.0 日 (5~1231 日) であった<sup>26</sup>。本剤 10 mg 1 日 2 回を計 84 日以上投与された被験者が本剤 10 mg 群と分類され、本剤 10 mg 群は 81/427 例であった。

有効性の評価項目である ACR20%改善率、ACR50%改善率、ACR70%改善率は表 22 のとおりであった。

表 22 ACR20%、ACR50%、ACR70%改善率の推移

|           | 12 週目          | 36 週目          | 72 週目          | 144 週目       |
|-----------|----------------|----------------|----------------|--------------|
| ACR20%改善率 | 87.3 (345/395) | 92.2 (341/370) | 91.1 (257/282) | 92.4 (73/79) |
| ACR50%改善率 | 63.0 (249/395) | 71.6 (265/370) | 76.2 (215/282) | 75.9 (60/79) |
| ACR70%改善率 | 38.7 (153/395) | 46.5 (172/370) | 53.9 (152/282) | 55.7 (44/79) |

% (例数)

有害事象は 93.2% (398/427 例) に認められ、主な事象は表 23 のとおりであった。

表 23 3%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団、427 例)

| 事象名        | 本剤群        |
|------------|------------|
| 鼻咽頭炎       | 200 (46.8) |
| 帯状疱疹       | 51 (11.9)  |
| 転倒         | 37 (8.7)   |
| 高脂血症       | 37 (8.7)   |
| 頭痛         | 37 (8.7)   |
| 齲齒         | 35 (8.2)   |
| 高血圧        | 35 (8.2)   |
| 上気道感染      | 30 (7.0)   |
| 挫傷         | 30 (7.0)   |
| 膀胱炎        | 29 (6.8)   |
| 便秘         | 29 (6.8)   |
| 気管支炎       | 25 (5.9)   |
| 咽頭炎        | 25 (5.9)   |
| 背部痛        | 25 (5.9)   |
| インフルエンザ    | 24 (5.6)   |
| 足部白癬       | 23 (5.4)   |
| リンパ球数減少    | 23 (5.4)   |
| 下痢         | 21 (4.9)   |
| 胃腸炎        | 21 (4.9)   |
| 胃炎         | 20 (4.7)   |
| 口腔ヘルペス     | 20 (4.7)   |
| 口内炎        | 20 (4.7)   |
| 咳嗽         | 20 (4.7)   |
| ALT 増加     | 19 (4.4)   |
| 上気道の炎症     | 19 (4.4)   |
| 発熱         | 18 (4.2)   |
| 低比重リボ蛋白増加  | 17 (4.0)   |
| 爪真菌症       | 16 (3.7)   |
| 白血球数減少     | 16 (3.7)   |
| AST 増加     | 16 (3.7)   |
| 発疹         | 15 (3.5)   |
| 鉄欠乏性貧血     | 15 (3.5)   |
| 高コレステロール血症 | 15 (3.5)   |
| 結膜炎        | 15 (3.5)   |
| 回転性めまい     | 14 (3.3)   |
| 歯周炎        | 14 (3.3)   |
| 腹部不快感      | 14 (3.3)   |
| 口腔咽頭痛      | 13 (3.0)   |
| 湿疹         | 13 (3.0)   |

例数 (%)

死亡例は、2 例 (間質性肺疾患/関節リウマチ/肝障害/胸膜炎/播種性血管内凝固/血栓性血小板減少性紫斑病、卵巣癌/悪性腹水/悪性胸水/リンパ節転移/大網新生物各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因

<sup>26</sup> 本剤が投与された期間は、A3921039 試験からの被験者で 1070.0 日 (約 2.9 年、範囲: 5~1231 日)、A3921040 試験からの被験者で 509.0 日 (約 1.4 年、範囲: 8~769 日)、A3921044 試験からの被験者で 28.0 日 (約 1 ヶ月、7~62 日) であった。

果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は 16.9% (72/427 例) に認められ、主な事象は帯状疱疹 7 例、腱断裂 5 例、肺炎 4 例、胃癌、腎盂腎炎、脊柱管狭窄症各 3 例、ヘモフィルス肺炎、大腿骨頸部骨折、関節リウマチ、関節脱臼各 2 例等であった。中止に至った有害事象は 14.8% (63/427 例)、副作用は 87.8% (375/427 例) に認められた。

### (3) 外国人患者を対象とした試験

#### 1) MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした後期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.6: A3921025 試験<2007 年 1 月～2008 年 8 月>)

MTX で効果不十分な外国人 RA 患者<sup>27</sup> (目標症例数 483 例<各群 69 例>) を対象に、MTX 併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、MTX 併用下で、本剤 1、3、5、10、15 mg を 1 日 2 回、本剤 20 mg を 1 日 1 回又はプラセボを 1 日 2 回、経口投与することと設定され、投与期間は 6 ヶ月間と設定された。なお、MTX については、一定した用量で葉酸とともに継続投与することとされ、トランスアミナーゼ値の上昇が確認された場合は、5 mg/週以内の減量が 1 回のみ可と設定された。本剤 1 mg 群、本剤 3 mg 群、本剤 20 mg (1 日 1 回) 群又はプラセボ群において、投与 12 週時に Non-responder<sup>28</sup>と判定された被験者は、二重盲検下で本剤 5 mg (A3921019 試験<sup>29</sup>に基づく有効用量) に切り替えることと設定された。

無作為化された 509 例のうち、総投与症例 507 例 (本剤 1 mg 群 70 例、本剤 3 mg 群 68 例、本剤 5 mg 群 71 例、本剤 10 mg 群 74 例、本剤 15 mg 群 75 例、本剤 20 mg <1 日 1 回>群 80 例、プラセボ群 69 例) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 1 mg 群 12.9% (9/70 例)、本剤 3 mg 群 16.2% (11/68 例)、本剤 5 mg 群 21.1% (15/71 例)、本剤 10 mg 群 10.8% (8/74 例)、本剤 15 mg 群 20.0% (15/75 例)、本剤 20 mg (1 日 1 回) 群 17.5% (14/80 例)、プラセボ群 21.7% (15/69 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤 1 mg 群 4.3%<3/70 例>、本剤 3 mg 群 4.4%<3/68 例>、本剤 5 mg 群 4.2%<3/71 例>、本剤 10 mg 群 6.8%<5/74 例>、本剤 15 mg 群 13.3%<10/75 例>、本剤 20 mg (1 日 1 回) 群 7.5%<6/80 例>、プラセボ群 4.3%<3/69 例>) 等であった。投与 3 ヶ月時にプラセボ群 26.1% (18/69 例)、本剤 1 mg 群 30.0% (21/70 例)、本剤 3 mg 群 19.1% (13/68 例) 及び本剤 20 mg (1 日 1 回) 群 16.3% (13/80 例) が Non-responder と判定され、本剤 5 mg へ切り替えられた。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時の ACR20%改善率は、プラセボ群 36.23% (25/69 例)、本剤 1 mg 群 47.14% (33/70 例)、本剤 3 mg 群 55.88% (38/68 例)、本剤 5 mg 群 56.34% (40/71 例)、本剤 10 mg 群 58.11% (43/74 例)、本剤 15 mg 群 56.00% (42/75 例)、本剤 20 mg (1 日 1 回) 群 56.25% (45/80 例) であり、表 24 のとおり、Emax モデルに基づき本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。また、副次評価項目である投与 12 週時の ACR50%、ACR70%改善率は表 24 のとおりであった。

<sup>27</sup> 主な選択基準：米国リウマチ学会の診断基準で RA と診断され、①治験薬投与開始 4 ヶ月以上前から MTX 投与を受けており、かつ治験薬投与開始前 6 週間以上同一用量 (7.5～25 mg/週) で投与されている、②リウマチ因子陽性、③圧痛/疼痛関節数及び腫脹関節数が各 6 関節以上、④CRP が 7 mg/L を超える、又は赤血球沈降速度 (ESR) が各検査施設の基準範囲上限を超える活動性 RA 患者。

<sup>28</sup> 腫脹関節数及び圧痛/疼痛関節数について、いずれもベースラインから 20%以上の減少 (改善) が認められなかった患者。

<sup>29</sup> MTX (15 mg/週以上) 又はエタネルセプト、インフリキシマブもしくはアダリムマブのいずれかによる前治療で効果不十分又は忍容性不良であった RA 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価した試験。用法・用量は、本剤 5、15、30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、経口投与することと設定され、投与期間は 6 週間と設定された。総投与症例は 264 例 (本剤 5 mg 群 61 例、本剤 15 mg 群 69 例、本剤 30 mg 群 69 例、プラセボ群 65 例) であった。

表 24 投与 12 週時の ACR20% (主要評価項目)、ACR50%、ACR70% 改善率 (FAS、BOCF)

|           | プラセボ群<br>+MTX    | 本剤+MTX           |                  |                  |                  |                  | 本剤 20 mg<br>(1 日 1 回) 群<br>+MTX | p 値 <sup>a)</sup> |
|-----------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------------------|-------------------|
|           |                  | 本剤 1<br>mg 群     | 本剤 3<br>mg 群     | 本剤 5<br>mg 群     | 本剤 10<br>mg 群    | 本剤 15<br>mg 群    |                                 |                   |
| ACR20%改善率 | 36.23<br>(25/69) | 47.14<br>(33/70) | 55.88<br>(38/68) | 56.34<br>(40/71) | 58.11<br>(43/74) | 56.00<br>(42/75) | 56.25<br>(45/80)                | p=0.0053          |
| ACR50%改善率 | 17.39<br>(12/69) | 22.86<br>(16/70) | 29.41<br>(20/68) | 36.62<br>(26/71) | 28.38<br>(21/74) | 44.00<br>(33/75) | 36.25<br>(29/80)                | -                 |
| ACR70%改善率 | 5.80<br>(4/69)   | 4.29<br>(3/70)   | 20.59<br>(14/68) | 18.31<br>(13/71) | 12.16<br>(9/74)  | 24.00<br>(18/75) | 23.75<br>(19/80)                | -                 |

%(例数)

a) A3921019 試験の結果より、ED<sub>50</sub> を 5 mg と事前に固定した Emax モデルに基づく、切片及び用量(ED<sub>50</sub>+用量)を説明変数とする logistic 回帰モデルにおける、用量/(ED<sub>50</sub>+用量)に対する傾きに相当する Emax パラメータが 0 かどうかの検定(傾向性検定に相当)、本剤 20 mg (1 日 1 回) 群は含まれない。

投与 12 週時までの有害事象は、本剤 1 mg 群 48.6% (34/70 例)、本剤 3 mg 群 58.8% (40/68 例)、本剤 5 mg 群 54.9% (39/71 例)、本剤 10 mg 群 64.9% (48/74 例)、本剤 15 mg 群 60.0% (45/75 例)、本剤 20 mg (1 日 1 回) 群 55.0% (44/80 例)、プラセボ群 53.6% (37/69 例) に認められ、主な事象は表 25 のとおりであった。

投与 24 週時まで (二重盲検期) の有害事象は、本剤 1 mg 群 59.2% (29/49 例)、本剤 1 mg→5 mg 群 66.7% (14/21 例)、本剤 3 mg 群 69.1% (38/55 例)、本剤 3 mg→5 mg 群 76.9% (10/13 例)、本剤 5 mg 群 66.2% (47/71 例)、本剤 10 mg 群 67.6% (50/74 例)、本剤 15 mg 群 76.0% (57/75 例)、本剤 20 mg (1 日 1 回) 群 61.2% (41/67 例)、本剤 20 mg (1 日 1 回) →5 mg 群 46.2% (6/13 例)、プラセボ群 56.9% (29/51 例)、プラセボ→本剤 5 mg 群 66.7% (12/18 例) に認められ、主な事象は下痢 (本剤 1 mg 群 14.3% <7/49 例>、本剤 1 mg→5 mg 群 4.8% <1/21 例>、本剤 3 mg 群 1.8% <1/55 例>、本剤 3 mg→5 mg 群 7.7% <1/13 例>、本剤 5 mg 群 12.7% <9/71 例>、本剤 10 mg 群 1.4% <1/74 例>、本剤 15 mg 群 4.0% <3/75 例>、本剤 20 mg (1 日 1 回) 群 1.5% <1/67 例>、本剤 20 mg (1 日 1 回) →5 mg 群 7.7% <1/13 例>、プラセボ群 3.9% <2/51 例>) 等であった。

表 25 いずれかの群で 5%以上認められた有害事象 (投与 12 週時まで、安全性評価対象集団)

| 事象名     | 本剤 1<br>mg 群<br>(70 例) | 本剤 3<br>mg 群<br>(68 例) | 本剤 5<br>mg 群<br>(71 例) | 本剤 10<br>mg 群<br>(74 例) | 本剤 15<br>mg 群<br>(75 例) | 本剤 20<br>mg 群<br>(80 例) | プラセ<br>ボ群<br>(69 例) |
|---------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|
| 頭痛      | 3 (4.3)                | 2 (2.9)                | 2 (2.8)                | 2 (2.7)                 | 2 (2.7)                 | 10 (12.5)               | 1 (1.4)             |
| 悪心      | 3 (4.3)                | 4 (5.9)                | 3 (4.2)                | 5 (6.8)                 | 4 (5.3)                 | 2 (2.5)                 | 1 (1.4)             |
| 尿路感染    | 1 (1.4)                | 4 (5.9)                | 4 (5.6)                | 1 (1.4)                 | 4 (5.3)                 | 5 (6.3)                 | 0                   |
| 下痢      | 5 (7.1)                | 2 (2.9)                | 7 (9.9)                | 1 (1.4)                 | 1 (1.3)                 | 1 (1.3)                 | 2 (2.9)             |
| 上気道感染   | 0                      | 3 (4.4)                | 5 (7.0)                | 1 (1.4)                 | 2 (2.7)                 | 4 (5.0)                 | 2 (2.9)             |
| 鼻咽頭炎    | 1 (1.4)                | 1 (1.5)                | 4 (5.6)                | 2 (2.7)                 | 3 (4.0)                 | 2 (2.5)                 | 3 (4.3)             |
| 咳嗽      | 1 (1.4)                | 2 (2.9)                | 3 (4.2)                | 5 (6.8)                 | 1 (1.3)                 | 3 (3.8)                 | 0                   |
| インフルエンザ | 1 (1.4)                | 1 (1.5)                | 1 (1.4)                | 4 (5.4)                 | 3 (4.0)                 | 1 (1.3)                 | 0                   |
| AST 増加  | 0                      | 1 (1.5)                | 0                      | 0                       | 5 (6.7)                 | 2 (2.5)                 | 0                   |
| ALT 増加  | 1 (1.4)                | 1 (1.5)                | 0                      | 0                       | 5 (6.7)                 | 1 (1.3)                 | 1 (1.4)             |

例数 (%)

死亡例は、本剤 3 mg 群 1 例 (肺炎/呼吸不全/心不全) に認められ、肺炎については治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は、本剤 1 mg 群 2 例 (胸痛、結腸新生物各 1 例)、本剤 1 mg→5 mg 群 1 例 (子宮出血)、本剤 3 mg 群 3 例 (尿路感染、失神、関節痛各 1 例)、本剤 5 mg 群 4 例 (肺炎、うつ血性心不全、失明、メラノサイト性母斑各 1 例)、本剤 10 mg 群 1 例 (下気道感染)、本剤 15 mg 群 6 例 (胃潰瘍、解離性障害、胸痛、胸部不快感、足関節部骨折、口内炎各 1 例)、本剤 20 mg (1 日 1 回) 群 4 例 (心房細動、肺炎、発熱、食中毒各 1 例) に認められた。中止に至った有害事象は、本剤 1 mg 群 3 例、本剤 3 mg 群 2 例、本剤 5 mg 群 3 例、本剤 10 mg 群 5 例、本剤 15 mg 群 9 例、本剤 20 mg (1 日 1 回) 群 6 例、プラセボ群 3 例に認められた。

投与 12 週時までの副作用は、本剤 1 mg 群 24.3% (17/70 例)、本剤 3 mg 群 29.4% (20/68 例)、本剤 5 mg 群 18.3% (13/71 例)、本剤 10 mg 群 39.2% (29/74 例)、本剤 15 mg 群 32.0% (24/75 例)、本剤 20

mg（1日1回）群 30.0%（24/80 例）、プラセボ群 24.6%（17/69 例）に認められた。また、投与 24 週時まで（二重盲検期）の副作用は、本剤 1 mg 群 18.4%（9/49 例）、本剤 1 mg→5 mg 群 57.1%（12/21 例）、本剤 3 mg 群 36.4%（20/55 例）、本剤 3 mg→5mg 群 23.1%（3/13 例）、本剤 5 mg 群 25.4%（18/71 例）、本剤 10 mg 群 44.6%（33/74 例）、本剤 15 mg 群 38.7%（29/75 例）、本剤 20 mg（1日1回）群 31.3%（21/67 例）、本剤 20 mg（1日1回）→5 mg 群 30.8%（4/13 例）、プラセボ群 25.5%（13/51 例）、プラセボ→本剤 5 mg 群 27.8%（5/18 例）に認められた。

## 2) DMARD 効果不十分な RA 患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（5.3.5.1.8: A3921035 試験<2007 年 9 月～2009 年 1 月>）（ブリッジング対象試験）

DMARD で効果不十分な外国人 RA 患者<sup>30</sup>（目標症例数 350 例<各群 50 例>）を対象に、本剤を単剤で投与したときの用量反応関係を検討するため、プラセボ及びアダリムマブを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1、3、5、10、15 mg 若しくはプラセボを 1 日 2 回、6 ヶ月間経口投与、又はアダリムマブ 40 mg を隔週で 10 週間皮下投与後に本剤 5 mg を 1 日 2 回、3 ヶ月間経口投与することと設定された。本剤 1 mg 群、本剤 3 mg 群又はプラセボ群において、投与 3 ヶ月時に Non-responder<sup>31</sup>と判定された被験者は、二重盲検下で本剤 5 mg（A3921019 試験に基づく有効用量）に切り替えることと設定された。

無作為化された 386 例のうち、総投与症例 384 例（本剤 1 mg 群 54 例、本剤 3 mg 群 51 例、本剤 5 mg 群 49 例、本剤 10 mg 群 61 例、本剤 15 mg 群 57 例、アダリムマブ群 53 例、プラセボ群 59 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 1 mg 群 25.9%（14/54 例）、本剤 3 mg 群 15.1%（8/51 例）、本剤 5 mg 群 12.2%（6/49 例）、本剤 10 mg 群 9.8%（6/61 例）、本剤 15 mg 群 8.8%（5/57 例）、アダリムマブ群 30.2%（16/53 例）、プラセボ群 27.1%（16/59 例）に認められ、主な中止理由は効果不十分（本剤 1 mg 群 7.4%<4/54 例>、本剤 3 mg 群 3.9%<2/51 例>、本剤 5 mg 群 2.0%<1/49 例>、本剤 10 mg 群 1.6%<1/61 例>、アダリムマブ群 9.4%<5/53 例>、プラセボ群 6.8%<4/59 例>）等であった。投与 3 ヶ月時にプラセボ群 42.4%（25/59 例）、本剤 1 mg 群 31.5%（17/54 例）及び本剤 3 mg 群 33.3%（17/51 例）が Non-responder と判定され、本剤 5 mg へ切り替えられた。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時の ACR20%改善率は、プラセボ群 23.73%（14/59 例）、本剤 1 mg 群 31.48%（17/54 例）、本剤 3 mg 群 45.10%（23/51 例）、本剤 5 mg 群 61.22%（30/49 例）、本剤 10 mg 群 72.13%（44/61 例）、本剤 15 mg 群 71.93%（41/57 例）、アダリムマブ群 39.62%（21/53 例）であり、表 26 のとおり、本剤群に用量反応性の傾向が認められ、Emax モデルに基づき本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。また、副次評価項目である投与後 12 週時の ACR50%、ACR70%改善率は表 26 のとおりであった。

<sup>30</sup> 主な選択基準：米国リウマチ学会の診断基準で RA と診断され、①少なくとも 1 剤以上の DMARD で効果不十分又は毒性のため無効例と判定されている、②圧痛/疼痛関節数及び腫脹関節数が各 6 関節以上、③CRP が 7 mg/L を超える、又は赤血球沈降速度（ESR）が各検査施設の基準範囲上限を超える活動性 RA 患者。

<sup>31</sup> 腫脹関節数及び圧痛/疼痛関節数について、いずれもベースラインから 20%以上の減少（改善）が認められなかった患者。

表 26 投与 12 週時の ACR20% (主要評価項目)、ACR50%、ACR70%改善率 (FAS、BOCF)

|           | プラセボ群            | 本剤<br>1 mg 群     | 本剤<br>3 mg 群     | 本剤<br>5 mg 群     | 本剤<br>10 mg 群    | 本剤<br>15 mg 群    | アダリム<br>マブ群      | p 値 <sup>a)</sup> |
|-----------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| ACR20%改善率 | 23.73<br>(14/59) | 31.48<br>(17/54) | 45.10<br>(23/51) | 61.22<br>(30/49) | 72.13<br>(44/61) | 71.93<br>(41/57) | 39.62<br>(21/53) | p<0.0001          |
| ACR50%改善率 | 10.17<br>(6/59)  | 11.11<br>(6/54)  | 25.49<br>(13/51) | 38.78<br>(19/49) | 45.90<br>(28/61) | 50.88<br>(29/57) | 20.75<br>(11/53) | -                 |
| ACR70%改善率 | 3.39<br>(2/59)   | 5.56<br>(3/54)   | 11.76<br>(6/51)  | 14.29<br>(7/49)  | 24.59<br>(15/61) | 26.32<br>(15/57) | 3.77<br>(2/53)   | -                 |

% (例数)

a) A3921019 試験の結果より、ED<sub>50</sub> を 5 mg と事前に固定した Emax モデルに基づく、切片及び用量(ED<sub>50</sub>+用量)を説明変数とする logistic 回帰モデルにおける、用量(ED<sub>50</sub>+用量)に対する傾きに相当する Emax パラメータが 0 かどうかの検定 (傾向性検定)、アダリムマブ群は含まれない。

投与 12 週時までの有害事象は、本剤 1 mg 群 35.2% (19/54 例)、本剤 3 mg 群 37.3% (19/51 例)、本剤 5 mg 群 49.0% (24/49 例)、本剤 10 mg 群 50.8% (31/61 例)、本剤 15 mg 群 52.6% (30/57 例)、アダリムマブ群 50.9% (27/53 例)、プラセボ群 40.7% (24/59 例) に認められ、主な事象は表 27 のとおりであった。

投与 24 週時まで (二重盲検期) の有害事象は、本剤 1 mg 群 51.4% (19/37 例)、本剤 1 mg→5 mg 群 29.4% (5/17 例)、本剤 3 mg 群 52.9% (18/34 例)、本剤 3 mg→5mg 群 35.3% (6/17 例)、本剤 5 mg 群 55.1% (27/49 例)、本剤 10 mg 群 59.0% (36/61 例)、本剤 15 mg 群 61.4% (35/57 例)、アダリムマブ群 55.6% (5/9 例)、アダリムマブ→本剤 5 mg 群 63.6% (28/44 例)、プラセボ群 47.1% (16/34 例)、プラセボ→本剤 5 mg 群 52.0% (13/25 例) に認められ、最も多く認められた事象は尿路感染 (本剤 1 mg 群 8.1%<3/37 例>、本剤 3 mg 群 5.9%<2/34 例>、本剤 3 mg→5mg 群 5.9%<1/17 例>、本剤 5 mg 群 10.2%<5/49 例>、本剤 10 mg 群 4.9%<3/61 例>、本剤 15 mg 群 10.5%<6/57 例>、アダリムマブ→本剤 5 mg 群 4.5%<2/44 例>、プラセボ群 5.9%<2/34 例>、プラセボ→本剤 5 mg 群 4.0%<1/25 例>) であった。

表 27 いずれかの群で 3 例以上認められた有害事象 (投与 12 週時まで、安全性評価対象集団)

| 事象名    | プラセボ<br>群<br>(59 例) | 本剤<br>1 mg 群<br>(54 例) | 本剤<br>3 mg 群<br>(51 例) | 本剤<br>5 mg 群<br>(49 例) | 本剤<br>10 mg 群<br>(61 例) | 本剤<br>15 mg 群<br>(57 例) | アダリム<br>マブ群<br>(53 例) |
|--------|---------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| 尿路感染   | 3 (5.1)             | 2 (3.7)                | 1 (2.0)                | 5 (10.2)               | 2 (3.3)                 | 4 (7.0)                 | 2 (3.8)               |
| 下痢     | 1 (1.7)             | 2 (3.7)                | 2 (3.9)                | 2 (4.1)                | 4 (6.6)                 | 1 (1.8)                 | 1 (1.9)               |
| 頭痛     | 1 (1.7)             | 0                      | 2 (3.9)                | 2 (4.1)                | 5 (8.2)                 | 2 (3.5)                 | 2 (3.8)               |
| 気管支炎   | 1 (1.7)             | 1 (2.9)                | 2 (3.9)                | 2 (4.1)                | 1 (1.6)                 | 4 (7.0)                 | 3 (5.7)               |
| 悪心     | 0                   | 2 (3.7)                | 1 (2.0)                | 1 (2.0)                | 3 (4.9)                 | 2 (3.5)                 | 2 (3.8)               |
| 上気道感染  | 2 (3.4)             | 2 (3.7)                | 0                      | 2 (4.1)                | 3 (4.9)                 | 2 (3.5)                 | 0                     |
| 浮動性めまい | 1 (1.7)             | 2 (3.7)                | 0                      | 0                      | 2 (3.3)                 | 3 (5.3)                 | 2 (3.8)               |
| 発疹     | 1 (1.7)             | 1 (2.9)                | 0                      | 1 (2.0)                | 0                       | 3 (5.3)                 | 2 (3.8)               |
| 高血圧    | 1 (1.7)             | 0                      | 0                      | 1 (2.0)                | 3 (4.9)                 | 1 (1.8)                 | 0                     |
| 胸部不快感  | 0                   | 0                      | 0                      | 0                      | 0                       | 3 (5.3)                 | 0                     |

例数 (%)

死亡例は、本剤 15 mg 群 1 例 (脳血管発作) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤 1 mg 群 2 例 (肺炎 2 例)、本剤 3 mg 群 1 例 (貧血/胃潰瘍)、本剤 10 mg 群 1 例 (半月板損傷/変形性関節症)、本剤 15 mg 群 4 例 (胃炎、意識レベルの低下、椎間板突出、細菌性髄膜炎/肺炎球菌性敗血症/肺炎球菌性肺炎/副鼻腔炎各 1 例)、アダリムマブ群 4 例 (急性腎盂腎炎、膝関節形成、閉経後出血、腎細胞癌各 1 例)、プラセボ群 2 例 (パニック発作、創傷感染各 1 例) に認められた。中止に至った有害事象は、本剤 1 mg 群 7.4% (4/54 例)、本剤 3 mg 群 5.9% (3/51 例)、本剤 5 mg 群 2.0% (1/49 例)、本剤 10 mg 群 1.6% (1/61 例)、本剤 15mg 群 5.3% (3/57 例)、アダリムマブ群 13.2% (7/53 例)、プラセボ群 1.7% (1/59 例) に認められた。

投与 12 週時までの副作用は、本剤 1 mg 群 20.4% (11/54 例)、本剤 3 mg 群 17.6% (9/51 例)、本剤 5 mg 群 20.4% (10/49 例)、本剤 10 mg 群 36.1% (22/61 例)、本剤 15 mg 群 36.8% (21/57 例)、アダリムマブ群 35.8% (19/53 例)、プラセボ群 15.3% (9/59 例) に認められた。また、投与 24 週時まで (二

重盲検期)の副作用は、本剤 1 mg 群 27.0% (10/37 例)、本剤 1 mg→5mg 群 17.6% (3/17 例)、本剤 3 mg 群 20.6% (7/34 例)、本剤 3 mg→5mg 群 23.5% (4/17 例)、本剤 5 mg 群 24.5% (12/49 例)、本剤 10 mg 群 39.3% (24/61 例)、本剤 15 mg 群 36.8% (21/57 例)、アダリムマブ群 33.3% (3/9 例)、アダリムマブ→本剤 5 mg 群 38.6% (17/44 例)、プラセボ群 20.6% (7/34 例)、プラセボ→本剤 5 mg 群 16.0% (4/25 例)に認められた。

### 3) DMARD 効果不十分な RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.5: A3921045 試験<2009 年 2 月～2010 年 6 月>)

DMARD で効果不十分な外国人 RA 患者<sup>32</sup> (目標症例数 500 例<本剤 5 mg 群及び 10 mg 群各 200 例、プラセボ→本剤 5 mg 群及びプラセボ→本剤 10 mg 群各 50 例>)を対象に、本剤を単剤で投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5、10 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与することと設定され、投与期間は 6 ヶ月間と設定された。プラセボ群 (プラセボ→本剤 5 mg 群及びプラセボ→本剤 10 mg 群)は、投与 3 ヶ月時に二重盲検下で本剤 5 又は 10 mg に切り替えられることと設定された。

有効性の主要評価項目は、投与 3 ヶ月時の ACR20%改善率 (①)、投与 3 ヶ月時 HAQ-DI のベースラインからの平均変化量 (②) 及び投与 3 ヶ月時の DAS28-4(ESR)<2.6 達成率 (③) の 3 つが設定された。3 つの主要評価項目について本剤 2 用量群とプラセボ群との計 6 つの対比較における検定の多重性を調整するため、ゲート・キーピング法又はステップダウン法に基づく逐次的な検定手順が計画された。各対比較の検定の有意水準はすべて両側 5%とされ、当該評価項目の本剤 10 mg 群においては、一段上位の評価項目の本剤 10 mg 群が統計学的に有意であった場合に限り対比較を実施する手順とされ、当該評価項目の本剤 5 mg 群においては、同一評価項目の本剤 10 mg 群及び一段上位の評価項目の本剤 5 mg 群が統計学的に有意であった場合に限り対比較を実施する手順とされた。なお、プラセボとの比較を行う投与 3 ヶ月時までの有効性の解析は、プラセボ→本剤 5 mg 群及びプラセボ→本剤 10 mg 群を併合し、プラセボ群として扱われた。

無作為化された 611 例のうち、総投与症例 610 例 (本剤 5 mg 群 243 例、本剤 10 mg 群 245 例、プラセボ→本剤 5 mg 群 61 例、プラセボ→本剤 10 mg 群 61 例)が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 5 mg 群 4.5% (11/243 例)、本剤 10 mg 群 11.0% (27/245 例)、プラセボ→本剤 5 mg 群 11.5% (7/61 例)、プラセボ→本剤 10 mg 群 16.4% (10/61 例)に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤 5 mg 群 1.2%<3/243 例>、本剤 10 mg 群 3.7%<9/245 例>、プラセボ→本剤 5 mg 群 4.9%<3/61 例>、プラセボ→本剤 10 mg 群 3.3%<2/61 例>)等であった。

主要評価項目 (①) である投与 3 ヶ月時の ACR20%改善率は、プラセボ群 26.67% (32/120 例)、本剤 5 mg 群 59.75% (144/241 例)、本剤 10 mg 群 65.70% (159/242 例)であり、表 28 のとおり、本剤 5 mg 群及び本剤 10 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められた。また、副次評価項目である投与 3 ヶ月時における ACR50%、ACR70%改善率は表 28 のとおりであった。

<sup>32</sup> 主な選択基準: 米国リウマチ学会の診断基準で RA と診断され、①少なくとも 1 剤以上の DMARD (MTX を含む既存の DMARD 又は生物製剤)で効果不十分又は毒性のため無効例と判定されている、②圧痛/疼痛関節数及び腫脹関節数が各 6 関節以上、③CRP が 7 mg/L を超える、又は赤血球沈降速度 (ESR) が 28 mm/hr を超える活動性 RA 患者。

表 28 投与 3 ヶ月時の ACR20% (主要評価項目)、ACR50%、ACR70%改善率 (FAS、NRI<sup>a)</sup>)

|           | プラセボ群             | 本剤              |                 | プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup><br>p 値 <sup>b)</sup> |                                  |
|-----------|-------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------|
|           |                   | 本剤 5 mg 群       | 本剤 10 mg 群      | 本剤 5 mg 群                                             | 本剤 10 mg 群                       |
| ACR20%改善率 | 26.67<br>(32/120) | 59.75 (144/241) | 65.70 (159/242) | 33.08 [23.04, 43.13]<br>p<0.0001                      | 39.04 [29.12, 48.95]<br>p<0.0001 |
| ACR50%改善率 | 12.50<br>(15/120) | 31.12 (75/241)  | 36.78 (89/242)  | 18.62 [10.30, 26.94]                                  | 24.28 [15.80, 32.76]             |
| ACR70%改善率 | 5.83 (7/120)      | 15.35 (37/241)  | 20.25 (49/242)  | 9.52 [3.33, 15.71]                                    | 14.41 [7.84, 20.99]              |

%(例数)

a) 欠測値を非改善例として扱った non-responder imputation (NRI) 法。

b) 正規近似に基づく方法。

主要評価項目 (②) である投与 3 ヶ月時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群 -0.18±0.61、本剤 5 mg 群 -0.48±0.66、本剤 10 mg 群 -0.54±0.60 であり、表 29 のとおり、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群ともにプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた。

表 29 HAQ-DI の経時推移及びベースラインからの変化量の推移 (FAS<sup>a)</sup>)

|                                                                   | プラセボ群                         | 本剤 5 mg 群                        | 本剤 10 mg 群                       |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| ベースライン                                                            | 1.53±0.65 (122)               | 1.53±0.66 (240)                  | 1.50±0.64 (241)                  |
| 投与 2 週時                                                           | 1.43±0.64 (119)<br>-0.11±0.42 | 1.27±0.62 (240)<br>-0.27±0.49    | 1.21±0.65 (239)<br>-0.29±0.46    |
| 投与 1 ヶ月時                                                          | 1.40±0.64 (116)<br>-0.13±0.44 | 1.18±0.68 (237)<br>-0.35±0.58    | 1.09±0.66 (240)<br>-0.41±0.54    |
| 投与 2 ヶ月時                                                          | 1.40±0.68 (110)<br>-0.13±0.55 | 1.05±0.66 (240)<br>-0.48±0.61    | 0.97±0.68 (233)<br>-0.53±0.61    |
| 投与 3 ヶ月時                                                          | 1.35±0.73 (109)<br>-0.18±0.61 | 1.05±0.70 (238)<br>-0.48±0.66    | 0.97±0.69 (229)<br>-0.54±0.60    |
| 投与 3 ヶ月時におけるプラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup><br>p 値 <sup>b)</sup> | -                             | -0.31 [-0.43, -0.20]<br>p<0.0001 | -0.38 [-0.50, -0.27]<br>p<0.0001 |

平均値±標準偏差 (例数) 下段は HAQ-DI のベースラインからの変化量

a) 欠測値の補完はなし。

b) 投与群、時期、投与群と時期の交互作用、ベースライン値及び地域を固定効果、被験者を変量効果、Compound Symmetry の共分散構造とした反復測定線形混合効果モデル。

主要評価項目 (③) である投与 3 ヶ月時の DAS28-4(ESR)<2.6 達成率は、プラセボ群 4.39% (5/114 例)、本剤 5 mg 群 5.60% (13/232 例)、本剤 10 mg 群 8.73% (20/229 例) であり、表 30 のとおり、本剤 10 mg 群及び 5 mg 群はいずれもプラセボ群と統計学的な有意差は認められなかった。

表 30 投与 3 ヶ月時の DAS28-4(ESR)<2.6 達成率 (FAS、NRI<sup>a)</sup>)

| プラセボ群        | 本剤            |               | プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup><br>p 値 <sup>b)</sup> |                                |
|--------------|---------------|---------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------|
|              | 本剤 5 mg 群     | 本剤 10 mg 群    | 本剤 5 mg 群                                             | 本剤 10 mg 群                     |
| 4.39 (5/114) | 5.60 (13/232) | 8.73 (20/229) | 1.22 [-3.57, 6.00]<br>c)                              | 4.35 [-0.90, 9.59]<br>p=0.1042 |

%(例数)

a) 欠測値を非改善例として扱った non-responder imputation (NRI) 法。

b) 正規近似に基づく方法。

c) 本剤 10 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められなかったことから、第 1 種の過誤確率を名義水準以下に制御するため、本剤 5 mg 群とプラセボ群との対比較は実施されなかった。

投与 3 ヶ月時までの有害事象は、本剤 5 mg 群 51.0% (124/243 例)、本剤 10 mg 群 56.7% (139/245 例)、プラセボ群 54.9% (67/122 例) に認められ、主な事象は表 31 のとおりであった。

投与 3 ヶ月時から 6 ヶ月時までの有害事象は、本剤 5 mg 群 39.9% (97/243 例)、本剤 10 mg 群 41.2% (101/245 例)、プラセボ→本剤 5 mg 群 36.1% (22/61 例)、プラセボ→本剤 10 mg 群 39.3% (24/61 例) に認められ、主な事象は上気道感染 (本剤 5 mg 群 4.1%<10/243 例>、本剤 10 mg 群 2.9%<7/245 例>、プラセボ→本剤 5 mg 群 6.6%<4/61 例>、プラセボ→本剤 10 mg 群 1.6%<1/61 例>)、頭痛 (本剤 5 mg 群 3.3%<8/243 例>、本剤 10 mg 群 1.6%<4/245 例>、プラセボ→本剤 5 mg 群 1.6%<1/61 例>、プラセボ→本剤 10 mg 群 4.9%<3/61 例>) 等であった。

表 31 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象（投与開始～3 ヶ月まで、安全性評価対象集団）

| 事象名              | プラセボ群<br>(122 例) | 本剤 5 mg 群<br>(243 例) | 本剤 10 mg 群<br>(245 例) |
|------------------|------------------|----------------------|-----------------------|
| 頭痛               | 3 (2.5)          | 13 (5.3)             | 11 (4.5)              |
| 下痢               | 3 (2.5)          | 11 (4.5)             | 9 (3.7)               |
| 上気道感染            | 6 (4.9)          | 11 (4.5)             | 8 (3.3)               |
| 悪心               | 3 (2.5)          | 7 (2.9)              | 9 (3.7)               |
| 尿路感染             | 3 (2.5)          | 4 (1.6)              | 10 (4.1)              |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.8)          | 3 (1.2)              | 10 (4.1)              |
| 末梢性浮腫            | 3 (2.5)          | 7 (2.9)              | 5 (2.0)               |
| 消化不良             | 4 (3.3)          | 5 (2.1)              | 6 (2.4)               |
| 貧血               | 2 (1.6)          | 4 (1.6)              | 6 (2.4)               |
| 上腹部痛             | 0                | 6 (2.5)              | 4 (1.6)               |
| 便秘               | 3 (2.5)          | 5 (2.1)              | 5 (2.0)               |
| 背部痛              | 2 (1.6)          | 5 (2.1)              | 5 (2.0)               |
| 高血圧              | 2 (1.6)          | 2 (0.8)              | 7 (2.9)               |
| 胃炎               | 3 (2.5)          | 3 (1.2)              | 6 (2.4)               |
| 鼻咽頭炎             | 2 (1.6)          | 4 (1.6)              | 5 (2.0)               |
| 関節リウマチ           | 1 (0.8)          | 6 (2.5)              | 2 (0.8)               |
| 浮動性めまい           | 4 (3.3)          | 3 (1.2)              | 5 (2.0)               |
| 鎖感覚              | 0                | 6 (2.5)              | 1 (0.4)               |
| インフルエンザ          | 4 (3.3)          | 2 (0.8)              | 4 (1.6)               |
| 関節痛              | 3 (2.5)          | 2 (0.8)              | 2 (0.8)               |
| 発熱               | 3 (2.5)          | 2 (0.8)              | 1 (0.4)               |

例数 (%)

死亡例は、本剤 10 mg 群 1 例（心停止/高カリウム血症/無力症/多臓器不全/うっ血性心不全）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤 5 mg 群 6 例（下肢骨折、低血糖症、慢性閉塞性肺疾患、血小板減少症、蜂巣炎、上腕骨骨折/膝蓋骨骨折各 1 例）、本剤 10 mg 群 10 例（回転性めまい/嘔吐/低ナトリウム血症/心筋梗塞、うっ血性心不全/慢性閉塞性肺疾患/心房細動/気管支炎、非小細胞肺癌/肺線維症/糖尿病、結核性胸膜炎、肝膿瘍、急性胆嚢炎、腹壁形成/人工乳房移植、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎盂腎炎、無力症/うっ血性心不全/多臓器不全各 1 例）、プラセボ→本剤 5 mg 群 4 例（肺塞栓症/深部静脈血栓症/蜂巣炎、大発作痙攣、関節リウマチ、一過性脳虚血発作各 1 例）、プラセボ→本剤 10 mg 群 2 例（睡眠時無呼吸症候群、子宮平滑筋腫/子宮ポリープ各 1 例）に認められた。中止に至った有害事象は、本剤 5 mg 群 3 例、本剤 10 mg 群 10 例、プラセボ→本剤 5 mg 群 3 例、プラセボ→本剤 5 mg 群 2 例に認められた。

投与 3 ヶ月時までの副作用は、本剤 5 mg 群 25.9% (63/243 例)、本剤 10mg 群 31.4% (77/245 例)、プラセボ群 27.0% (33/122 例) に、投与 3 ヶ月時から 6 ヶ月時までの副作用は、本剤 5 mg 群 16.0% (39/243 例)、本剤 10 mg 群 22.4% (55/245 例)、プラセボ→本剤 5 mg 群 21.3% (13/61 例)、プラセボ→本剤 10 mg 群 18.0% (11/61 例) に認められた。

#### 4) DMARD 効果不十分な RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3: A3921046 試験<2009 年 5 月～2011 年 1 月>)

DMARD で効果不十分な外国人 RA 患者<sup>33</sup>（目標症例数 750 例<本剤 5 mg 群及び 10 mg 群各 300 例、プラセボ→本剤 5 mg 群及びプラセボ→本剤 10 mg 群各 75 例>）を対象に、DMARD 併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、DMARD 併用下で、本剤 5、10 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与することと設定され、投与期間は 12 ヶ月間と設定された。なお、DMARD については、アザチオプリンやシクロスポ

<sup>33</sup> 主な選択基準：米国リウマチ学会の診断基準で RA と診断され、①少なくとも 1 剤以上の DMARD（MTX を含む既存の DMARD 又は生物製剤）で効果不十分又は毒性のため無効例と判定されている、②圧痛/疼痛関節数及び腫脹関節数が各 4 関節以上、③CRP が 7 mg/L を超える、又は赤血球沈降速度（ESR）が 28 mm/hr を超える活動性 RA 患者。

リン等の強い免疫抑制剤を除く 1 種類以上の既存の DMARD を、各地域の規制で決められた用法・用量に基づき同一用量で試験期間を通じて継続投与することと設定された<sup>34</sup>。

本試験は、2 期（投与 6 ヶ月時まで：プラセボ対照二重盲検期間、投与 6 ヶ月時以降：二重盲検実薬延長期間）から構成され、プラセボ群（プラセボ→本剤 5 mg 群及びプラセボ→本剤 10 mg 群）において、投与 3 ヶ月時に Non-responder<sup>35</sup>と判定された被験者は、二重盲検下で本剤 5 mg 又は 10 mg 投与に切り替え、投与 6 ヶ月時に全例が二重盲検下で本剤 5 mg 又は 10 mg 投与に切り替えることと設定された。なお、プラセボ群及び本剤群ともに、投与 3 ヶ月時に Non-responder と判定された被験者については、それ以降の有効性データは欠測値として扱われ、補完の対象とされた。

有効性の主要評価項目は、投与 6 ヶ月時の ACR20%改善率（①）、投与 3 ヶ月時 HAQ-DI のベースラインからの平均変化量（②）及び投与 6 ヶ月時の DAS28-4(ESR)<2.6 達成率（③）の 3 つが設定された。3 つの主要評価項目について本剤 2 用量群とプラセボ群との計 6 つの対比較における検定の多重性を調整するため、ゲート・キーピング法又はステップダウン法に基づく逐次的な検定手順が計画された。各対比較の検定の有意水準はすべて両側 5%とされ、当該評価項目の本剤 10 mg 群においては、一段上位の評価項目の本剤 10 mg 群が統計学的に有意であった場合に限り対比較を実施する手順とされ、当該評価項目の本剤 5 mg 群においては、同一評価項目の本剤 10 mg 群及び一段上位の評価項目の本剤 5 mg 群が統計学的に有意であった場合に限り対比較を実施する手順とされた。なお、プラセボとの比較を行う投与 3 ヶ月時までの有効性の解析は、プラセボ→本剤 5 mg 群及びプラセボ→本剤 10 mg 群を併合し、プラセボ群として扱われた。

無作為化された 795 例のうち、総投与症例 792 例（本剤 5 mg 群 315 例、本剤 10 mg 群 318 例、プラセボ群→本剤 5 mg 群 79 例、プラセボ群→本剤 10 mg 群 80 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 5 mg 群 17.1%（54/315 例）、本剤 10 mg 群 20.8%（66/318 例）、プラセボ→本剤 5 mg 群 10.1%（8/79 例）、プラセボ→本剤 10 mg 群 16.3%（13/80 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤 5 mg 群 6.3%<20/315 例>、本剤 10 mg 群 9.1%<29/318 例>、プラセボ→本剤 5 mg 群 2.5%<2/79 例>、プラセボ→本剤 10 mg 群 3.8%<3/80 例>）、効果不十分（本剤 5 mg 群 5.1%<16/315 例>、本剤 10 mg 群 3.8%<12/318 例>、プラセボ→本剤 5 mg 群 3.8%<3/79 例>、プラセボ→本剤 10 mg 群 3.8%<3/80 例>）等であった。プラセボ群において、投与 3 ヶ月時に Non-responder と判定されプラセボから本剤投与に切り替えられた被験者の割合は、プラセボ→本剤 5 mg 群 48.1%（38/79 例）及びプラセボ→本剤 10 mg 群 50%（40/80 例）であった。

主要評価項目（①）である投与 6 ヶ月時の ACR20%改善率は、プラセボ群 31.21%（49/157 例）、本剤 5 mg 群 52.73%（164/311 例）、本剤 10 mg 群 58.25%（180/309 例）であり、表 32 のとおり、本剤 5 mg 群及び本剤 10 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた。また、副次評価項目である投与 6 ヶ月時における ACR50%、ACR70%改善率は表 32 のとおりであった。

<sup>34</sup> すべての強い免疫抑制剤及び生物製剤はウォッシュアウトすることとされた。主に併用された DMARD は MTX、レフルノミド等であった。

<sup>35</sup> 腫脹関節数及び圧痛/疼痛関節数について、いずれもベースラインから 20%以上の減少（改善）が認められなかった患者。

表 32 投与 6 ヶ月時の ACR20% (主要評価項目)、ACR50%、ACR70%改善率 (FAS、NRI<sup>a)</sup>)

|           | プラセボ群<br>+DMARD   | 本剤+DMARD        |                 | プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup><br>p 値 <sup>b)</sup> |                                  |
|-----------|-------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------|
|           |                   | 本剤 5 mg 群       | 本剤 10 mg 群      | 本剤 5 mg 群                                             | 本剤 10 mg 群                       |
| ACR20%改善率 | 31.21<br>(49/157) | 52.73 (164/311) | 58.25 (180/309) | 21.52 [12.39, 30.65]<br>p<0.0001                      | 27.04 [17.94, 36.13]<br>p<0.0001 |
| ACR50%改善率 | 12.74<br>(20/157) | 33.76 (105/311) | 36.57 (113/309) | 21.02 [13.61, 28.42]                                  | 23.83 [16.34, 31.31]             |
| ACR70%改善率 | 3.18 (5/157)      | 13.18 (41/311)  | 16.18 (50/309)  | 9.99 [5.34, 14.65]                                    | 12.99 [8.05, 17.93]              |

%(例数)

a) 欠測値 (投与 3 ヶ月時の切り替え例と Non-responder 例、投与 6 ヶ月時までの中止例) を非改善例として扱った non-responder imputation (NRI) 法。

b) 正規近似に基づく方法。

主要評価項目 (②) である投与 3 ヶ月時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群 -0.16±0.54、本剤 5 mg 群 -0.45±0.53、本剤 10 mg 群 -0.54±0.60 であり、表 33 のとおり、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた。

表 33 HAQ-DI の経時推移及びベースラインからの変化量の推移 (FAS<sup>a)</sup>)

|                                                                       | プラセボ群<br>+DMARD               | 本剤 5 mg 群<br>+DMARD                 | 本剤 10 mg 群<br>+DMARD                |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| ベースライン                                                                | 1.35±0.66 (157)               | 1.44±0.69 (311)                     | 1.43±0.68 (315)                     |
| 投与 2 週時                                                               | 1.28±0.66 (156)<br>-0.06±0.35 | 1.24±0.69 (310)<br>-0.20±0.42       | 1.14±0.67 (305)<br>-0.28±0.45       |
| 投与 1 ヶ月時                                                              | 1.20±0.67 (154)<br>-0.14±0.40 | 1.12±0.67 (304)<br>-0.31±0.50       | 1.01±0.65 (303)<br>-0.41±0.55       |
| 投与 2 ヶ月時                                                              | 1.20±0.63 (150)<br>-0.14±0.49 | 1.03±0.68 (299)<br>-0.41±0.51       | 0.93±0.66 (300)<br>-0.49±0.56       |
| 投与 3 ヶ月時                                                              | 1.16±0.67 (148)<br>-0.16±0.54 | 0.98±0.67 (293)<br>-0.45±0.53       | 0.88±0.67 (292)<br>-0.54±0.60       |
| 投与 3 ヶ月時における<br>プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup><br>p 値 <sup>b)</sup> | -                             | -0.26 [-0.35,<br>-0.16]<br>p<0.0001 | -0.35 [-0.44,<br>-0.26]<br>p<0.0001 |

平均値±標準偏差 (例数) 下段は HAQ-DI のベースラインからの変化量

a) 欠測値の補完はなし。

b) 投与群、時期、投与群と時期の交互作用、ベースライン値及び地域を固定効果、被験者を変量効果、Compound Symmetry の共分散構造とした反復測定線形混合効果モデル。

主要評価項目 (③) である投与 6 ヶ月時の DAS28-4 (ESR) <2.6 達成率は、プラセボ群 2.70% (4/148 例)、本剤 5 mg 群 9.13% (24/263 例)、本剤 10 mg 群 13.33% (36/270 例) であり、表 34 のとおり、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた。

表 34 投与 6 ヶ月時の DAS28-4 (ESR) <2.6 達成率 (FAS、NRI<sup>a)</sup>)

| プラセボ群<br>+DMARD | 本剤+DMARD      |                | プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> 、p 値 <sup>b)</sup> |                                 |
|-----------------|---------------|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                 | 本剤 5 mg 群     | 本剤 10 mg 群     | 本剤 5 mg 群                                           | 本剤 10 mg 群                      |
| 2.70 (4/148)    | 9.13 (24/263) | 13.33 (36/270) | 6.42 [2.07, 10.77]<br>p=0.0038                      | 10.63 [5.80, 15.45]<br>p<0.0001 |

%(例数)

a) 欠測値 (投与 3 ヶ月時の切り替え例と Non-responder 例、投与 6 ヶ月時までの中止例) を非改善例として扱った non-responder imputation (NRI) 法。

b) 正規近似に基づく方法。

投与 3 ヶ月時までの有害事象は、本剤 5 mg 群 52.7% (166/315 例)、本剤 10 mg 群 54.4% (173/318 例)、プラセボ群 61.0% (97/159 例) に認められ、主な事象は表 35 のとおりであった。

投与 3 ヶ月時から 6 ヶ月時までの有害事象は、本剤 5 mg 群 38.4% (121/315 例)、本剤 10 mg 群 39.0% (124/318 例)、プラセボ群 25.9% (21/81 例)、プラセボ→本剤 5 mg 群 42.1% (16/38 例)、プラセボ→本剤 10 mg 群 45.0% (18/40 例) に認められ、主な事象は上気道感染 (本剤 5 mg 群 4.1%<13/315 例>、本剤 10 mg 群 2.8%<9/318 例>、プラセボ→本剤 5 mg 群 2.6%<1/38 例>、プラセボ→本剤 10 mg 群 7.5%<3/40 例>)、末梢性浮腫 (本剤 5 mg 群 1.3%<4/315 例>、本剤 10 mg 群 2.5%<8/318 例>、プラセボ群 1.2%<1/81 例>、プラセボ→本剤 5 mg 群 7.9%<3/38 例>) 等であった。

投与 6 ヶ月以降の有害事象は、本剤 5 mg 群 33.0% (104/315 例)、本剤 10 mg 群 42.5% (135/318 例)、

プラセボ→本剤 5 mg 群 43.0% (34/79 例)、プラセボ→本剤 10 mg 群 36.3% (29/80 例) に認められ、最も多く認められた事象は上気道感染（本剤 5 mg 群 3.5%<11/315 例>、本剤 10 mg 群 5.7%<18/318 例>、プラセボ→本剤 5 mg 群 3.8%<3/79 例>、プラセボ→本剤 10 mg 群 3.8%<3/80 例>）であった。

表 35 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象（投与開始～3 ヶ月まで、安全性評価対象集団）

| 事象名    | プラセボ群<br>(159 例) | 本剤 5 mg 群<br>(315 例) | 本剤 10 mg 群<br>(318 例) |
|--------|------------------|----------------------|-----------------------|
| 上気道感染  | 7 (4.4)          | 19 (6.0)             | 23 (7.2)              |
| 下痢     | 6 (3.8)          | 14 (4.4)             | 10 (3.1)              |
| 鼻咽頭炎   | 12 (7.5)         | 16 (5.1)             | 7 (2.2)               |
| 頭痛     | 6 (3.8)          | 12 (3.8)             | 10 (3.1)              |
| 悪心     | 4 (2.5)          | 11 (3.5)             | 8 (2.5)               |
| 胃炎     | 3 (1.9)          | 8 (2.5)              | 6 (1.9)               |
| 消化不良   | 2 (1.3)          | 4 (1.3)              | 8 (2.5)               |
| 背部痛    | 0                | 4 (1.3)              | 8 (2.5)               |
| ALT 増加 | 4 (2.5)          | 6 (1.9)              | 6 (1.9)               |
| 高血圧    | 1 (0.6)          | 4 (1.3)              | 7 (2.2)               |
| 気管支炎   | 4 (2.5)          | 7 (2.2)              | 3 (0.9)               |
| 貧血     | 3 (1.9)          | 7 (2.2)              | 2 (0.6)               |
| 嘔吐     | 3 (1.9)          | 7 (2.2)              | 2 (0.6)               |
| 咽頭炎    | 5 (3.1)          | 3 (1.0)              | 5 (1.6)               |
| 関節リウマチ | 6 (3.8)          | 3 (1.0)              | 2 (0.6)               |

例数 (%)

死亡例は、本剤 5 mg 群 2 例（外傷性脳損傷/頭蓋内出血、関節リウマチ/出血性十二指腸潰瘍）、本剤 10 mg 群 2 例（肺高血圧症/呼吸不全、急性心不全）に認められ、本剤 10 mg 群 1 例（肺高血圧症/呼吸不全）については治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は、本剤 5 mg 群 21 例、本剤 10 mg 群 24 例、プラセボ→本剤 5 mg 群 7 例、プラセボ→本剤 10 mg 群 1 例に認められ、主な事象は表 36 のとおりであった。中止に至った有害事象は、本剤 5 mg 群 20 例、本剤 10 mg 群 29 例、プラセボ群 3 例、プラセボ→本剤 10 mg 群 2 例に認められた。

表 36 全体で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

| 事象名    | 本剤 5 mg 群<br>(315 例) | 本剤 10 mg 群<br>(318 例) | プラセボ→本<br>剤 5 mg 群<br>(79 例) | プラセボ→本<br>剤 10 mg 群<br>(80 例) |
|--------|----------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 胸痛     | 2                    | 1                     | 1                            | 0                             |
| 関節リウマチ | 2                    | 0                     | 2                            | 0                             |
| 変形性関節症 | 1                    | 0                     | 1                            | 0                             |
| 肺炎     | 0                    | 2                     | 0                            | 0                             |
| 肺結核    | 0                    | 2                     | 0                            | 0                             |
| 腱断裂    | 0                    | 2                     | 0                            | 0                             |

例数

投与 3 ヶ月時までの副作用は、本剤 5 mg 群 35.2% (111/315 例)、本剤 10 mg 群 35.8% (114/318 例)、プラセボ群 31.4% (50/159 例) に、投与 3 ヶ月時から 6 ヶ月時までの副作用は、本剤 5 mg 群 20.3% (64/315 例)、本剤 10 mg 群 20.1% (64/318 例)、プラセボ群 11.1% (9/81 例)、プラセボ→本剤 5 mg 群 23.7% (9/38 例)、プラセボ→本剤 10 mg 群 32.5% (13/40 例) に、投与 6 ヶ月以降の副作用は、本剤 5 mg 群 16.8% (53/315 例)、本剤 10 mg 群 23.0% (73/318 例)、プラセボ→本剤 5 mg 群 22.8% (18/79 例)、プラセボ→本剤 10 mg 群 22.5% (18/80 例) に認められた。

5) MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.4: A3921064 試験<2009 年 5 月～2011 年 3 月>)

MTX で効果不十分な外国人 RA 患者<sup>36</sup>（目標症例数 700 例<本剤 5 mg 群、10 mg 群及びアダリムマブ群各 200 例、プラセボ→本剤 5 mg 及びプラセボ→本剤 10 mg 群各 50 例>）を対象に、MTX 併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びアダリムマブを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、MTX 併用下で、本剤 5、10 mg 若しくはプラセボを 1 日 2 回経口投与、又はアダリムマブ 40 mg を 2 週に 1 回皮下投与することと設定され、投与期間は 12 ヶ月間と設定された。なお、MTX については、一定の用量で継続投与することと設定された。

本試験は、2 期（投与 6 ヶ月時まで：プラセボ対照二重盲検期間、投与 6 ヶ月時以降：二重盲検実薬延長期間）から構成され、プラセボ群（プラセボ→本剤 5 mg 群及びプラセボ→本剤 10 mg 群）において、投与 3 ヶ月時に Non-responder<sup>37</sup>と判定された被験者は、二重盲検下で本剤 5 mg 又は 10 mg 投与に切り替え、投与 6 ヶ月時に全例が二重盲検下で本剤 5 mg 又は 10 mg 投与に切り替えることと設定された。なお、プラセボ群、本剤群、アダリムマブ群のいずれも、投与 3 ヶ月時に Non-responder と判定された被験者については、それ以降の有効性データは欠測値として扱われ、補完の対象とされた。

有効性の主要評価項目は、投与 6 ヶ月時の ACR20%改善率 (①)、投与 3 ヶ月時 HAQ-DI のベースラインからの平均変化量 (②) 及び投与 6 ヶ月時の DAS28-4(ESR)<2.6 達成率 (③) の 3 つが設定された。3 つの主要評価項目について本剤 2 用量群とプラセボ群との計 6 つの対比較における検定の多重性を調整するため、ゲート・キープ法又はステップダウン法に基づく逐次的な検定手順が計画された。各対比較の検定の有意水準はすべて両側 5%とされ、当該評価項目の本剤 10 mg 群においては、一段上位の評価項目の本剤 10 mg 群が統計学的に有意であった場合に限り対比較を実施する手順とされ、当該評価項目の本剤 5 mg 群においては、同一評価項目の本剤 10 mg 群及び一段上位の評価項目の本剤 5 mg 群が統計学的に有意であった場合に限り対比較を実施する手順とされた。なお、プラセボとの比較を行う投与 3 ヶ月時までの有効性の解析は、プラセボ→本剤 5 mg 群及びプラセボ→本剤 10 mg 群を併合し、プラセボ群として扱われた。

無作為化された 717 例（本剤 5 mg 群 204 例、本剤 10 mg 群 201 例、プラセボ→本剤 5 mg 群 56 例、プラセボ→本剤 10 mg 群 52 例、アダリムマブ群 204 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 5 mg 群 26.5% (54/204 例)、本剤 10 mg 群 21.4% (43/201 例)、プラセボ→本剤 5 mg 群 16.1% (9/56 例)、プラセボ→本剤 10 mg 群 25.0% (13/52 例)、アダリムマブ群 20.6% (42/204 例) に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤 5 mg 群 11.8%<24/204 例>）、本剤 10 mg 群 11.9%<24/201 例>）、プラセボ→本剤 5 mg 群 3.6%<2/56 例>、プラセボ→本剤 10 mg 群 9.6%<5/52 例>、アダリムマブ群 10.8%<22/204 例>）等であった。プラセボ群において、投与 3 ヶ月時に Non-responder と判定されプラセボから本剤投与に切り替えられた被験者の割合は、プラセボ→本剤 5 mg 群 50.0% (28/56 例) 及びプラセボ→本剤 10 mg 群 40.4% (21/52 例) であった。本剤 5 mg 群、10 mg 群及びアダリムマブ群において、投与 3 ヶ月時に Non-responder と判定された被験者の割合はそれぞれ 24.5% (50/204 例)、23.4% (47/201 例) 及び 28.4% (58/204 例) であった。

主要評価項目 (①) である投与 6 ヶ月時の ACR20%改善率は、プラセボ群 28.30% (30/106 例)、本剤 5 mg 群 51.53% (101/196 例)、本剤 10 mg 群 52.55% (103/196 例)、アダリムマブ群 47.24% (94/199 例) であり、表 37 のとおり、本剤 5 mg 群及び本剤 10 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的

<sup>36</sup> 主な選択基準：米国リウマチ学会の診断基準で RA と診断され、①治験薬投与開始 4 ヶ月以上前から MTX 投与を受けており、かつ治験薬投与開始前 6 週間以上同一用量 (7.5 ~25 mg/週) で投与されている、②圧痛/疼痛関節数及び腫脹関節数が各 6 関節以上、③CRP が 7 mg/L を超える、又は赤血球沈降速度 (ESR) が 28 mm/hr を超える活動性 RA 患者。

<sup>37</sup> 腫脹関節数及び圧痛/疼痛関節数について、いずれもベースラインから 20%以上の減少 (改善) が認められなかった患者。

な有意差が認められた。また、副次的評価項目である投与 6 ヶ月時における ACR50%、ACR70%改善率は表 37 のとおりであった。

表 37 投与 6 ヶ月時の ACR20% (主要評価項目)、ACR50%、ACR70%改善率 (FAS、NRI<sup>a)</sup>)

|               | プラセボ群<br>+MTX     | 本剤<br>5 mg 群<br>+MTX | 本剤<br>10 mg 群<br>+MTX | アダリムマブ群<br>+MTX   | プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> 、<br>p 値 <sup>b)</sup> |                                        |                           |
|---------------|-------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------|
|               |                   |                      |                       |                   | 本剤<br>5 mg 群<br>+MTX                                    | 本剤<br>10 mg 群<br>+MTX                  | アダリムマブ群<br>+MTX           |
| ACR20%<br>改善率 | 28.30<br>(30/106) | 51.53<br>(101/196)   | 52.55<br>(103/196)    | 47.24<br>(94/199) | 23.22<br>[12.16,<br>34.29]<br>p<0.0001                  | 24.24<br>[13.18,<br>35.31]<br>p<0.0001 | 18.93<br>[7.90,<br>29.96] |
| ACR50%<br>改善率 | 12.26<br>(13/106) | 36.73<br>(72/196)    | 34.69<br>(68/196)     | 27.64<br>(55/199) | 24.47<br>[15.27,<br>33.66]                              | 22.42<br>[13.29,<br>31.56]             | 15.37<br>[6.56,<br>24.18] |
| ACR70%<br>改善率 | 1.89<br>(2/106)   | 19.90<br>(39/196)    | 21.94<br>(43/196)     | 9.05<br>(18/199)  | 18.01<br>[11.85,<br>24.17]                              | 20.05<br>[13.70,<br>26.39]             | 7.15<br>[2.40,<br>11.91]  |

% (例数)

a) 欠測値 (投与 3 ヶ月時の切り替え例と Non-responder 例、投与 6 ヶ月時までの中止例) を非改善例として扱った non-responder imputation (NRI) 法。

b) 正規近似に基づく方法。

主要評価項目 (②) である投与 3 ヶ月時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群 -0.17±0.56、本剤 5 mg 群 -0.49±0.59、本剤 10 mg 群 -0.59±0.58、アダリムマブ群 -0.45±0.52 であり、表 38 のとおり、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた。

表 38 HAQ-DI の経時推移及びベースラインからの変化量の推移 (FAS<sup>a)</sup>)

|                                                                       | プラセボ群<br>+MTX                 | 本剤 5 mg 群<br>+MTX                | 本剤 10 mg 群<br>+MTX               | アダリムマブ群<br>+MTX               |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| ベースライン                                                                | 1.42±0.68 (106)               | 1.50±0.64 (201)                  | 1.53±0.63 (199)                  | 1.50±0.59 (201)               |
| 投与 1 ヶ月時                                                              | 1.32±0.69 (106)<br>-0.10±0.40 | 1.15±0.66 (194)<br>-0.34±0.53    | 1.11±0.67 (196)<br>-0.41±0.49    | 1.12±0.64 (198)<br>-0.37±0.48 |
| 投与 3 ヶ月時                                                              | 1.25±0.67 (99)<br>-0.17±0.56  | 1.00±0.72 (188)<br>-0.49±0.59    | 0.94±0.75 (185)<br>-0.59±0.58    | 1.05±0.64 (190)<br>-0.45±0.52 |
| 投与 3 ヶ月時における<br>プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup><br>p 値 <sup>b)</sup> | -                             | -0.31 [-0.43, -0.19]<br>p<0.0001 | -0.38 [-0.50, -0.25]<br>p<0.0001 | -0.25 [-0.37, -0.13]          |

平均値±標準偏差 (例数) 下段は HAQ-DI のベースラインからの変化量

a) 欠測値の補完はなし。

b) 投与群、時期、投与群と時期の交互作用、ベースライン値及び地域を固定効果、被験者を変量効果、Compound Symmetry の共分散構造とした反復測定線形混合効果モデル。

主要評価項目 (③) である投与 6 ヶ月時の DAS28-4 (ESR) <2.6 達成率は、プラセボ群 1.09% (1/92 例)、本剤 5 mg 群 6.21% (11/177 例)、本剤 10 mg 群 12.50% (22/176 例)、アダリムマブ群 6.74% (12/178 例) であり、表 39 のとおり、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた。

表 39 投与 6 ヶ月時の DAS28-4 (ESR) <2.6 達成率 (FAS、NRI<sup>a)</sup>)

| プラセボ群<br>+MTX  | 本剤 5 mg 群<br>+MTX | 本剤 10 mg 群<br>+MTX | アダリムマブ群<br>+MTX  | プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> 、p 値 <sup>b)</sup> |                                 |                   |
|----------------|-------------------|--------------------|------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------|
|                |                   |                    |                  | 本剤 5 mg 群+MTX                                       | 本剤 10 mg 群+MTX                  | アダリムマブ群<br>+MTX   |
| 1.09<br>(1/92) | 6.21<br>(11/177)  | 12.50<br>(22/176)  | 6.74<br>(12/178) | 5.12 [0.98, 9.26]<br>p=0.0151                       | 11.41 [6.08, 16.73]<br>p<0.0001 | 5.65 [1.40, 9.90] |

% (例数)

a) 欠測値 (投与 3 ヶ月時の切り替え例と Non-responder 例、投与 6 ヶ月時までの中止例) を非改善例として扱った non-responder imputation (NRI) 法。

b) 正規近似に基づく方法。

投与 3 ヶ月時までの有害事象は、本剤 5 mg 群 52.0% (106/204 例)、本剤 10 mg 群 46.8% (94/201 例)、アダリムマブ群 51.5% (105/204 例)、プラセボ群 47.2% (51/108 例) に認められ、主な事象は表 40 のとおりであった。

投与3ヵ月時から6ヵ月時までの有害事象は、本剤5mg群32.8% (67/204例)、本剤10mg群30.8% (62/201例)、アダリムマブ群33.3% (68/204例)、プラセボ群27.1% (16/59例)、プラセボ→本剤5mg群25.0% (7/28例)、プラセボ→本剤10mg群42.9% (9/21例)に認められ、主な事象は尿路感染(本剤5mg群2.0%<4/204例>、アダリムマブ群2.9%<6/204例>、プラセボ→本剤5mg群3.6%<1/28例>、プラセボ→本剤10mg群4.8%<1/21例>)、鼻咽頭炎(本剤5mg群2.5%<5/204例>、本剤10mg群1.0%<2/201例>、アダリムマブ群1.5%<3/204例>、プラセボ群1.7%<1/59例>)等であった。

投与6ヵ月時以降の有害事象は、本剤5mg群43.6% (89/204例)、本剤10mg群41.8% (84/201例)、アダリムマブ群40.7% (83/204例)、プラセボ→本剤5mg群32.1% (18/56例)、プラセボ→本剤10mg群40.4% (21/52例)に認められ、主な事象は気管支炎(本剤5mg群2.5%<5/204例>、本剤10mg群4.0%<8/201例>、アダリムマブ群2.0%<4/204例>、プラセボ→本剤5mg群3.6%<2/56例>、プラセボ→本剤10mg群3.8%<2/52例>)、上気道感染(本剤5mg群3.9%<8/204例>、本剤10mg群2.5%<5/201例>、アダリムマブ群2.0%<4/204例>、プラセボ→本剤5mg群1.8%<1/56例>、プラセボ→本剤10mg群1.9%<1/52例>)等であった。

表 40 いずれかの群で2%以上認められた有害事象(投与開始～3ヵ月まで、安全性評価対象集団)

| 事象名              | プラセボ群<br>(108例) | 本剤5mg群<br>(204例) | 本剤10mg群<br>(201例) | アダリムマブ群<br>(204例) |
|------------------|-----------------|------------------|-------------------|-------------------|
| 上気道感染            | 1 (0.9)         | 9 (4.4)          | 7 (3.5)           | 7 (3.4)           |
| 頭痛               | 2 (1.9)         | 8 (3.9)          | 6 (3.0)           | 5 (2.5)           |
| 鼻咽頭炎             | 0               | 8 (3.9)          | 4 (2.0)           | 7 (3.4)           |
| 高血圧              | 2 (1.9)         | 2 (1.0)          | 6 (3.0)           | 0                 |
| 尿路感染             | 0               | 5 (2.5)          | 3 (1.5)           | 7 (3.4)           |
| 下痢               | 0               | 5 (2.5)          | 2 (1.0)           | 2 (1.0)           |
| 末梢性浮腫            | 3 (2.8)         | 3 (1.5)          | 4 (2.0)           | 3 (1.5)           |
| ALT増加            | 0               | 3 (1.5)          | 4 (2.0)           | 1 (0.5)           |
| 消化不良             | 2 (1.9)         | 4 (2.0)          | 3 (1.5)           | 3 (1.5)           |
| 帯状疱疹             | 0               | 0                | 6 (3.0)           | 0                 |
| 上腹部痛             | 1 (0.9)         | 4 (2.0)          | 2 (1.0)           | 3 (1.5)           |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.9)         | 1 (0.5)          | 4 (2.0)           | 1 (0.5)           |
| 気管支炎             | 1 (0.9)         | 2 (1.0)          | 3 (1.5)           | 4 (2.0)           |
| 嘔吐               | 1 (0.9)         | 4 (2.0)          | 0                 | 0                 |
| 関節リウマチ           | 2 (1.9)         | 4 (2.0)          | 0                 | 1 (0.5)           |
| 発疹               | 1 (0.9)         | 1 (0.5)          | 3 (1.5)           | 4 (2.0)           |
| 関節痛              | 1 (0.9)         | 2 (1.0)          | 1 (0.5)           | 4 (2.0)           |
| 咳嗽               | 3 (2.8)         | 0                | 2 (1.0)           | 4 (2.0)           |

例数 (%)

死亡例は、本剤5mg群1例(肺炎)、アダリムマブ群1例(心停止)に認められ、本剤5mg群1例(肺炎)については治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は、本剤5mg群32例、本剤10mg群22例、アダリムマブ群20例、プラセボ→本剤5mg群3例、プラセボ→本剤10mg群7例に認められ、主な事象は表41のとおりであった。中止に至った有害事象は、本剤5mg群24例、本剤10mg群24例、アダリムマブ群21例、プラセボ群4例、プラセボ→本剤5mg群1例、プラセボ→本剤10mg群2例に認められた。

表 41 全体で2例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

| 事象名    | 本剤 5 mg 群<br>(204 例) | 本剤 10 mg 群<br>(201 例) | プラセボ→本<br>剤 5 mg 群<br>(56 例) | プラセボ→本<br>剤 10 mg 群<br>(52 例) | アダリムマブ<br>群<br>(204 例) |
|--------|----------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| 上腕骨骨折  | 2                    | 0                     | 0                            | 0                             | 0                      |
| 蜂巣炎    | 2                    | 1                     | 0                            | 0                             | 1                      |
| 腱断裂    | 1                    | 1                     | 0                            | 0                             | 0                      |
| 肺炎     | 2                    | 1                     | 0                            | 0                             | 0                      |
| 大腿骨骨折  | 1                    | 1                     | 0                            | 0                             | 1                      |
| 心筋梗塞   | 1                    | 1                     | 0                            | 0                             | 1                      |
| 带状疱疹   | 1                    | 1                     | 0                            | 0                             | 0                      |
| 非小細胞肺癌 | 1                    | 0                     | 0                            | 0                             | 1                      |
| 胆石症    | 1                    | 0                     | 0                            | 1                             | 0                      |
| 肺結核    | 0                    | 2                     | 0                            | 0                             | 0                      |

例数

投与3ヵ月時までの副作用は、本剤5 mg 群 32.4% (66/204 例)、本剤10 mg 群 26.4% (53/201 例)、アダリムマブ群 26.5% (54/204 例)、プラセボ群 17.6% (19/108 例) に、投与3ヵ月時から6ヵ月時までの副作用は、本剤5 mg 群 14.7% (30/204 例)、本剤10 mg 群 12.9% (26/201 例)、アダリムマブ群 17.2% (35/204 例)、プラセボ群 10.2% (6/59 例)、プラセボ→本剤5 mg 群 14.3% (4/28 例)、プラセボ→本剤10 mg 群 19.0% (4/21 例) に、投与6ヵ月以降の副作用は、本剤5 mg 群 22.1% (45/204 例)、本剤10 mg 群 17.4% (35/201 例)、アダリムマブ群 14.2% (29/204 例)、プラセボ→本剤5 mg 群 10.7% (6/56 例)、プラセボ→本剤10 mg 群 21.2% (11/52 例) に認められた。

## 6) TNF 阻害薬効果不十分な RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A3921032 試験<2009 年 10 月～2011 年 3 月>)

TNF 阻害薬で効果不十分な外国人 RA 患者<sup>38</sup>(目標症例数 396 例<本剤5 mg 群及び10 mg 群各 132 例、プラセボ→本剤5 mg 群及びプラセボ→本剤10 mg 群各 66 例>) を対象に、MTX 併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、MTX 併用下で、本剤5、10 mg 又はプラセボを1日2回経口投与することと設定され、投与期間は6ヵ月間と設定された。プラセボ群は、投与3ヵ月時に二重盲検下で本剤5 又は10 mg に切り替えられることと設定された(プラセボ→本剤5 mg 群及びプラセボ→本剤10 mg 群)。なお、MTX については、一定の用量で継続投与することと設定された。

有効性の主要評価項目は、投与3ヵ月時の ACR20%改善率 (①)、投与3ヵ月時 HAQ-DI のベースラインからの平均変化量 (②) 及び投与3ヵ月時の DAS28-4(ESR)<2.6 達成率 (③) の3つが設定された。3つの主要評価項目について本剤2用量群とプラセボ群との計6つの対比較における検定の多重性を調整するため、ゲート・キープ法又はステップダウン法に基づく逐次的な検定手順が計画された。各対比較の検定の有意水準はすべて両側5%とされ、当該評価項目の本剤10 mg 群においては、一段上位の評価項目の本剤10 mg 群が統計学的に有意であった場合に限り対比較を実施する手順とされ、当該評価項目の本剤5 mg 群においては、同一評価項目の本剤10 mg 群及び一段上位の評価項目の本剤5 mg 群が統計学的に有意であった場合に限り対比較を実施する手順とされた。なお、プラセボとの比較を行う投与3ヵ月時までの有効性の解析は、プラセボ→本剤5 mg 群及びプラセボ→本剤10 mg 群を併合し、プラセボ群として扱われた。

無作為化された399例(本剤5 mg 群133例、本剤10 mg 群134例、プラセボ群→本剤5 mg 群66例、プラセボ群→本剤10 mg 群66例) 全例が、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団

<sup>38</sup> 主な選択基準：米国リウマチ学会の診断基準でRAと診断され、①少なくとも1剤以上のTNF阻害薬で効果不十分と判断されている、②治験薬投与開始4ヵ月以上前からMTX投与を受けており、かつ治験薬投与開始前6週間以上同一用量(7.5～25 mg/週)で投与されている、③圧痛/疼痛関節数及び腫脹関節数が各6関節以上、④CRP が7 mg/Lを超える、又はESRが28 mm/hrを超える活動性RA患者。

とされた。中止例は、本剤 5 mg 群 19.5% (26/133 例)、本剤 10 mg 群 23.1% (31/134 例)、プラセボ→本剤 5 mg 群 19.7% (13/66 例)、プラセボ→本剤 10 mg 群 27.3% (18/66 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤 5 mg 群 9.0% <12/133 例>、本剤 10 mg 群 9.0% <12/134 例>、プラセボ→本剤 5 mg 群 6.1% <4/66 例>、プラセボ→本剤 10 mg 群 6.1% <4/66 例>)、効果不十分 (本剤 5 mg 群 1.5% <2/133 例>、本剤 10 mg 群 3.7% <5/134 例>、プラセボ→本剤 5 mg 群 4.5% <3/66 例>、プラセボ→本剤 10 mg 群 12.1% <8/66 例>) 等であった。

主要評価項目 (①) である投与 3 ヶ月時の ACR20%改善率は、プラセボ群 24.43% (32/131 例)、本剤 5 mg 群 41.67% (55/132 例)、本剤 10 mg 群 48.12% (64/133 例) であり、表 42 のとおり、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた。また、副次評価項目である投与 3 ヶ月時における ACR50%、ACR70%改善率は表 42 のとおりであった。

表 42 投与 3 ヶ月時の ACR20% (主要評価項目)、ACR50%、ACR70%改善率 (FAS、NRI<sup>a)</sup>)

|           | プラセボ群<br>+MTX     | 本剤+MTX            |                   | プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> 、p 値 <sup>b)</sup> |                                  |
|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------|
|           |                   | 本剤 5 mg 群         | 本剤 10 mg 群        | 本剤 5 mg 群                                           | 本剤 10 mg 群                       |
| ACR20%改善率 | 24.43<br>(32/131) | 41.67<br>(55/132) | 48.12<br>(64/133) | 17.23 [6.06, 28.41]<br>p=0.0024                     | 23.69 [12.45, 34.92]<br>p<0.0001 |
| ACR50%改善率 | 8.40 (11/131)     | 26.52 (35/132)    | 27.82 (37/133)    | 18.11 [9.21, 27.02]                                 | 19.42 [10.44, 28.39]             |
| ACR70%改善率 | 1.53 (2/131)      | 13.64 (18/132)    | 10.53 (14/133)    | 12.10 [5.89, 18.32]                                 | 8.99 [3.37, 14.62]               |

% (例数)

a) 欠測値を非改善例として扱った non-responder imputation (NRI) 法。

b) 正規近似に基づく方法。

主要評価項目 (②) である投与 3 ヶ月時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群 -0.17±0.41、本剤 5 mg 群 -0.41±0.52、本剤 10 mg 群 -0.41±0.52 であり、表 43 のとおり、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた。

表 43 HAQ-DI の経時推移及びベースラインからの変化量の推移 (FAS<sup>a)</sup>)

|                                                                       | プラセボ群+MTX                     | 本剤 5 mg 群+MTX                    | 本剤 10 mg 群+MTX                   |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| ベースライン                                                                | 1.63±0.66 (132)               | 1.60±0.66 (132)                  | 1.50±0.61 (134)                  |
| 投与 2 週時                                                               | 1.50±0.69 (125)<br>-0.12±0.34 | 1.38±0.71 (130)<br>-0.21±0.35    | 1.28±0.58 (128)<br>-0.21±0.40    |
| 投与 1 ヶ月時                                                              | 1.38±0.72 (123)<br>-0.22±0.39 | 1.37±0.68 (123)<br>-0.25±0.46    | 1.19±0.65 (123)<br>-0.32±0.44    |
| 投与 3 ヶ月時                                                              | 1.44±0.72 (118)<br>-0.17±0.41 | 1.20±0.72 (118)<br>-0.41±0.52    | 1.10±0.66 (125)<br>-0.41±0.52    |
| 投与 3 ヶ月時における<br>プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup><br>p 値 <sup>b)</sup> | -                             | -0.25 [-0.36, -0.15]<br>p<0.0001 | -0.28 [-0.38, -0.17]<br>p<0.0001 |

平均値±標準偏差 (例数) 下段は HAQ-DI のベースラインからの変化量

a) 欠測値の補完はなし。

b) 投与群、時期、投与群と時期の交互作用、ベースライン値及び地域を固定効果、被験者を変量効果、Compound Symmetry の共分散構造とした反復測定線形混合効果モデル。

主要評価項目 (③) である投与 3 ヶ月時の DAS28-4 (ESR) <2.6 達成率は、プラセボ群 1.67% (2/120 例)、本剤 5 mg 群 6.72% (8/119 例)、本剤 10 mg 群 8.80% (11/125 例) であり、表 44 のとおり、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた。

表 44 投与 3 ヶ月時の DAS28-4 (ESR) <2.6 達成率 (FAS、NRI<sup>a)</sup>)

| プラセボ群<br>+MTX | 本剤+MTX       |               | プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup> 、p 値 <sup>b)</sup> |                                |
|---------------|--------------|---------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------|
|               | 本剤 5 mg 群    | 本剤 10 mg 群    | 本剤 5 mg 群                                           | 本剤 10 mg 群                     |
| 1.67 (2/120)  | 6.72 (8/119) | 8.80 (11/125) | 5.05 [0.00, 10.10]<br>p=0.0496                      | 7.13 [1.66, 12.60]<br>p=0.0105 |

% (例数)

a) 欠測値を非改善例として扱った non-responder imputation (NRI) 法。

b) 正規近似に基づく方法。

投与 3 ヶ月時までの有害事象は、本剤 5 mg 群 53.4% (71/133 例)、本剤 10 mg 群 56.7% (76/134 例)、プラセボ群 56.8% (75/132 例) に認められ、主な事象は表 45 のとおりであった。

投与3ヵ月時から6ヵ月時までの有害事象は、本剤5mg群42.9% (57/133例)、本剤10mg群43.3% (58/134例)、プラセボ→本剤5mg群36.4% (24/66例)、プラセボ→本剤10mg群42.4% (28/66例)に認められ、主な事象は上気道感染(本剤5mg群2.3%<3/133例>、本剤10mg群5.2%<7/134例>、プラセボ→本剤5mg群3.0%<2/66例>、プラセボ→本剤10mg群1.5%<1/66例>)、鼻咽頭炎(本剤5mg群3.8%<5/133例>、本剤10mg群3.7%<5/134例>、プラセボ→本剤5mg群1.5%<1/66例>)等であった。

表 45 いずれかの群で2%以上認められた有害事象(投与開始～3ヵ月まで、安全性評価対象集団)

| 事象名              | プラセボ群<br>(132例) | 本剤5mg群<br>(133例) | 本剤10mg群<br>(134例) |
|------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| 下痢               | 5 (3.8)         | 8 (6.0)          | 5 (3.7)           |
| 鼻咽頭炎             | 4 (3.0)         | 5 (3.8)          | 6 (4.5)           |
| 頭痛               | 1 (0.8)         | 3 (2.3)          | 8 (6.0)           |
| 尿路感染             | 3 (2.3)         | 5 (3.8)          | 3 (2.2)           |
| 上気道感染            | 4 (3.0)         | 5 (3.8)          | 2 (1.5)           |
| 悪心               | 9 (6.8)         | 4 (3.0)          | 2 (1.5)           |
| 関節リウマチ           | 4 (3.0)         | 3 (2.3)          | 1 (0.7)           |
| 便秘               | 1 (0.8)         | 4 (3.0)          | 3 (2.2)           |
| 背部痛              | 2 (1.5)         | 3 (2.3)          | 3 (2.2)           |
| 末梢性浮腫            | 5 (3.8)         | 3 (2.3)          | 1 (0.7)           |
| 咳嗽               | 5 (3.8)         | 3 (2.3)          | 0                 |
| うつ病              | 1 (0.8)         | 2 (1.5)          | 4 (3.0)           |
| 関節痛              | 5 (3.8)         | 1 (0.8)          | 1 (0.7)           |
| 副鼻腔炎             | 4 (3.0)         | 1 (0.8)          | 1 (0.7)           |
| 高血圧              | 1 (0.8)         | 1 (0.8)          | 3 (2.2)           |
| 錯感覚              | 3 (2.3)         | 0                | 1 (0.7)           |
| 上腹部痛             | 0               | 3 (2.3)          | 1 (0.7)           |
| 疲労               | 0               | 1 (0.8)          | 3 (2.2)           |
| 皮膚病変             | 0               | 1 (0.8)          | 3 (2.2)           |
| 筋痙攣              | 3 (2.3)         | 0                | 1 (0.7)           |
| 血尿               | 3 (2.3)         | 0                | 0                 |
| 肉離れ              | 0               | 0                | 3 (2.2)           |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0               | 0                | 3 (2.2)           |

例数 (%)

死亡例はプラセボ→本剤10mg群1例(肺塞栓症)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤5mg群6例(肺炎、精神障害、背部痛、脳血管発作、脂肪織炎、気管支肺炎各1例)、本剤10mg群8例(潰瘍性角膜炎、腎盂腎炎、心膜炎、肺塞栓症、嘔吐/悪心/貧血、胆石症、急性腎不全/憩室炎、大動脈瘤各1例)、プラセボ→本剤5mg群5例(脳血管発作、胃腸炎、挫傷/足骨折/関節捻挫、一過性脳血管発作/高血圧、誤嚥性肺炎各1例)、プラセボ→本剤10mg群5例(グッドパスチャー症候群、脱水、貧血/低ナトリウム血症/間質性肺疾患、薬効欠如/自然流産/妊娠、肺塞栓症各1例)に認められた。中止に至った有害事象は、本剤5mg群12例、本剤10mg群12例、プラセボ→本剤5mg群4例、プラセボ→本剤10mg群4例に認められた。

投与3ヵ月時までの副作用は、本剤5mg群25.6% (34/133例)、本剤10mg群32.8% (44/134例)、プラセボ群19.7% (26/132例)に、投与3ヵ月時から6ヵ月時までの副作用は、本剤5mg群18.8% (25/133例)、本剤10mg群21.6% (29/134例)、プラセボ→本剤5mg群18.2% (12/66例)、プラセボ→本剤10mg群13.6% (9/66例)に認められた。

#### 7) アトルバスタチン併用第Ⅱ相試験 (5.3.4.2.1: A3921109 試験<2010年2～11月>)

外国人RA患者<sup>39)</sup>(目標症例数100例<各群50例>)を対象に、本剤とアトルバスタチン併用時の脂質への影響を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

<sup>39)</sup> 主な選択基準: 米国リウマチ学会の診断基準でRAと診断され、①圧痛/疼痛関節数及び腫脹関節数が各4関節以上、②CRPが7mg/Lを超える、又はESRが28mm/hrを超える活動性RA患者。

用法・用量は、非盲検下で、本剤 10 mg を 1 日 2 回、6 週間経口投与した後（非盲検期）、盲検下で、アトルバスタチン 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、本剤 10 mg 1 日 2 回と併用で 6 週間経口投与する（盲検期）ことと設定された。

非盲検期に本剤の投与を受けた 111 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち、無作為化され、アトルバスタチン又はプラセボの投与を受けた 97 例（アトルバスタチン群 50 例、プラセボ群 47 例）全例が FAS 及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、非盲検期では 11.7%（13/111 例）、盲検期ではアトルバスタチン群 6.0%（3/50 例）、プラセボ群 4.3%（2/47 例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（非盲検期 6.3%＜7/111 例＞、アトルバスタチン群 6.0%＜3/50 例＞、プラセボ群 6.4%＜3/47 例＞）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時の LDL コレステロールのベースライン（投与 6 週時）からの変化率（最小二乗平均±標準誤差）は、アトルバスタチン群  $-35.34 \pm 2.25\%$ 、プラセボ群  $5.80 \pm 2.27\%$  であり、プラセボ群と比較して、統計学的に有意な低下が認められた（ $p < 0.0001$ ＜有意水準：片側 2.5%＞、投与群、時期、投与群と時期の交互作用、ベースライン値を固定効果、被験者を変量効果、Compound Symmetry の共分散構造とした反復測定線形混合効果モデル）。

非盲検期における有害事象は 46.8%（52/111 例）に認められ、2%以上認められた事象は下痢 2.7%（3/111 例）、悪心 3.6%（4/111 例）、帯状疱疹 4.5%（5/111 例）、頭痛 2.7%（3/111 例）であった。盲検期における有害事象は、アトルバスタチン群 42.0%（21/50 例）、プラセボ群 40.4%（19/47 例）に認められ、主な事象は末梢性浮腫（アトルバスタチン群 4.0%＜2/50 例＞、プラセボ群 4.3%＜2/47 例＞）、上気道感染（アトルバスタチン群 4.0%＜2/50 例＞、プラセボ群 4.3%＜2/47 例＞）等であった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象は、非盲検期では 2 例（細菌性肺炎、関節炎）、盲検期ではプラセボ群 1 例（肺炎）に認められ、このうち、非盲検期の 1 例（細菌性肺炎）は治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、非盲検期では 10 例、盲検期ではアトルバスタチン群 3 例、プラセボ群 2 例に認められた。

非盲検期における副作用は 23.4%（26/111 例）に、盲検期における副作用は、アトルバスタチン群 10.0%（5/50 例）、プラセボ群 17.0%（8/47 例）に認められた。

## ＜審査の概略＞

### （1）有効性について

申請者は、本申請において「関節痛等の症状の改善」、「身体機能障害の改善」及び「関節の構造的損傷の防止」の適応取得を企図しており、「関節痛等の症状の改善」、「身体機能障害の改善」の適応については、ICH E5 ガイドラインに基づき、国内第Ⅱ相試験（A3921040）をブリッジング試験、海外第Ⅱ相試験（A3921035）をブリッジング対象試験と位置付け、ブリッジングが成立した場合には、海外検証的試験等（A3921045、A3921046、A3921064 等）における ACR 改善率（関節痛等の症状の改善に関する評価項目）及び HAQ-DI（身体機能障害の改善に関する評価項目）の成績を日本人に外挿して本邦における申請データパッケージを構築する計画とされた。また、「関節の構造的損傷の防止」については、「国際共同治験に関する基本的考え方」（平成 19 年 9 月 28 日付 薬食審査発第 0928010 号）を参考に、mTSS（関節の構造的損傷の防止に関する評価項目）を検討する国際共同第Ⅲ相試験（A3921044）に日本からも参加し、全体集団と日本人集団の一貫性が示された場合には、当該試験成績を本邦における当該適応取得のための検証的試験成績として用いる計画とされた。

### 1) 関節痛等の症状に対する軽減効果について

申請者は、関節痛等の症状に関して海外臨床試験成績を外挿し、日本人 RA 患者における本剤の有効性を評価することの妥当性について、以下のように説明している。

本剤の薬物動態プロファイルは日本人と外国人で類似していた（「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。また、国内第Ⅱ相試験（A3921040）及び海外後期第Ⅱ相試験（A3921035）における投与 12 週時の ACR20%、ACR50%及び ACR70%改善率は表 46 のとおりであり、本剤 3 mg 以上の投与群において、国内第Ⅱ相試験では海外後期第Ⅱ相試験と比べて同程度又は改善率が高くなる傾向が認められた。国内第Ⅱ相試験及び海外後期第Ⅱ相試験におけるベースライン時の患者背景について検討したところ、国内第Ⅱ相試験では圧痛／疼痛関節数が低く（国内第Ⅱ相試験：13.6～18.6、海外後期第Ⅱ相試験：24.1～27.1）、CRP が高い（国内第Ⅱ相試験：24.0～35.6、海外後期第Ⅱ相試験：16.2～24.5）傾向が認められた。また、前治療で使用された MTX の用量については、国内外の承認用量<sup>40</sup>の違いのため、国内第Ⅱ相試験では海外後期第Ⅱ相試験と比較して低かった（国内第Ⅱ相試験：7.8 mg/週、海外後期第Ⅱ相試験：13.6 mg/週）。しかしながら、投与 12 週時の ACR20%改善率に対して、患者背景、生物製剤もしくは MTX の使用の有無あるいは MTX 用量を共変量としたロジスティック回帰分析を実施した結果、ACR20%改善率に大きな影響を及ぼすと考えられる因子は特定されなかったことから、これらの因子の相違が有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考える。さらに、両試験の有害事象の発現状況はおおむね同様であった（＜提出された資料の概略＞の項参照）ことも踏まえ、RA 等の関節痛等の症状について、海外臨床試験成績を日本人に外挿することは妥当であると考ええる。

表 46 国内第Ⅱ相試験（A3921040）及び海外後期第Ⅱ相試験（A3921035）における投与 12 週時の ACR20%、ACR50%及び ACR70%改善率（FAS、LOCF）

|                     | プラセボ群            | 本剤 1 mg 群        | 本剤 3 mg 群        | 本剤 5 mg 群        | 本剤 10 mg 群       | 本剤 15 mg 群       |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| ACR20%改善率           |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| 国内第Ⅱ相試験（A3921040）   | 15.38<br>(8/52)  | 37.74<br>(20/53) | 67.92<br>(36/53) | 73.08<br>(38/52) | 84.91<br>(45/53) | 90.74<br>(49/54) |
| 海外後期第Ⅱ相試験（A3921035） | 28.81<br>(17/59) | 35.19<br>(19/54) | 49.02<br>(25/51) | 63.27<br>(31/49) | 75.41<br>(46/61) | 75.44<br>(43/57) |
| ACR50%改善率           |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| 国内第Ⅱ相試験（A3921040）   | 7.69<br>(4/52)   | 13.21<br>(7/53)  | 26.42<br>(14/53) | 46.15<br>(24/52) | 69.81<br>(37/53) | 72.22<br>(39/54) |
| 海外後期第Ⅱ相試験（A3921035） | 11.86<br>(7/59)  | 14.81<br>(8/54)  | 25.49<br>(13/51) | 40.82<br>(20/49) | 49.18<br>(30/61) | 54.39<br>(31/57) |
| ACR70%改善率           |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| 国内第Ⅱ相試験（A3921040）   | 1.92<br>(1/52)   | 7.55<br>(4/53)   | 13.21<br>(7/53)  | 26.92<br>(14/52) | 49.06<br>(26/53) | 51.85<br>(28/54) |
| 海外後期第Ⅱ相試験（A3921035） | 5.08<br>(3/59)   | 7.41<br>(4/54)   | 11.76<br>(6/51)  | 14.29<br>(7/49)  | 24.59<br>(15/61) | 28.07<br>(16/57) |

%（例数）

機構は、国内第Ⅱ相試験（A3921040）では、主要評価項目である ACR20%改善率について、本剤 3 mg 群と本剤 5 mg 群の有効性は同様であったことを踏まえ、本剤 3 mg を検討用量に含めた日本人での第Ⅲ相検証的試験を実施せず、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群が設定された海外第Ⅲ相検証的試験成績を日本人に外挿することの妥当性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外では、外国人 RA 患者を対象とした第Ⅱ相試験（A3921025）の有効性及び安全性の成績より、有効性については投与 12 週時の ACR20%、ACR50%及び ACR70%改善率について、本剤群とプラセボ群との差がそれぞれ 20%以上、20%以上及び 15%以上であること、安全性については投与 24 週間の重度

<sup>40</sup>国内第Ⅱ相試験実施時点での国内の MTX 承認用量：6～8 mg/週、米国での承認用量：7.5 mg～25 mg/週。

又は生命を脅かす貧血（ヘモグロビン値がベースラインから 2 g/dL 超の低下又は絶対値が 8 g/dL 未満）の発現率について、本剤群とプラセボ群との差が 5%未満であることを第Ⅲ相検証的試験の用量設定に重要な因子として設定し、用量反応モデルを構築した。さらに、第Ⅲ相検証的試験で用いる用量の基準として、上記 4 つの因子すべてが達成できる確率（probability of achieving a target effect : PTE）が約 50%以上に達する用量と規定したところ、本剤 1～15 mg における 4 つの評価項目の PTE 値は図 2 のとおりであり、本剤 5 mg 及び 10 mg が当該基準をほぼ満たしたことから、第Ⅲ相検証的試験における本剤群の用量として 5 mg 及び 10 mg を選択した。

また、日本人 RA 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（A3921040）では、主要評価項目である ACR20%改善率については本剤 3 mg 群でも 5mg 群と同程度の有効性が認められたが、より厳しい評価指標である ACR70%改善率及び臨床的寛解の指標である DAS28-4（ESR）<2.6 については本剤 3 mg 群ではそれぞれ 13.2%及び 2.0%、本剤 5 mg 群ではそれぞれ 26.9%及び 16.0%であり、本剤 3 mg 群で低かった。安全性については、海外において検証的試験の用量選択の基準の一つとした重度の貧血については、国内第Ⅱ相試験（A3921040）では認められなかった。また、有害事象の発現率は本剤 3 mg 群で 43.4%（23/53 例）、本剤 5 mg 群で 55.8%（29/52 例）と用量依存的な増加傾向が認められたものの、重篤な有害事象の発現率は本剤 3 mg 群で 5.7%（3/53 例）、本剤 5 mg 群で 3.8%（2/52 例）、重度の有害事象の発現率は本剤 3 mg 群で 3.8%（2/53 例）、本剤 5 mg 群で 1.9%（1/52 例）であり、両用量群で安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。以上より、海外第Ⅲ相検証的試験の検討用量とされた 5 mg 及び 10 mg は、日本人 RA 患者に対しても適切な用量であったと考える。

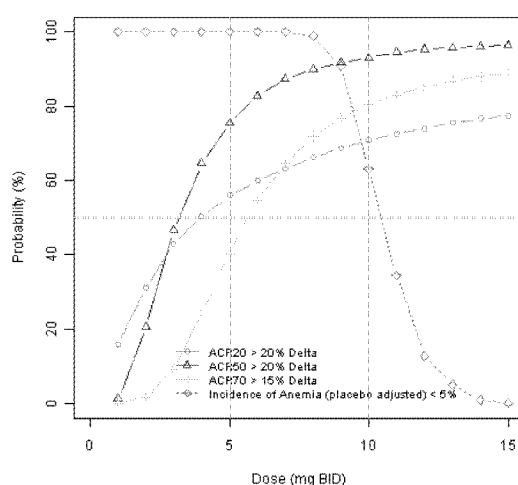


図2 A3921025 試験成績の用量反応モデルに基づく有効性評価項目（ACR20、50 及び 70%改善率）及び安全性評価項目（貧血発現率）で設定した因子すべてが達成できる確率

機構は、ブリッジング試験である国内第Ⅱ相試験（A3921040）、ブリッジング対象試験である海外第Ⅱ相試験（A3921035）における主要評価項目とされた ACR20%改善率について、本剤群とプラセボ群の差はいずれの用量においても外国人 RA 患者に比べ日本人 RA 患者で大きかったが、外国人 RA 患者に比べ日本人 RA 患者で ACR 改善率が高い傾向を示すことは他の RA 治療薬においても同様に認められていること、用量反応関係については両試験でおおむね類似していたことを踏まえ、海外臨床試験における関節痛等の症状に係る成績を外挿し、日本人 RA 患者における本剤の有効性を評価することは可能であると判断した。また、国内第Ⅱ相試験（A3921040）に基づけば、日本人では本剤 3 mg においても一定の有効性が得られる可能性があると考えられるものの、より臨床的意義の高い指標である ACR70%改善率、DAS28-4（ESR）<2.6 等の成績を踏まえれば、本剤 3 mg の有効性は臨床的観点から十分とは言えないとの申請者の判断も理解できることから、5 mg 及び 10 mg を設定した海外第Ⅲ相検証的試験成績に

に基づき、日本人 RA 患者における関節痛等の症状に対する本剤の有効性及びその至適用量を評価することは許容可能であると判断した。

申請者は、本剤の関節痛等の症状に対する軽減効果について、各用量における有効性も含め、以下のように説明している。

本剤を単剤投与した海外第Ⅲ相試験 (A3921045)、MTX を併用投与した国際共同第Ⅲ相試験 (A3921044) 及び海外第Ⅲ相試験 (A3921032 及び A3921064) 並びに DMARD を併用投与した海外第Ⅲ相試験 (A3921046) における関節痛等の症状に対する軽減効果については表 47 のとおりであり、主要評価項目として設定された ACR20%改善率について、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められ、本剤の有効性が検証された。また、5 mg 及び 10 mg の有効性については、主要評価項目である ACR20%改善率については、ほぼ同様であったが、ACR70%改善率や DAS 28-4 (ESR) <2.6 達成率については、本剤単剤投与及び MTX を含む DMARD 併用投与のいずれにおいても、10 mg 群で 5 mg 群を上回っており、より高い臨床症状の改善を得るためには本剤 10 mg の投与が必要であると考ええる。

表 47 本剤 5 mg 及び 10 mg の関節痛等の症状に対する軽減効果の比較 (第Ⅲ相試験、FAS、NRI)

| 評価項目              | 投与群     | A3921032 <sup>a)</sup>                             | A3921044 <sup>b)</sup>                              | A3921046 <sup>b)</sup>                              | A3921064 <sup>b)</sup>                              | A3921045 <sup>a)</sup>                              |
|-------------------|---------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                   |         | MTX 併用                                             | MTX 併用                                              | DMARD 併用                                            | MTX 併用                                              | 単剤                                                  |
| ACR20%改善率         | プラセボ群   | 24.43 (32/131)                                     | 25.32 (39/154)                                      | 31.21 (49/157)                                      | 28.30 (30/106)                                      | 26.67 (32/120)                                      |
|                   | 5 mg 群  | 41.67 (55/132)<br>17.23 [6.06, 28.41]<br>p=0.0024  | 51.46 (159/309)<br>26.13 [17.28, 34.97]<br>p<0.0001 | 52.73 (164/311)<br>21.52 [12.39, 30.65]<br>p<0.0001 | 51.53 (101/196)<br>23.22 [12.16, 34.29]<br>p<0.0001 | 59.75 (144/241)<br>33.08 [23.04, 43.13]<br>p<0.0001 |
|                   | 10 mg 群 | 48.12 (64/133)<br>23.69 [12.45, 34.92]<br>p<0.0001 | 61.81 (191/309)<br>36.48 [27.73, 45.23]<br>p<0.0001 | 58.25 (180/309)<br>27.04 [17.94, 36.13]<br>p<0.0001 | 52.55 (103/196)<br>24.24 [13.18, 35.31]<br>p<0.0001 | 65.70 (159/242)<br>39.04 [29.12, 48.95]<br>p<0.0001 |
| ACR50%改善率         | プラセボ群   | 8.40 (11/131)                                      | 8.44 (13/154)                                       | 12.74 (20/157)                                      | 12.26 (13/106)                                      | 12.50 (15/120)                                      |
|                   | 5 mg 群  | 26.52 (35/132)                                     | 32.36 (100/309)                                     | 33.76 (105/311)                                     | 36.73 (72/196)                                      | 31.12 (75/241)                                      |
|                   | 10 mg 群 | 27.82 (37/133)                                     | 43.69 (135/309)                                     | 36.57 (113/309)                                     | 34.69 (68/196)                                      | 36.78 (89/242)                                      |
| ACR70%改善率         | プラセボ群   | 1.53 (2/131)                                       | 1.30 (2/154)                                        | 3.18 (5/157)                                        | 1.89 (2/106)                                        | 5.83 (7/120)                                        |
|                   | 5 mg 群  | 13.64 (18/132)                                     | 14.56 (45/309)                                      | 13.18 (41/311)                                      | 19.90 (39/196)                                      | 15.35 (37/241)                                      |
|                   | 10 mg 群 | 10.53 (14/133)                                     | 22.33 (69/309)                                      | 16.18 (50/309)                                      | 21.94 (43/196)                                      | 20.25 (49/242)                                      |
| DAS28-4 (ESR)<2.6 | プラセボ群   | 1.67 (2/120)                                       | 1.55 (2/129)                                        | 2.70 (4/148)                                        | 1.09 (1/92)                                         | 4.39 (5/114)                                        |
|                   | 5 mg 群  | 6.72 (8/119)                                       | 7.17 (19/265)                                       | 9.13 (24/263)                                       | 6.21 (11/177)                                       | 5.60 (13/232)                                       |
|                   | 10 mg 群 | 8.80 (11/125)                                      | 15.95 (41/257)                                      | 13.33 (36/270)                                      | 12.50 (22/176)                                      | 8.73 (20/229)                                       |

% (例数)。a) 3 カ月時の評価、b) 6 カ月時の評価。

ACR20%改善率については、群間差 [95%信頼区間]、p 値を表記。p 値は正規近似に基づく方法により算出。

また、海外第Ⅲ相試験 (A3921032、A3921045、A3921046、A3921064) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (A3921044) においては、主要評価項目が複数設定されており (「<提出された資料の概略>の項参照)、プラセボ群と本剤 5 mg 群又は 10 mg 群の対比較によるものも含め、検定の多重性を調整する必要があるが、申請者はその調整方法について以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験 (A3921032、A3921045、A3921046、A3921064) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (A3921044) においては、各主要評価項目に関する本剤 2 用量群とプラセボ群との計 6 つ (3 項目の場合) 又は 8 つ (4 項目の場合) の対比較について検定の多重性を調整するため、ゲート・キーピング法又はステップダウン法に基づく逐次的な検定手順を計画した。いずれの対比較においても検定の有意水準は両側 5% とした上で、各評価項目の本剤 10 mg 群に関する対比較は、一段上位の評価項目の本剤 10 mg 群が統計学的に有意であった場合に限り実施する手順とし、各評価項目の本剤 5 mg 群に関する対比較は、同一

評価項目の本剤 10 mg 群及び一段上位の評価項目の本剤 5 mg 群が統計学的に有意であった場合に限り実施する手順とした。逐次的な検定において、最上位である ACR20%改善率におけるプラセボ群と本剤 10 mg 群の対比較から開始する手順であり、最上位以降のステップにおいては、両側 5%の有意水準で 2 つの検定を同時に実施することから、第 1 種の過誤確率が名義水準以下に強く制御されないが、少なくとも同じ用量の異なる評価項目間、及び同じ評価項目の異なる用量間では、第 1 種の過誤確率は名義水準以下に制御されること、各ステップ内の検定間で生じうる検定の多重性のリスクについても、より上位のステップの本剤 10 mg 群の検定結果が有意である場合に当該ステップにおける本剤 5 mg 群において帰無仮説が成り立っている状況は想定し難いと考えられ、検定の多重性の調整方法は妥当であると考ええる。

機構は、本剤の関節痛等の症状に対する軽減効果について、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験（A3921032、A3921045、A3921046、A3921064）及び国際共同第Ⅲ相試験（A3921044）の解析計画に関しては、各ステップ内で有意水準を両側 2.5%ずつに分割する等の、より保守的な検定の多重性の調整方法を検討すべきであったと考えるものの、本剤単剤又は MTX を含む DMARD 併用のいずれの臨床試験においても、関節痛等の症状に対する軽減効果を評価するために重要な評価項目である ACR20%改善率が主要評価項目として設定されており、その結果として、プラセボ群と本剤 5 mg 群又は 10 mg 群との群間差は 17.23%~39.04%と、一貫して臨床的意義を認め得る差が示されている。よって、これらの結果に基づき、本剤 5 mg 及び 10 mg とともに既存治療で効果不十分な日本人 RA 患者における関節痛等の症状に対する軽減効果は示されていると判断することは可能と考える。また、本剤 5 mg 及び 10 mg の有効性については、ACR70%改善率や DAS 28-4 (ESR) <2.6 達成率では本剤 10 mg が 5 mg を上回る傾向が認められ、10 mg の投与がより有用な患者が存在する可能性があることは理解するが、日本人 RA 患者における本剤の至適用量については、両用量の安全性プロファイルも踏まえて判断したいと考える（「(3) 用法・用量について」の項参照）。

## 2) 関節の構造的損傷の抑制効果について

申請者は、本剤の関節破壊の進展防止効果について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（A3921044）において、約 15%の日本人 RA 患者が組み入れられ、主要評価項目である投与 6 ヶ月時の ACR20%改善率、mTSS のベースラインからの変化量、DAS28-4 (ESR) <2.6 達成率及び投与 3 ヶ月時の HAQ-DI のベースラインからの変化量について、全体集団の成績と同様に日本人集団においても一貫して改善傾向が認められたことから（＜提出された資料の概略＞の項参照）、当該試験成績に基づき日本人 RA 患者における本剤の関節破壊の進展防止効果を評価することは可能であると判断した。

国際共同第Ⅲ相試験（A3921044）において、主要評価項目である投与 6 ヶ月時の mTSS のベースラインからの変化量について、本剤 10 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められた（ $p=0.0376$ 、投与群、地域、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル）。一方、本剤 5 mg 群とプラセボ群との対比較においては、統計学的な有意差が認められなかった（ $p=0.0792$ 、投与群、地域、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル）ものの、投与 6 ヶ月時の関節破壊の進展が認められなかった（mTSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下）被験者の割合は、表 48 に示すとおり、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群で同程度であり、いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かったこと、さらに、投与 6 ヶ月時の mTSS のベースラインからの変化量の累積分布曲線は図 4 のとおりであ

り、本剤 5 mg 群と 10 mg 群で類似していたことを踏まえると、本剤 5 mg においても 10 mg と同様に関節破壊の進展防止効果が期待できると考える。

なお、mTSS のベースラインからの変化量について本剤 5 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められなかったことについては、当該試験において投与 6 ヶ月時のプラセボ群の mTSS のベースラインからの変化量が 0.47 と小さかったことに起因していると考えられ、類薬において mTSS のベースラインからの変化量を評価した近年の文献報告においても、トシリズマブを投与した試験のプラセボ (MTX) 群の 1 年時の mTSS のベースラインからの変化量は 1.13 (Kremer JM et al. *Arthritis Rheum.* 63: 609-621, 2011)、ゴリムマブを投与した試験のプラセボ (MTX) 群の mTSS のベースラインからの変化量は 24 週時で 0.55、1 年時で 1.10 (Emery P et al. *Arthritis Rheum.* 63: 1200-1210, 2011) と報告されていることから、RA における関節破壊の進展を防止するための治療が向上したことにより、関節破壊の進展度が徐々に低下していることがプラセボ群の mTSS のベースラインからの変化量の低さの背景にあると考える。

表 48 投与 6 ヶ月時に関節破壊の進展がなかった<sup>a)</sup>被験者の割合  
(プラセボ群との対比較、A3901044 試験、FAS、LEP)

|     | 全集団                |                    |                    | 日本人集団            |                  |                  |
|-----|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|
|     | 本剤 5 mg            | 本剤 10 mg           | プラセボ群              | 本剤 5 mg          | 本剤 10 mg         | プラセボ群            |
|     | 88.81<br>(246/277) | 86.90<br>(252/290) | 77.70<br>(108/139) | 86.36<br>(38/44) | 75.00<br>(33/44) | 59.09<br>(13/22) |
| p 値 | p=0.0055           | p=0.0230           | -                  | p=0.0196         | p=0.1976         | -                |

例数 (%), p 値は正規近似に基づく方法により算出。

a) mTSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下

b) 投与群、地域、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

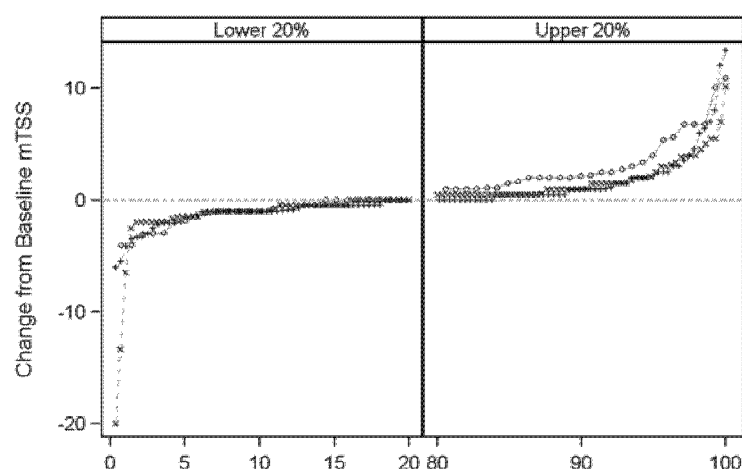


図 4 投与 6 ヶ月時の mTSS のベースラインからの変化量の累積分布曲線 (FAS)  
+ : 本剤 5 mg 群、× : 本剤 10 mg、○ : プラセボ群

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (A3921044) では、表 49 のとおり投与 6 ヶ月時点の関節破壊の進展がベースラインと比較し不変であった被験者の割合が各投与群とも 6 割程度と多く、また各投与群における mTSS のベースラインからの変化量の群間差が計画時の想定 (群間差として 0.8) よりも小さかったことを踏まえると、解析方法の違いや極端な値を示す例の影響を受け易いと考えことから、結果の頑健性を確認するため、事前に感度解析として計画された順位変換データに基づく解析結果を確認するとともに、臨床的な解釈の観点からも有用な評価項目と考えられる「関節の構造的損傷の進展が認められなかった被験者の割合」 (mTSS のベースラインからの変化量が 0 又は 0.5 以下の各定義)、「一定の関節破壊の進展が認められた被験者の割合」 (mTSS のベースラインからの変化量が SDD、3 又は 4 以上と定義) について追加解析を実施するよう申請者に求めた。その結果、表 50 及び表 51 のとおり、こ

これらの解析結果のほとんどにおいて、主要解析結果との間で一貫した結果が認められず、また、5 mg 群よりも 10 mg 群の成績が劣る傾向があり、本剤の関節破壊の進展防止効果について、用量間で整合性のある結果は認められなかった。

表 49 投与 6 ヶ月時の関節破壊の進展及び線形外挿補完の有無の状況 (A3921044、FAS)

|                    | プラセボ群                           | 本剤 5mg 群                           | 本剤 10mg 群                          |
|--------------------|---------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 関節破壊の進展            |                                 |                                    |                                    |
| 改善 (mTSS 変化量<0)    | 14.04 (8/57)<br>13.67 (19/139)  | 18.87 (50/265)<br>18.05 (50/277)   | 15.16 (42/277)<br>15.86 (46/290)   |
| 不変 (mTSS 変化量=0)    | 56.14 (32/57)<br>60.43 (84/139) | 64.15 (170/265)<br>65.70 (182/277) | 62.09 (172/277)<br>63.10 (183/290) |
| 悪化 (mTSS 変化量>0)    | 29.82 (17/57)<br>25.90 (36/139) | 16.98 (45/265)<br>16.25 (45/277)   | 22.74 (63/277)<br>21.03 (61/290)   |
| mTSS のベースラインからの変化量 |                                 |                                    |                                    |
| 平均値 (標準偏差)         | 0.18 (1.30)<br>0.49 (2.02)      | 0.09 (1.20)<br>0.13 (1.72)         | 0.05 (1.71)<br>0.08 (1.95)         |
| 最小値, 最大値           | -4.00, 4.00<br>-4.00, 10.88     | -5.50, 8.00<br>-6.03, 13.37        | -20.00, 7.00<br>-20.00, 10.16      |

% (例数) 下段は線形外挿補完を用いた

表 50 投与 6 ヶ月時の mTSS のベースラインからの変化量に対する順位変換データに基づく解析結果 (A3921044、FAS、LEP)

|            | 全集団 |        |                        | 日本人部分集団 |        |                        |
|------------|-----|--------|------------------------|---------|--------|------------------------|
|            | 例数  | 平均順位   | 群間差, p 値 <sup>a)</sup> | 例数      | 平均順位   | 群間差, p 値 <sup>a)</sup> |
| 本剤 5 mg 群  | 277 | 334.34 | -41.26, p=0.0237       | 44      | 324.40 | -111.2, p=0.0310       |
| 本剤 10 mg 群 | 290 | 352.33 | -23.27, p=0.1978       | 44      | 391.34 | -44.29, p=0.3861       |
| プラセボ群      | 139 | 375.60 | -                      | 22      | 435.63 | -                      |

投与群、地域及びベースライン時の mTSS (順位変換データ) を説明変数とした共分散分析モデル

表 51 投与 6 ヶ月時の mTSS のベースラインからの変化量が 0、0.5 以下、及び SDD、3、4 以上の被験者の割合 (A3921044、FAS、LEP)

|                                | 全集団             |                                 | 日本人部分集団       |                                  |
|--------------------------------|-----------------|---------------------------------|---------------|----------------------------------|
|                                | % (例数)          | 群間差 [95%信頼区間], p 値              | % (例数)        | 群間差 [95%信頼区間], p 値               |
| mTSS 変化量が 0 以下                 |                 |                                 |               |                                  |
| 本剤 5 mg 群                      | 83.75 (232/277) | 9.65 [1.17, 18.13], p=0.0257    | 81.82 (36/44) | 22.73 [-0.77, 46.22], p=0.0580   |
| 本剤 10 mg 群                     | 78.97 (229/290) | 4.86 [-3.80, 13.53], p=0.2710   | 70.45 (31/44) | 11.36 [-13.21, 35.94], p=0.3647  |
| プラセボ群                          | 74.10 (103/139) | -                               | 59.09 (13/22) | -                                |
| mTSS 変化量が 0.5 以下 (副次評価項目)      |                 |                                 |               |                                  |
| 本剤 5 mg 群                      | 88.81 (246/277) | 11.11 [3.25, 18.96], p=0.0055   | 86.36 (38/44) | 27.27 [4.36, 50.18], p=0.0196    |
| 本剤 10 mg 群                     | 86.90 (252/290) | 9.19 [1.26, 17.13], p=0.0230    | 75.00 (33/44) | 15.91 [-8.29, 40.11], p=0.1976   |
| プラセボ群                          | 77.70 (108/139) | -                               | 59.09 (13/22) | -                                |
| mTSS 変化量が SDD <sup>a)</sup> 以上 |                 |                                 |               |                                  |
| 本剤 5 mg 群                      | 7.94 (22/277)   | -7.89 [-14.74, -1.03], p=0.0241 | 6.82 (3/44)   | -25.00 [-45.84, -4.16], p=0.0187 |
| 本剤 10 mg 群                     | 9.66 (28/290)   | -6.17 [-13.13, 0.78], p=0.0820  | 15.91 (7/44)  | -15.91 [-38.17, 6.35], p=0.1613  |
| プラセボ群                          | 15.83 (22/139)  | -                               | 31.82 (7/22)  | -                                |
| mTSS 変化量が 3 以上                 |                 |                                 |               |                                  |
| 本剤 5 mg 群                      | 3.97 (11/277)   | -3.22 [-8.09, 1.64], p=0.1947   | 2.27 (1/44)   | -15.91 [-32.62, 0.80], p=0.0620  |
| 本剤 10 mg 群                     | 4.83 (14/290)   | -2.36 [-7.32, 2.58], p=0.3490   | 11.36 (5/44)  | -6.82 [-25.46, 11.83], p=0.4736  |
| プラセボ群                          | 7.19 (10/139)   | -                               | 18.18 (4/22)  | -                                |
| mTSS 変化量が 4 以上                 |                 |                                 |               |                                  |
| 本剤 5 mg 群                      | 2.89 (8/277)    | -2.86 [-7.21, 1.47], p=0.1958   | 0.00 (0/44)   | -18.18 [-34.30, -2.06], p=0.0270 |
| 本剤 10 mg 群                     | 2.76 (8/290)    | -2.99 [-7.30, 1.30], p=0.1725   | 4.55 (2/44)   | -13.64 [-30.89, 3.62], p=0.1213  |
| プラセボ群                          | 5.76 (8/139)    | -                               | 18.18 (4/22)  | -                                |

a) SDD は 6 ヶ月時で 1.38。

p 値は正規近似に基づく方法により算出。

機構は、さらに、mTSS のベースラインからの変化量の分布を確認した結果、図 5 のとおり、本剤 10 mg 群の mTSS のベースラインからの変化量について、投与 6 ヶ月時点における mTSS のベースラインからの変化量がそれぞれ -20.0 及び -13.4 の被験者が認められており、臨床的に想定し難い値であったことから、主要解析について該当するデータを除外した追加解析を実施するよう申請者に求めた。その結果、表 52 のとおり、主要解析の本剤 10 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差は認められず、当該 2 例のデータが影響を及ぼしていたことが示唆された。

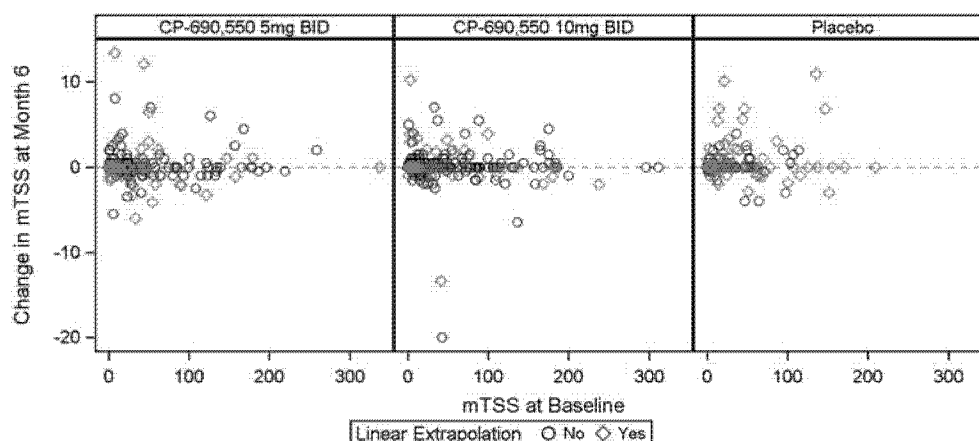


図5 投与6ヵ月時のmTSSのベースラインからの変化量の散布図（A3921044、FAS、LEP）

表52 値を除外した場合の主要解析結果：投与6ヵ月時のmTSSのベースラインからの変化量（A3921044、FAS、LEP）

|      |            | 例数  | ベースライン      | 変化量（範囲）                   | 最小二乗平均 <sup>a)</sup> | 群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> , p値 <sup>a)</sup> |
|------|------------|-----|-------------|---------------------------|----------------------|------------------------------------------------|
| 全症例  | 本剤 5 mg 群  | 277 | 31.11±47.71 | 0.13±1.72 (-6.03, 13.37)  | 0.12                 | -0.34 [-0.73, 0.04], p=0.0792                  |
|      | 本剤 10 mg 群 | 290 | 37.30±54.10 | 0.08±1.95 (-20.00, 10.16) | 0.06                 | -0.40 [-0.79, -0.02], p=0.0376                 |
|      | プラセボ群      | 139 | 32.60±41.80 | 0.49±2.02 (-4.00, 10.88)  | 0.47                 | -                                              |
| 1例除外 | 本剤 5 mg 群  | 277 | 31.11±47.71 | 0.13±1.72 (-6.03, 13.37)  | 0.11                 | -0.34 [-0.69, 0.01], p=0.0564                  |
|      | 本剤 10 mg 群 | 289 | 37.24±54.19 | 0.15±1.56 (-13.35, 10.16) | 0.12                 | -0.33 [-0.68, 0.02], p=0.0614                  |
|      | プラセボ群      | 139 | 32.60±41.80 | 0.49±2.02 (-4.00, 10.88)  | 0.45                 | -                                              |
| 2例除外 | 本剤 5 mg 群  | 277 | 31.11±47.71 | 0.13±1.72 (-6.03, 13.37)  | 0.11                 | -0.34 [-0.68, -0.01], p=0.0466                 |
|      | 本剤 10 mg 群 | 288 | 37.23±54.28 | 0.20±1.34 (-6.50, 10.16)  | 0.17                 | -0.29 [-0.62, 0.05], p=0.0933                  |
|      | プラセボ群      | 139 | 32.60±41.80 | 0.49±2.02 (-4.00, 10.88)  | 0.45                 | -                                              |

解析に使用された例数、平均値±標準偏差。

a) 投与群、地域、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル。

機構は、これらの検討結果より、本剤の関節の構造的損傷の防止効果について以下のように考える。

本剤の関節の構造的損傷の防止効果が検討された国際共同第Ⅲ相試験（A3921044）の結果、mTSSのベースラインからの変化量に関する主要解析結果において、本剤10mg群のプラセボ群に対する優越性が示されたこと、本剤5mg群については、プラセボ群に対する優越性が示されなかったものの、本剤10mg群と類似した成績であったことから、本剤5mg及び10mgのいずれの用量においても関節の構造的損傷の防止効果が期待できる旨を申請者は説明しているが、感度解析として事前計画・実施された、順位変換データを用いたmTSSのベースラインからの変化量に基づく解析結果や副次評価項目を含む追加解析結果（関節の構造的損傷の進展が認められなかった被験者の割合、一定の関節破壊の進展が認められた被験者の割合、臨床的に想定し難い値を除外した解析結果）を踏まえると、本試験の結果から、本剤の関節破壊の進展防止効果が頑健性のある結果として示されたと言い難く、本剤10mg群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な結果が示されているが、当該結果は臨床的に想定し難い値を示した例の影響によるものと考えられる。また、本試験のプラセボ群では関節の構造的損傷の進展が認められなかった被験者が6割程度を占めていたことを踏まえると、本試験の対象集団は関節の構造的損傷の大きな進展を生じ難い集団であったと考えられることも、評価に対して影響を及ぼしたと考える。

以上より、本試験において、本剤5mg及び10mgのいずれの用量においても関節の構造的損傷の防止効果が示唆されていると考えるものの、当該成績のみに基づき、本剤の関節の構造的損傷の防止効果に対する有効性が示されたと判断することは困難と考える。

以上の本剤の有効性に関する機構の判断については、専門協議で議論することとしたい。

## (2) 安全性について

申請者は、RA 患者を対象とした国内外臨床試験における有害事象の概要について、以下のように説明している。なお、以下の説明においては、平成 23 年 3 月 29 日カットオフ時点における RA 患者を対象とした国内外臨床試験データ（重複例除く本剤の投与を 1 回以上受けた総被験者数 4816 例）<sup>41</sup>、群間の比較については第Ⅲ相試験併合データ（プラセボとの比較が可能な投与開始から投与 3 ヶ月時まで）及び長期投与試験併合データ（平成 23 年 3 月 29 日カットオフ時点）を主に用いている。

第Ⅲ相及び長期投与試験併合したデータにおける有害事象の概要は表 53 のとおりであった。

表 53 有害事象の概要（第Ⅲ相試験<sup>a)</sup><投与開始～3 ヶ月時>、長期投与試験<sup>b)</sup>）

|                     | 第Ⅲ相試験                 |                        |                  |                    | 長期投与試験                |                        |
|---------------------|-----------------------|------------------------|------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|
|                     | 本剤 5 mg 群<br>(1216 例) | 本剤 10 mg 群<br>(1214 例) | プラセボ群<br>(681 例) | アダリムマブ群<br>(204 例) | 本剤 5 mg 群<br>(1321 例) | 本剤 10 mg 群<br>(1906 例) |
| 有害事象                | 624 (51.3)            | 653 (53.8)             | 363 (53.3)       | 105 (51.5)         | 1047 (79.3)           | 1088 (57.1)            |
| 重篤な有害事象             | 36 (3.0)              | 35 (2.9)               | 25 (3.7)         | 5 (2.5)            | 209 (15.8)            | 114 (6.0)              |
| 重度な有害事象             | 49 (4.0)              | 39 (3.2)               | 28 (4.1)         | 6 (2.9)            | 153 (11.6)            | 98 (5.1)               |
| 中止に至った有害事象          | 52 (4.3)              | 49 (4.0)               | 22 (3.2)         | 10 (4.9)           | 148 (11.2)            | 75 (3.9)               |
| 一時中止例 <sup>c)</sup> | 103 (8.5)             | 99 (8.2)               | 38 (5.6)         | 15 (7.4)           | 353 (26.7)            | 259 (13.6)             |
| 因果関係が否定できない有害事象     | 372 (30.6)            | 393 (32.4)             | 169 (24.8)       | 54 (26.5)          | 748 (56.6)            | 617 (32.4)             |

例数 (%)

a) A3921032、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064 試験

b) A3921024、A3921041 試験

c) 長期投与試験では減量例を含む

第Ⅲ相試験併合データにおいて、投与開始から投与3 ヶ月時までに本剤群全体で多く（3%以上）認められた有害事象は、上気道感染（本剤5 mg群：4.4%<53/1216例>、本剤10 mg群：3.9%<47/1214例>、アダリムマブ群：3.4%<7/204例>、プラセボ群：3.4%<23/681例>）、頭痛（本剤5 mg群：4.4%<54/1216例>、本剤10 mg群：3.2%<39/1214例>、アダリムマブ群：2.5%<5/204例>、プラセボ群：2.2%<15/681例>）、鼻咽頭炎（本剤5 mg群：3.9%<47/1216例>、本剤10 mg群：2.9%<35/1214例>、アダリムマブ群：3.4%<7/204例>、プラセボ群：2.8%<19/681例>）、下痢（本剤5 mg群：3.7%<45/1216 例>、本剤10 mg群：2.8%<34/1214 例>、アダリムマブ群：1.0%<2/204 例>、プラセボ群：2.3%<16/681例>）であった。第Ⅲ相DMARD併用試験及び第Ⅲ相本剤単剤試験で認められた有害事象の種類及び発現率は、第Ⅲ相試験全体と同様であった。長期投与試験併合データにおいて、本剤群全体で多く（3%以上）認められた有害事象は、鼻咽頭炎（10.0%）、上気道感染（7.3%）、尿路感染（4.6%）、気管支炎（4.5%）、高血圧（4.2%）、帯状疱疹（4.1%）、頭痛（3.7%）、インフルエンザ及び背部痛（各3.3%）であった。

第Ⅲ相DMARD併用試験（A3921032、A3921044、A3921046、A3921064）において、投与開始から投与3 ヶ月時までに、重篤な有害事象は本剤5 mg群3.8%、本剤10 mg群2.9%、プラセボ群3.4%、アダリムマブ群2.5%に認められた。本剤群全体で多く（3%以上）認められた重篤な有害事象は「感染症および寄生虫症」に分類されるものであり、最も多く認められた重篤な有害事象は肺炎及び蜂巣炎であった。第Ⅲ相本剤単剤試験（A3921045）では、投与開始から投与3 ヶ月時までに、重篤な有害事象は本剤5 mg群0.4%、本剤10 mg群2.0%、プラセボ群4.1%に認められ、本剤群における重篤な有害事象の発現率は、DMARD併用試験に比べて本剤単剤試験で低い傾向が認められた。長期投与試験併合データにおいて、本剤群全体で多く（6例以上）認められた重篤な有害事象は肺炎（23例）、変形性関節症（15例）、帯状疱疹及び尿路感染（各8例）、胆石症、転倒及び腱断裂（各7例）、蜂巣炎、憩室炎及び深部静脈血栓症（各6例）であった。

<sup>41</sup> 第Ⅱ相試験（A3921019、A3921025、A3921035、A3921039 及び A3921040、本剤の投与を 1 回以上受けた被験者数 1369 例）、第Ⅲ相試験（A3921032、A3921044、A3921045、A3921046 及び A3921064、本剤の投与を 1 回以上受けた被験者数 3030 例）及び長期投与試験（A3921024、A3921041、本剤の投与を 1 回以上受けた被験者数 3227 例）

第Ⅲ相DMARD併用試験において、投与開始から投与3ヵ月時までの有害事象による中止率は、本剤5 mg群で5.1%、本剤10 mg群で4.4%、プラセボ群で3.0%、アダリムマブ群で4.9%であり、本剤群全体で中止に至った有害事象は、主に「感染症および寄生虫症」に分類されるものであった。第Ⅲ相本剤単剤試験では、投与開始から3ヵ月時までの有害事象による中止率は本剤5 mg群で0.8%、本剤10 mg群で2.4%、プラセボ群で4.1%であり、中止に至った有害事象は、本剤群及びプラセボ群ともに主に「胃腸障害」に分類されるものであった。長期投与試験併合データにおいて、本剤群全体で中止に至った有害事象は、主に「感染症および寄生虫症」及び「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）」に分類されるものであり、主な事象は肺炎、带状疱疹及びALT増加であった。

RA 患者を対象とした国内外臨床試験において、本剤の投与を1回以上受けた4816例（重複例除く）のうち、34例の死亡が報告された。このうち21例は最終投与から30日以内に死亡した。主な死因は、感染症（特に肺炎）及び悪性腫瘍であった。第Ⅲ相及び長期投与試験併合データにおける、暴露量当たりの死亡率は表54のとおりであった。

表 54 暴露量当たりの死亡率（第Ⅲ相試験<sup>a)</sup>＜投与開始～3ヵ月時＞、長期投与試験<sup>b)</sup>）

|                | 第Ⅲ相試験                 |                        |                  |                    | 長期投与試験                |                        |
|----------------|-----------------------|------------------------|------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|
|                | 本剤 5 mg 群<br>(1216 例) | 本剤 10 mg 群<br>(1214 例) | プラセボ群<br>(681 例) | アダリムマブ群<br>(204 例) | 本剤 5 mg 群<br>(1321 例) | 本剤 10 mg 群<br>(1906 例) |
| 例数 (%)         | 7 (0.58)              | 4 (0.33)               | 1 (0.15)         | 1 (0.49)           | 17 (1.29)             | 3 (0.16)               |
| 下段：日本人死亡例      | 2                     | 0                      | 0                | 0                  | 2                     | 0                      |
| 死亡率 (/100 人・年) | 0.78                  | 0.44                   | 0.49             | 0.56               | 0.76                  | 0.34                   |
| [95%信頼区間]      | [0.37, 1.62]          | [0.17, 1.17]           | [0.07, 3.51]     | [0.08, 3.97]       | [0.47, 1.22]          | [0.11, 1.06]           |
| 暴露量 (人・年)      | 903.64                | 910.37                 | 202.55           | 178.94             | 2236.41               | 881.91                 |

a) A3921032、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064 試験

b) A3921024、A3921041 試験

また、日本人及び外国人RA患者の有害事象の概要について、ブリッジング試験（A3921040）及びブリッジング対象試験（A3921035）並びに国際共同試験（A3921044）に基づく比較結果は以下のようであった。

ブリッジング試験（A3921040）及びブリッジング対象試験（A3921035）において、有害事象の発現率は国内外試験ともに用量依存的に増加する傾向が認められた（ブリッジング試験：本剤5 mg群55.8%、本剤10 mg群60.4%、本剤15 mg群51.9%、プラセボ群44.2%、ブリッジング対象試験：本剤5 mg群49.0%、本剤10 mg群50.8%、本剤15 mg群52.6%、プラセボ群40.7%）。有害事象の種類は国内外試験で同様であり、重篤な有害事象の発現率（国内外でそれぞれ0～5.7%及び0～2.0%）、有害事象による中止率（国内外でそれぞれ0～5.7%及び0～3.9%）等にも大きな差異は認められなかった。

国際共同試験（A3921044）において、投与開始から投与3ヵ月時における日本人集団の有害事象の発現率、有害事象による中止率及び一時中止率は全体集団と比較して高い傾向が認められた（表55）。一時中止に至った有害事象の大部分は「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象であり、主な事象は鼻咽頭炎であった。臨床検査値の変動について、肝機能検査値（ALT及びAST）の基準値上限の3倍を超える症例及び中等度から重度（500～<1500 /mm<sup>3</sup>）の好中球数減少が認められた症例は、日本人集団の本剤10 mg群において日本人集団の本剤5 mg群及び全体集団と比較して多い傾向が認められたが、全体集団と日本人集団の有害事象の発現傾向はおおむね類似していた。

表 55 国際共同第Ⅲ相試験（A3921044）における有害事象の概要（投与開始～3 ヶ月時）

|                               | 全体集団             |                         |                          | 日本人集団           |                        |                         |
|-------------------------------|------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------|------------------------|-------------------------|
|                               | プラセボ群<br>(160 例) | 本剤<br>5 mg 群<br>(321 例) | 本剤<br>10 mg 群<br>(316 例) | プラセボ群<br>(24 例) | 本剤<br>5 mg 群<br>(47 例) | 本剤<br>10 mg 群<br>(47 例) |
| 有害事象                          | 73 (45.6)        | 157 (48.9)              | 171 (54.1)               | 9 (37.5)        | 25 (53.2)              | 32 (68.1)               |
| 重篤な有害事象                       | 5 (3.1)          | 12 (3.7)                | 10 (3.2)                 | 0               | 2 (4.3)                | 2 (4.3)                 |
| 重度な有害事象                       | 6 (3.8)          | 16 (5.0)                | 6 (1.9)                  | 0               | 1 (2.1)                | 1 (2.1)                 |
| 中止に至った有害事象                    | 5 (3.1)          | 15 (4.7)                | 14 (4.4)                 | 0               | 2 (4.3)                | 5 (10.6)                |
| 一時中止例                         | 5 (3.1)          | 22 (6.9)                | 29 (9.2)                 | 1 (4.2)         | 7 (14.9)               | 10 (21.3)               |
| 因果関係が否定できない<br>有害事象<br>例数 (%) | 41 (25.6)        | 98 (30.5)               | 105 (33.2)               | 7 (29.2)        | 23 (48.9)              | 28 (59.6)               |

## 1) 本剤に関連する可能性のある有害事象について

機構は、臨床試験における有害事象の発現傾向、本剤の薬理作用等を踏まえ、特に以下に示す事象について重点的に検討を行った。

### ① 感染症について

#### (1) 重篤な感染症

申請者は、重篤な感染症の発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅲ相及び長期投与試験併合データにおける重篤な感染症及び日和見感染症の暴露量当たりの発現率は表 56 のとおりであり、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群の発現率はプラセボ群及びアダリムマブ群より高かった。長期投与試験併合データにおける本剤 10 mg 群の発現率は本剤 5 mg 群の約 2 倍であった。

表 56 重篤な感染症及び日和見感染の暴露量当たりの発現率（第Ⅲ相試験<sup>a)</sup><投与開始～12 ヶ月時>、長期投与試験<sup>b)</sup>）

|            |                                   | 第Ⅲ相試験                    |                           |                      |                        | 長期投与試験                   |                           |
|------------|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|
|            |                                   | 本剤<br>5 mg 群<br>(1216 例) | 本剤<br>10 mg 群<br>(1214 例) | プラセボ<br>群<br>(681 例) | アダリム<br>マブ群<br>(204 例) | 本剤<br>5 mg 群<br>(1321 例) | 本剤<br>10 mg 群<br>(1906 例) |
| 重篤な<br>感染症 | 例数 (%)                            | 29 (2.4)                 | 27 (2.2)                  | 3 (0.4)              | 3 (1.5)                | 50 (3.8)                 | 43 (2.3)                  |
|            | 発 現 率 ( /100<br>人・年)<br>[95%信頼区間] | 3.22<br>[2.24, 4.63]     | 2.97<br>[2.04, 4.33]      | 1.48<br>[0.48, 4.59] | 1.68<br>[0.54, 5.21]   | 2.25<br>[1.71, 2.97]     | 4.89<br>[3.63, 6.60]      |
|            | 例数 (%)                            | 3 (0.2)                  | 10 (0.8)                  | 0                    | 0                      | 8 (0.6)                  | 5 (0.3)                   |
| 日和見<br>感染  | 例数 (%)                            | 3 (0.2)                  | 10 (0.8)                  | 0                    | 0                      | 8 (0.6)                  | 5 (0.3)                   |
|            | 発 現 率 ( /100<br>人・年)<br>[95%信頼区間] | 0.33<br>[0.11, 1.03]     | 1.10<br>[0.59, 2.04]      | 0                    | 0                      | 0.36<br>[0.18, 0.72]     | 0.57<br>[0.24, 1.36]      |
|            | 例数 (%)                            | 3 (0.2)                  | 10 (0.8)                  | 0                    | 0                      | 8 (0.6)                  | 5 (0.3)                   |

a) A3921032、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064 試験

b) A3921024、A3921041 試験

また、重篤な感染症の年齢別の暴露量当たりの発現率は表 57 のとおりであり、65 歳以上の被験者では 65 歳未満の被験者に比べ発現率が高い傾向が認められた。

表 57 重篤な感染症の年齢別の暴露量当たりの発現率（第Ⅲ相試験<sup>a)</sup><投与開始～12 ヶ月時>、長期投与試験<sup>b)</sup>）

|            |            |                                   | 第Ⅲ相試験                 |                       |                      |                       | 長期投与試験               |                        |
|------------|------------|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|
|            |            |                                   | 本剤<br>5 mg 群          | 本剤<br>10 mg 群         | プラセボ<br>群            | アダリムマ<br>ブ群           | 本剤<br>5 mg 群         | 本剤<br>10 mg 群          |
| 重篤な<br>感染症 | 65 歳<br>未満 | 例数 (%)                            | 19/1026 (1.9)         | 21/1030<br>(2.0)      | 3/580<br>(0.5)       | 1/174<br>(0.6)        | 37/1107 (3.3)        | 26/1578<br>(1.7)       |
|            |            | 発 現 率 ( /100<br>人・年)<br>[95%信頼区間] | 2.47<br>[1.57, 3.87]  | 2.69<br>[1.75, 4.12]  | 1.73<br>[0.56, 5.36] | 0.65<br>[0.09, 4.63]  | 2.00<br>[1.45, 2.76] | 3.50<br>[2.39, 5.15]   |
|            |            | 例数 (%)                            | 10/190 (5.3)          | 6/184<br>(3.3)        | 0/101<br>(0)         | 2/30<br>(6.7)         | 13/214 (6.1)         | 17/327 (5.2)           |
|            | 65 歳<br>以上 | 例数 (%)                            | 10/190 (5.3)          | 6/184<br>(3.3)        | 0/101<br>(0)         | 2/30<br>(6.7)         | 13/214 (6.1)         | 17/327 (5.2)           |
|            |            | 発 現 率 ( /100<br>人・年)<br>[95%信頼区間] | 7.63<br>[4.10, 14.17] | 4.71<br>[2.12, 10.49] | 0                    | 7.87<br>[1.97, 31.47] | 3.49<br>[2.03, 6.02] | 12.39<br>[7.70, 19.93] |
|            |            | 例数 (%)                            | 10/190 (5.3)          | 6/184<br>(3.3)        | 0/101<br>(0)         | 2/30<br>(6.7)         | 13/214 (6.1)         | 17/327 (5.2)           |

a) A3921032、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064 試験

b) A3921024、A3921041 試験

さらに、第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験併合データに基づき、人種別の重篤な感染症の発現状況を検討したところ、表 58 のとおり、暴露量当たりの発現率は日本人集団及び日本人を含むアジア人集団でやや高い傾向が認められたものの、公表データ<sup>42</sup>による DMARDs での重篤な感染症の発現率（1.4～4.1/100 人・年）、抗 TNF 製剤での重篤な感染症の発現率（2.6～18.1/100 人・年）と類似していた。このうち、重篤な日和見感染症（結核、ニューモシスチス肺炎、带状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、クリプトコッカス感染症等）は日本人集団で 14 例、日本人を含むアジア人集団で 20 例、アジア人以外の外国人集団で 14 例に認められた。

表 58 重篤な感染症の人種別の暴露量当たりの発現率（第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験<sup>a)</sup>）

|                             | 日本人                  | アジア人（日本人を含む）         | アジア人以外の外国人           |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 例数                          | 556                  | 1062                 | 3727                 |
| 発現例 (%)                     | 30 (5.4)             | 52 (4.9)             | 115 (3.1)            |
| 発現率 (/100 人・年)<br>[95%信頼区間] | 4.26<br>[2.98, 6.09] | 4.29<br>[3.27, 5.63] | 2.61<br>[2.17, 3.13] |

a) A3921019、A3921024、A3921025、A3921032、A3921035、A3921039、A3921040、A3921041、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064、A3921109 試験

重篤な感染症に関する安全対策については、添付文書の警告欄に致死的な感染症が報告されていること等を記載すること、感染症のリスク因子を有する患者に対する禁忌、慎重投与の規定を設けること、さらに免疫抑制作用の増強により感染症リスクの増加が予想されるため生物製剤や強力な免疫抑制剤（タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリビン等）と併用しない旨を注意喚起すること等を予定している。

機構は、本剤における重篤な感染症の暴露量当たりの発現率は、公表データによる DMARDs 又は抗 TNF 製剤での発現率と類似していたと説明されているものの、本剤の一部の臨床試験において比較対照とされたアダリムマブ（抗 TNF 製剤）よりも高い発現率が認められたことについては重視すべきと考えており、さらに日本人及びアジア人では他の人種に比べ発現率がより高い傾向が示唆されていることも踏まえると、本剤投与時の重篤な感染症の発現については申請者の説明のように厳重な安全対策を講じる必要があると考える。また、長期投与試験における重篤な感染症の暴露量当たりの発現率は本剤 5 mg 群（2.25/100 人・年）に比べて本剤 10 mg 群（4.89/100 人・年）で高くなる傾向が認められ、特に高齢者では用量間差がより顕著になる傾向（本剤 5 mg 群 3.49/100 人・年、本剤 10 mg 群 12.39/100 人・年）が認められていることについても留意すべきであり、RA 患者は免疫抑制作用を有する抗リウマチ薬やステロイド等による治療で免疫機能が低下している場合が多いこと、これらの薬剤と本剤との長期併用も想定されること、さらに日本人の高齢 RA 患者では 40 kg 未満等の低体重患者も比較的多く、当該患者では相対的に暴露量が高くなること等を踏まえると、日本人 RA 患者において特に本剤 10 mg の重篤な感染症の発現リスクについては重大な懸念点であると考えられることから、本剤の臨床用量については、他の有害事象の発現状況等も踏まえ慎重に判断する必要があると考える。

## （2）带状疱疹及びウイルス再活性化

申請者は、带状疱疹の発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅲ相及び長期投与試験併合データにおける带状疱疹及び重篤な带状疱疹の暴露量当たりの発現率

<sup>42</sup> Kroesen S et al. *Rheumatology (Oxford)*. 42: 617-621, 2003; Dixon WG et al. *Arthritis Rheum*. 54: 2368-2376, 2006; Carmona L et al. *Ann Rheum Dis*. 66: 880-885, 2007; Curtis JR et al. *Arthritis Rheum*. 56: 1125-1133, 2007; Salliot C et al. *Rheumatology (Oxford)*. 46: 327-334, 2007; Favalli EG et al. *Autoimmun Rev*. 8: 266-273, 2009; Galloway JB et al. *Rheumatology (Oxford)*. 50: 124-131, 2011; Kievit W et al. *Rheumatology (Oxford)*. 50: 196-203, 2011

は表 59 のとおりであり、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群の帯状疱疹及び重篤な帯状疱疹の発現率はプラセボ群及びアダリムマブ群より高かったが、用量反応関係は認められず、長期投与時の発現率の上昇は認められなかった。また、第Ⅲ相試験併合データでは、いずれの用量群においても DMARD 併用試験 (A3921032、A3921044、A3921046、A3921064) は本剤単剤試験 (A3921045) に比べ発現率が高く、DMARD 併用試験では両用量群の発現率 [95%信頼区間] は同程度であった (本剤 5 mg 群 4.93/100 [3.59, 6.77] 人・年、本剤 10 mg 群 4.46/100 [3.20, 6.21] 人・年) が、本剤単剤試験での発現率は、本剤 5 mg 群で 0.85/100 [0.12, 6.06] 人・年、本剤 10 mg 群で 2.64/100 [0.85, 8.19] 人・年) であり、本剤 10 mg 群 (2.64/100 [0.85, 8.19] 人・年) の方が本剤 5 mg 群 (0.85/100 [0.12, 6.06] 人・年) に比べ高かった。

表 59 帯状疱疹及び重篤な帯状疱疹の暴露量当たりの発現率 (第Ⅲ相試験<sup>a)</sup><投与開始～12 ヶ月時>、長期投与試験<sup>b)</sup>)

|             |                             | 第Ⅲ相試験                    |                           |                      |                        | 長期投与試験                   |                           |
|-------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|
|             |                             | 本剤<br>5 mg 群<br>(1216 例) | 本剤<br>10 mg 群<br>(1214 例) | プラセボ群<br>(681 例)     | アダリム<br>マブ群<br>(204 例) | 本剤<br>5 mg 群<br>(1321 例) | 本剤<br>10 mg 群<br>(1906 例) |
| 帯状疱疹        | 例数 (%)                      | 39 (3.2)                 | 38 (3.1)                  | 3 (0.4)              | 5 (2.5)                | 91 (6.9)                 | 43 (2.3)                  |
|             | 発現率 (/100 人・年)<br>[95%信頼区間] | 4.39<br>[3.21, 6.01]     | 4.23<br>[3.08, 5.82]      | 1.49<br>[0.48, 4.61] | 2.81<br>[1.17, 6.76]   | 4.25<br>[3.46, 5.22]     | 4.95<br>[3.67, 6.67]      |
| 重篤な<br>帯状疱疹 | 例数 (%)                      | 4 (0.3)                  | 1 (<0.1)                  | 0                    | 0                      | 7 (0.5)                  | 1 (<0.1)                  |
|             | 発現率 (/100 人・年)<br>[95%信頼区間] | 0.44<br>[0.17, 1.18]     | 0.11<br>[0.02, 0.78]      | 0                    | 0                      | 0.31<br>[0.15, 0.66]     | 0.11<br>[0.02, 0.81]      |

a) A3921032、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064 試験

b) A3921024、A3921041 試験

第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験併合データに基づく、人種別の帯状疱疹の暴露量当たりの発現率は、表 60 のとおりであり、アジア人では他の人種に比べて帯状疱疹の発現率が高かった。

表 60 帯状疱疹の人種別の暴露量当たりの発現率 (第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験<sup>a)</sup>)

|                             | 白人<br>(2875 例)       | 黒人<br>(139 例)        | アジア人<br>(1326 例)     | その他<br>(442 例)       |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 発現例 (%)                     | 114 (4.0)            | 3 (2.2)              | 107 (8.1)            | 15 (3.4)             |
| 発現率 (/100 人・年)<br>[95%信頼区間] | 3.32<br>[2.76, 3.99] | 2.29<br>[0.74, 7.10] | 7.60<br>[6.29, 9.19] | 2.98<br>[1.79, 4.94] |

a) A3921019、A3921024、A3921025、A3921032、A3921035、A3921039、A3921040、A3921041、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064、A3921109 試験

第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験併合データ (本剤の投与を 1 回以上受けた被験者数 4816 例) より、日本人 RA 患者では帯状疱疹は 59 例報告された。重篤な帯状疱疹は 10 例で、1 例の耳帯状疱疹 (軽快) を除いていずれも回復した。また、国際共同第Ⅲ相試験 (A3921044) においても、投与開始から 3 ヶ月時までの日本人集団における帯状疱疹の発現率は、本剤 5 mg 群で 2.1% (1/47 例)、本剤 10 mg 群で 6.4% (3/47 例) であり、全体集団 (本剤 5 mg 群 0.9%<3/321 例>、本剤 10 mg 群 1.6%<5/316 例>) に比べて高い傾向が認められた。国内長期投与試験 (A3921041) における帯状疱疹の発現率は、本剤 5 mg 群で 10.1% (34/338 例)、本剤 10 mg 群で 9.1% (6/66 例) であり、長期投与により発現率が高くなる傾向が認められたが、長期投与時における重篤な帯状疱疹の発現率について生物製剤と比較した場合には、日本人におけるインフリキシマブ、エタネルセプト及びトシリズマブでの重篤な帯状疱疹の発現率はそれぞれ、4.2、0.2 及び 4.9% であり (Sakai R et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 64: 1125-1134, 2012、Koike T et al. *J Rheumatol*. 36: 898-906, 2009、Nishimoto N et al. *Ann Rheum Dis*. 68: 1580-1504, 2009)、本剤の長期投与試験 (A3921041) における発現率 (1.5%) と大きな差異はなかった。

機構は、本剤群の帯状疱疹の発現率がプラセボ群及びアダリムマブ群と比較して高い要因について申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

带状疱疹の原因である水痘带状疱疹ウイルスに対する生体の防御は  $\text{IFN}\alpha/\beta$  等を中心とした自然免疫と  $\text{INF}\gamma$  や  $\text{TNF-}\alpha$  等を中心とした獲得免疫の両方で行われており (Novakova L et al. *Cell Immunol.*269: 78-81, 2011)、本剤は、JAK/STAT リン酸化を阻害することにより、自然免疫と獲得免疫の両方により産生されるサイトカインを阻害する (Ghoreschi K et al. *J Immunol.* 186: 4234-4243, 2011)。また、ヘルペスウイルス感染には  $\text{INF}\gamma$  が関与していること (Bosnjak L et al. *Viral Immunol.* 18: 419-433, 2005)、水痘带状疱疹ウイルスは STAT1 及び JAK2 タンパクの発現を阻害することにより、 $\text{INF}\gamma$  により惹起される MHC クラス II 発現を阻害し、感染初期のウイルス複製・伝播を促進すること (Abendroth A et al. *J Virol.* 74: 1900-1907, 2000) から、本剤は、ウイルス感染防御に必要な  $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IFN}\alpha/\beta$ 、 $\text{INF}\gamma$  等のサイトカイン産生を抑制することに加え、JAK/STAT リン酸化の阻害により水痘带状疱疹ウイルスの複製・伝播を促進することにより、带状疱疹の発現率を上昇させた可能性が考えられる。

機構は、带状疱疹は本剤の作用機序より予測される有害事象であり、本剤による感染症の中でも特徴的な事象と考えられること、日本人における带状疱疹の発現率は外国人に比べ高い傾向があり、本剤が投与された日本人 RA 患者で認められた重篤な日和見感染症 14 例のうちの重篤な带状疱疹が 10 例を占めていることを踏まえると、带状疱疹の発現については、添付文書等においてその他の感染症とは別記して注意喚起する必要があると考える。

また、本剤はウイルス感染防御に必要な  $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IFN}\alpha/\beta$ 、 $\text{INF}\gamma$  等のサイトカイン産生を抑制することを踏まえると、水痘带状疱疹ウイルスのみでなく、その他のウイルスを再活性化させる可能性にも留意すべきと考える。本剤投与によりウイルスの再活性化が発現又は疑われた症例として、海外長期投与試験 (A3921024) において本剤 10 mg 群で B 型肝炎 1 例及び国内長期投与試験 (A3921041) で本剤 5 mg 投与例で HBs 抗原の陽性化 1 例が認められている。また、海外長期投与試験 (A3921024) の本剤 5 mg 群において、BK ウイルス脳炎 1 例の発現が認められており、腎移植患者を対象とした第 II 相試験においては、本申請用量より高用量であるが、本剤 30 mg 群で BK ウイルス腎症 4 例、本剤 15 mg 群で BK ウイルス血症 2 例が発現したことが報告されている (S. Busque et al. *Am J Transplant.*9: 1936-1945, 2009)。さらに、毒性試験の項で記載したように、腎移植患者を対象とした海外臨床試験において、複数の免疫抑制剤の併用下、本剤 15 mg を投与後、本剤 10 mg に減量した症例において、リンパ腫 5 例が発現し、5 例ともに EBV の陽性化が認められている。したがって、医療現場に対し、これらの情報について適切に情報提供した上で、本剤投与時におけるウイルスの再活性化の可能性について十分に注意喚起する必要があると考える。また、これらのウイルスは感染症のみならず悪性腫瘍の発現との関連性も示唆されていることから、本剤投与によるウイルスの再活性化と悪性腫瘍の発現との関連性についても製造販売後調査において検討する必要があると考える。

### (3) 結核

申請者は、結核の発現状況について、以下のように説明している。

第 III 相及び長期投与試験併合データにおける結核の暴露量当たりの発現率は表 61 のとおりであり、第 III 相試験併合データにおいては本剤 10 mg のみに発現が認められたが、長期投与時に発現率の上昇は認められなかった。

表 61 結核の暴露量当たりの発現率（第Ⅲ相試験<sup>a)</sup>＜投与開始～12 ヶ月時＞、長期投与試験<sup>b)</sup>）

|                                   | 第Ⅲ相試験                    |                           |                      |                        | 長期投与試験                   |                           |
|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                                   | 本剤<br>5 mg 群<br>(1216 例) | 本剤<br>10 mg 群<br>(1214 例) | プラセ<br>ボ群<br>(681 例) | アダリム<br>マブ群<br>(204 例) | 本剤<br>5 mg 群<br>(1321 例) | 本剤<br>10 mg 群<br>(1906 例) |
| 例数 (%)                            | 0                        | 6 (0.5)                   | 0                    | 0                      | 1 (<0.1)                 | 1 (<0.1)                  |
| 発 現 率 ( /100<br>人・年)<br>[95%信頼区間] | 0                        | 0.66<br>[0.30, 1.47]      | 0                    | 0                      | 0.05<br>[0.01, 0.32]     | 0.11<br>[0.02, 0.81]      |

a) A3921032、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064 試験

b) A3921024、A3921041 試験

機構は、本剤による結核発現リスクについて、既存の生物製剤、DMARDs との比較も踏まえ説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

結核の感染初期には肺胞マクロファージが自然免疫の中心的役割を果たすものの、自然免疫のみでは十分な殺菌ができないため、IFN $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  等のサイトカインを中心とした獲得免疫による菌の抑制が重要であることが知られている（赤川清子. 結核 87: 61-70, 2012、江口勝美. 呼吸器科 13: 84-91, 2008）。本剤は、JAK/STAT 阻害により、IFN $\gamma$  産生を抑制するのみでなく、TNF 誘発性のケモカイン（IP-10、RANTES 及び MCP-1）の発現を阻害することにより、TNF の作用も抑制することから（Rosengren S et al. Ann Rheum Dis. 71: 440-447, 2012）、本剤により結核感染防御における主要なサイトカインが広範に抑制されると考えられる。

米国では 1999 年の全国民の結核罹患率が 10 万対 6.4 とされており（CDC: Reported Tuberculosis in the United States, 1999）、同年の RA 患者の結核発病率は、DMARD やステロイド使用に関係なく 10 万対 6.2 と全国民の結核罹患率と同程度であるのに対し、インフリキシマブを使用した RA 患者では 10 万対 24.4 と 4 倍程度結核発病率が高いことが報告されている（Keane J et al. N Engl J Med. 345: 1098-1104, 2001）。本邦では、RA 患者の結核の標準化罹病率が一般人に比べ 3.98 倍高く、さらに抗 TNF 療法を受けている RA 患者は抗 TNF 療法未施行の RA 患者に比べ、インフリキシマブで 5.5 倍、エタネルセプトで 1.4 倍高いことが報告されている（田中良哉他. 結核 85: 33-45, 2010）。

本剤の第Ⅲ相試験併合データにおいては、上述の調査とは評価条件に違いがあるものの、本剤 5 mg 群及びアダリムマブ群では結核の発現例が認められなかったのに対して、本剤 10 mg 群において高い結核発症率が認められている。上述した結核の発病機序及び抗 TNF 製剤投与時の結核の高い発病率を踏まえると、本剤の使用に際しても抗 TNF 製剤と同様に結核感染の有無を確認する必要があると考え、添付文書の警告、使用上の注意（禁忌、慎重投与、重要な基本的注意）の項でその旨注意喚起する予定である。

機構は、本剤は結核の発現リスクが高いことが知られている抗 TNF 製剤よりも、結核感染防御に関連する主要なサイトカインをより広範に抑制することが示唆されており、実際に本剤 10 mg 群における結核の発現率はアダリムマブ群よりも高い傾向が認められていることを踏まえると、本剤投与時における結核の発現に対しては厳重な注意が必要であり、本剤の結核発現リスクは抗 TNF 製剤と同程度以上と考えられることを医療現場に対し周知徹底した上で、投与前の結核のスクリーニング検査、結核等の感染症について診療経験を有する医師との連携等、抗 TNF 製剤と同様の安全対策が遵守されるよう、十分に注意喚起する必要があると考える。

## ② 悪性腫瘍について

申請者は、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌<NMSC>を除く）の発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅲ相及び長期投与試験併合データにおける悪性腫瘍の暴露量当たりの発現率は表 62 のとおりであった。

表 62 悪性腫瘍（NMSC を除く）の暴露量当たりの発現率（第Ⅲ相試験<sup>a)</sup><投与開始～12 ヶ月時>、長期投与試験<sup>b)</sup>）

|                                | 第Ⅲ相試験                    |                           |                      |                        | 長期投与試験                   |                           |
|--------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                                | 本剤<br>5 mg 群<br>(1216 例) | 本剤<br>10 mg 群<br>(1214 例) | プラセボ<br>群<br>(681 例) | アダリム<br>マブ群<br>(204 例) | 本剤<br>5 mg 群<br>(1321 例) | 本剤<br>10 mg 群<br>(1906 例) |
| 例数 (%)                         | 5 (0.4)                  | 8 (0.7)                   | 0                    | 1 (0.5)                | 23 (1.7)                 | 12 (0.6)                  |
| 発現率 (/100<br>人・年)<br>[95%信頼区間] | 0.55<br>[0.23, 1.33]     | 0.88<br>[0.44, 1.76]      | 0                    | 0.56<br>[0.08, 3.97]   | 1.03<br>[0.68, 1.55]     | 1.36<br>[0.77, 2.40]      |

a) A3921032、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064 試験

b) A3921024、A3921041 試験

また、第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験併合データ（本剤の投与を 1 回以上受けた被験者数 4816 例）に基づき、本剤投与により悪性腫瘍（NMSC を除く）が発現した 50 例における時期別の発現状況を検討したところ、表 63 のとおり、投与後 12 ヶ月以降に発現率が増加する傾向が認められた。多く認められた癌腫は肺癌（12 例）及び乳癌（9 例）であり、日本人でのみ胃癌が 3 例に発現した。悪性腫瘍による死亡は 6 例報告され、その内訳は、本剤 5 mg 群で肺癌 2 例、乳癌 1 例、結腸癌 1 例、卵巣癌 1 例、本剤 10 mg 群で肺及び肝の悪性新生物 1 例であった。診断時点の病期については、情報が得られている症例が少なく明確な議論はできないが、ステージⅡ、ステージⅢ、ステージⅣであった被験者が各 2 例報告されており、診断時点で転移を伴う進行例も認められた。

表 63 時期別の悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率及び診断時の病期の一覧（第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験<sup>a)</sup>）

| 投与期間                              | 全体<br>(4789 例)       | 開始～6 ヶ月<br>(4789 例)       | 6～12 ヶ月<br>(3817 例)            | 12～18 ヶ月<br>(2649 例)         | 18～24 ヶ月<br>(992 例)         | 24 ヶ月～<br>(709 例)              |                            |
|-----------------------------------|----------------------|---------------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| 例数 (%)                            | 1.0% (50)            | 0.3% (16)                 | 0.3% (12)                      | 0.3% (8)                     | 0.5% (5)                    | 1.3% (9)                       |                            |
| 発 現 率 ( /100<br>人・年)<br>[95%信頼区間] | 0.89<br>[0.67, 1.17] | 0.75<br>[0.46, 1.23]      | 0.73<br>[0.41, 1.28]           | 0.97<br>[0.48, 1.94]         | 1.28<br>[0.53, 3.08]        | 1.37<br>[0.71, 2.63]           |                            |
|                                   |                      |                           |                                |                              |                             | 24 ヶ月～                         | 30 ヶ月～                     |
|                                   |                      | 転移性肺腺癌<br>10 mg           | 非小細胞肺癌<br>5 mg+MTX             | 肺腺癌<br>10 mg                 | 肺の悪性新生物<br>5 mg             | 子宮内膜癌<br>(StageⅢC)<br>5 mg+MTX | 乳癌<br>5 mg+MTX             |
|                                   |                      | 非小細胞肺癌<br>10 mg           | 転移性肺癌<br>5 mg+MTX              | 転移性小細胞肺癌<br>10mg+MTX         | 肺の悪性新生物・肝転移<br>5 mg         | 中枢神経系リンパ腫<br>5 mg+MTX          | 乳癌<br>(StageⅡ)<br>5 mg+MTX |
|                                   |                      | 乳癌<br>10 mg+MTX           | 肺・肝の悪性新生物<br>10mg+MTX          | 乳癌・リンパ節転移<br>5 mg            | 乳房パジェット病<br>5 mg+MTX        | 喉頭癌<br>5 mg+MTX                | 卵巣癌<br>5 mg+MTX            |
|                                   |                      | 子宮頸部扁平上皮癌<br>10 mg+MTX    | 乳癌<br>10 mg                    | 乳癌<br>10 mg+MTX              | 卵巣癌<br>(StageⅣ)<br>5 mg+MTX | 甲状腺癌<br>5 mg                   | 外陰部癌<br>5 mg+MTX           |
|                                   |                      | 子宮頸部癌<br>10 mg+MTX        | 乳癌<br>10 mg<br>+MTX/Sulf       | 腎新生物<br>5 mg+MTX             | 脂肪肉腫<br>5 mg                |                                | 胆嚢癌<br>5 mg                |
|                                   |                      | 結腸新生物<br>1 mg+MTX         | 転移性乳癌<br>5 mg+MTX              | 気管支癌<br>(StageⅣ)<br>5 mg+MTX |                             |                                |                            |
|                                   |                      | 胃癌・リンパ節転移<br>5 mg+MTX     | 脈絡叢乳頭腫<br>5 mg                 | 前立腺癌<br>10 mg+LEF            |                             |                                |                            |
|                                   |                      | 転移性新生物<br>10mg+MTX        | 結腸癌<br>5mg                     | 悪性黒色腫<br>10 mg+MTX           |                             |                                |                            |
|                                   |                      | 腎細胞癌<br>(StageⅡ)<br>10 mg | 胃癌<br>5mg                      |                              |                             |                                |                            |
|                                   |                      | 転移性腎細胞癌<br>5mg+MTX        | 胃癌<br>5 mg                     |                              |                             |                                |                            |
|                                   |                      | 前立腺癌<br>10 mg+MTX         | リンパ腫<br>(StageⅢA)<br>10 mg+MTX |                              |                             |                                |                            |
|                                   |                      | 転移性前立腺癌、骨髄転移<br>10 mg+MTX | リンパ増殖性障害<br>5 mg               |                              |                             |                                |                            |
|                                   |                      | 扁平上皮癌<br>10 mg            | 気管支癌<br>10 mg+MTX              |                              |                             |                                |                            |
|                                   |                      | 転移性扁平上皮癌<br>5 mg+MTX      |                                |                              |                             |                                |                            |
|                                   |                      | メラノサイト性母斑<br>5 mg+MTX     |                                |                              |                             |                                |                            |

診断名（病期）、投与群

a) A3921019、A3921024、A3921025、A3921032、A3921035、A3921039、A3921040、A3921041、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064、A3921109 試験

第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験併合データの悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率を、SEER (Surveillance Epidemiology and End Result) データベースと比較したときの標準化罹患比（SIR）は 1.11 (95%信頼区間：0.82～1.47) であり、米国の一般 RA 患者集団の SIR (0.9-1.1) に比べて大きな増加はなく、また、公表データ<sup>43)</sup>による生物製剤の投与を受けた RA 患者の悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現

<sup>43)</sup> Thomas E et al. *Int J Cancer*. 88: 497-502, 2000、Wolfe F et al. *Arthritis Rheum*. 56: 2886-2895, 2007、Beauparlant P. *Semin Arthritis Rheum*. 29:148-158, 1999、Smitten AL et al. *Arthritis Res Ther*. 10: R45, 2008、Cibere J. *Arthritis Rheum*. 40: 1580-1586, 1997、Askling J et al. *Arthritis Rheum*. 52: 1986-1992, 2005

率（0.30～1.77/100 人・年）、DMARD の投与を受けた RA 患者の発現率（0.56～1.30/100 人・年）の範囲内であった。

また、第Ⅲ相及び長期投与試験併合データにおけるリンパ腫の暴露量当たりの発現率は表 64 のとおりであった。

表 64 リンパ腫の暴露量当たりの発現率（第Ⅲ相試験<sup>a)</sup><投与開始～12 ヶ月時>、長期投与試験<sup>b)</sup>）

|                                | 第Ⅲ相試験                    |                           |                      |                        | 長期投与試験                   |                           |
|--------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                                | 本剤<br>5 mg 群<br>(1216 例) | 本剤<br>10 mg 群<br>(1214 例) | プラセボ<br>群<br>(681 例) | アダリム<br>マブ群<br>(204 例) | 本剤<br>5 mg 群<br>(1321 例) | 本剤<br>10 mg 群<br>(1906 例) |
| 例数 (%)                         | 0                        | 1 (<0.1)                  | 0                    | 0                      | 2 (0.2)                  | 0                         |
| 発現率 (/100<br>人・年)<br>[95%信頼区間] | 0                        | 0.11<br>[0.02, 0.78]      | 0                    | 0                      | 0.09<br>[0.02, 0.36]     | 0                         |

a) A3921032、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064 試験

b) A3921024、A3921041 試験

RA 患者では一般集団に比べてホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫等の発現率が高いことが示されている（Khurana R et al. *J Rheumatol.* 35: 1704-1708, 2008、Smitten AL et al. *Arthritis Res Ther.* 10: R45, 2008）。本剤を用いたサル 39 週毒性試験においてリンパ腫が認められたが、臨床試験で認められたリンパ腫は 3 例（第Ⅲ相試験併合データより 1/3030 例、長期投与試験併合データより 2/3227 例）のみであった<sup>44</sup>。第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験併合データのリンパ腫の発現率を SEER データベースと比較したときの SIR は 1.74（95%信頼区間：0.36～5.10）であり、米国の一般 RA 患者集団の SIR（1.1-9.7）に比べて大きな増加はなく、公表データ<sup>45</sup>の RA 患者又は生物製剤の投与を受けた RA 患者と大きな差はなかった。

なお、本剤の臨床用量において免疫監視機構の低下を引き起こす十分なエビデンスはないこと、遺伝毒性試験において本剤の変異原性による遺伝毒性は認められていないこと等より、本剤投与による悪性腫瘍及びリンパ腫の発現は、本剤の作用機序に基づくものではなく、一般的な加齢及び RA 疾患自身に起因するものと考えられる。しかしながら、現時点では生物製剤と悪性腫瘍及びリンパ腫の発現率は同程度と推測されることから、添付文書の重要な基本的注意の項において、注意喚起を行う予定である。

機構は、国内外臨床試験の本剤群で報告されている悪性腫瘍については診断時点で病期が進行しているものが多いことを踏まえ、本剤が悪性腫瘍の進行を促進する可能性及び本剤投与下では悪性腫瘍に基づく臨床症状がマスクされる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、IL-6 と悪性腫瘍による痛み、倦怠感等の症状が関連することが報告されており（Laird BJ et al. *Pain.* 152: 460-463, 2011）、本薬が JAK1/2 を介して IL-6 のシグナル伝達を阻害することにより、悪性腫瘍の種々の症状をマスクする可能性も考えられるものの、IL-6 は炎症性反応の増強による悪性腫瘍の発生率促進、腫瘍細胞に対する免疫反応の抑制及び自己分泌フィードバックループを介した癌細胞の刺激に重要な役割を果たすとの報告があること（Koh E et al. *Int J Surg Pathol.* 20: 233-239, 2012、Johnson C et al. *Transl Gastrointest Cancer.* 1: 58-70, 2012）も踏まえると、JAK の阻害は腫瘍の進展に寄与しないと考えられる旨を説明した。

<sup>44</sup> 平成 23 年 3 月 29 日カットオフ時点。

<sup>45</sup> Gridley et al. *J Natl Cancer Inst.* 85: 307-311, 1993、Ekstrom K et al. *Arthritis Rheum.* 48: 963-970, 2003、Geborek et al. *Ann Rheum Dis.* 4: 699-703, 2005、Franklin et al. *Arthritis Rheum.* 56: 790-798, 2007、Wolfe F et al. *Arthritis Rheum.* 56: 2886-2895, 2007、Smitten AL et al. *Arthritis Res Ther.* 10: R45, 2008

機構は、現時点でのデータからは、本剤の悪性腫瘍発現リスクについて結論付けることはできないと考えるが、表 62 のとおり、本剤群の暴露量当たりの悪性腫瘍発現率はプラセボ群よりも高く、用量依存かつ投与期間依存的に発現率が増加する傾向が認められていることから、本剤に起因して悪性腫瘍が発現するリスクは否定できないと考えること、本剤 10 mg 群における暴露量当たりの発現率はアダリムマブ群との比較においても高い傾向が認められていること、さらに、本剤投与時に認められた悪性腫瘍は、投与開始後 1 年以内の早期の発現が多く（28/50 例）、診断時に既に病期が進行している症例や転移病変を有する症例が多かったこと（15/50 例）を踏まえると、本剤が悪性腫瘍の発現を促進する可能性又は悪性腫瘍の種々の症状をマスクする可能性も否定できないと考えることから、本剤投与時の悪性腫瘍の発現については特段の注意が必要であり、特に本剤 10 mg 投与では厳重な注意が必要と考える。また、リンパ腫については、過度の免疫抑制下での発現が知られていることを踏まえると、本剤投与による発現リスクが想定され、臨床試験において用量依存的な発現傾向は認められていないものの、同様に免疫抑制作用が関連すると考えられる重篤な感染症が用量依存的に発現する傾向が認められたことを踏まえると、高用量投与時、免疫抑制作用を有する抗リウマチ薬やステロイド併用時等におけるリンパ腫の発現リスクの増加は十分に想定される。以上より、本剤が悪性腫瘍及びリンパ腫の発現リスクを有する可能性については十分に注意喚起する必要があると、申請者の予定する安全対策に加え、既存の生物製剤と同様に添付文書の警告欄においても悪性腫瘍の発現について記載する必要があると考える。また、本剤投与と悪性腫瘍及びリンパ腫の発現については、製造販売後に既存薬との比較が可能な長期的な調査等を実施し比較検討する必要があると考える。

なお、本剤 10 mg の臨床使用の妥当性については、悪性腫瘍及びリンパ腫の発現リスクの観点からも慎重な検討が必要と考える。

### ③ 消化管穿孔について

申請者は、消化管穿孔の発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅲ相及び長期投与試験併合データにおける消化管穿孔の暴露量当たりの発現率は表 65 のとおりであった。

第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験併合データ（本剤の投与を 1 回以上受けた被験者数 4816 例）より、消化管穿孔を発現した 10 例のうち、消化管穿孔と関連すると考えられる胃潰瘍、胃穿孔、憩室炎の既往・合併症を有する被験者が各 1 例（計 3 例）認められた。消化管穿孔の発現例のうち 5/10 例が憩室穿孔であった。また、NSAID を併用していた被験者は 9 例、グルココルチコイド及び MTX を併用していた被験者は各 8 例であった。NSAID 及びグルココルチコイドの投与は消化管穿孔の重要なリスク因子であること（Wolfe F et al. *J Rheumatol*. 27: 1668-1673, 2000、Silverstein FE et al. *JAMA*. 284: 1247-1255, 2000、Cannon CP et al. *Lancet*. 368: 1771-1781, 2006、Laine L et al. *Lancet*. 369: 465-473, 2007、Laine L et al. *Gastroenterology*. 135: 1517-1525, 2008）を踏まえると、本剤投与により認められた消化管穿孔は併用薬の影響である可能性が考えられる。さらに、第Ⅲ相及び長期投与試験併合データにおける消化管穿孔の暴露量当たりの発現率は、公表データによる生物製剤及び DMARD を投与された RA 患者における発現率（0.05～0.11/100 人・年）、また他の生物製剤よりも消化管穿孔の発現が多いとされるトシリズマブ（抗 IL-6 受容体制剤）を投与された RA 患者における発現率（0.28/100 人・年）と類似していたこと（van Vollenhoven et al. *Arthritis Rheum*. 60 Suppl 10: 1613, 2009）から、本剤投与により消化管穿孔の発現率が増加する可能性は低いと考える。

なお、消化管穿孔については、添付文書に重大な副作用として記載し、注意喚起する予定である。

表 65 消化管穿孔の暴露量当たりの発現率（第Ⅲ相試験<sup>a)</sup><投与開始～12 ヶ月時>、長期投与試験<sup>b)</sup>）

|                                | 第Ⅲ相試験                    |                           |                      |                        | 長期投与試験                   |                           |
|--------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                                | 本剤<br>5 mg 群<br>(1216 例) | 本剤<br>10 mg 群<br>(1214 例) | プラセボ<br>群<br>(681 例) | アダリム<br>マブ群<br>(204 例) | 本剤<br>5 mg 群<br>(1321 例) | 本剤<br>10 mg 群<br>(1906 例) |
| 例数 (%)                         | 0                        | 2 (0.2)                   | 0                    | 0                      | 4 (0.3)                  | 3 (0.2)                   |
| 発現率<br>(/100 人・年)<br>[95%信頼区間] | 0                        | 0.22<br>[0.06, 0.88]      | 0                    | 0                      | 0.18<br>[0.07, 0.48]     | 0.34<br>[0.11, 1.06]      |

a) A3921032、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064 試験

b) A3921024、A3921041 試験

機構は、RA 患者において頻繁に併用される NSAID 及びグルココルチコイドが、本剤投与時の消化管穿孔の発現に影響を及ぼした可能性もあると考えるものの、本剤は消化管穿孔の発現が多いとされるトシリズマブと同様に IL-6 のシグナル伝達阻害作用を示すこと、本剤投与時の消化管穿孔の発現率はトシリズマブ投与時と同程度であることを踏まえると、消化管穿孔の発現については十分な注意喚起が必要であり、添付文書の重大な副作用の項のみでなく、トシリズマブと同様に、消化管穿孔のリスク因子と考えられる腸管憩室のある患者を慎重投与に設定することも必要と考える。また、製造販売後調査において消化管穿孔の発現状況及び発現症例の患者背景等の情報を集積し、本剤との関連性をさらに検討する必要があると考える。

#### ④ 間質性肺炎について

申請者は、間質性肺疾患の発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅲ相及び長期投与試験併合データにおける間質性肺疾患の暴露量当たりの発現率は表66のとおりであった。

第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験併合データ（本剤の投与1回以上受けた被験者数4816例）より、間質性肺疾患と判断された症例は11例であり、うち8例は女性、人種別では日本人1例、日本人以外のアジア人5例、アジア人以外の外国人5例であった。1例（日本人）が死亡したが、死因は血栓性血小板減少性紫斑病とされ、間質性肺炎と死亡との関連性は確定されなかった。11例はいずれも間質性肺疾患との関連が知られているRA治療薬（MTX、プレドニゾン、プレドニゾロン、サラゾスルファピリジン）を使用しており、うち1例ではベースライン時の胸部X線検査で軽度の線維性変化が認められていた。

表 66 間質性肺疾患の暴露量当たりの発現率（第Ⅲ相試験<sup>a)</sup><投与開始～12 ヶ月時>、長期投与試験<sup>b)</sup>）

|                                | 第Ⅲ相試験                    |                           |                      |                        | 長期投与試験 <sup>c)</sup>     |                           |
|--------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                                | 本剤 5 mg<br>群<br>(1216 例) | 本剤 10 mg<br>群<br>(1214 例) | プラセボ<br>群<br>(681 例) | アダリム<br>マブ群<br>(204 例) | 本剤 5 mg<br>群<br>(1321 例) | 本剤 10 mg<br>群<br>(1906 例) |
| 例数 (%)                         | 1 (<0.1)                 | 1 (<0.1)                  | 1 (0.2)              | 0                      | 1 (<0.1)                 | 4 (0.2)                   |
| 発現率<br>(/100 人・年)<br>[95%信頼区間] | 0.11<br>[0.02, 0.79]     | 0.11<br>[0.02, 0.78]      | 0.49<br>[0.07, 3.51] | 0                      | 0.05<br>[0.01, 0.32]     | 0.45<br>[0.17, 1.21]      |

a) A3921032、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064 試験

b) A3921024、A3921041 試験

c) 長期投与試験開始前（第Ⅱ相試験）から発現していた1例は集計に含まれていない。

機構は、本剤投与下における間質性肺疾患の発現には、他の RA 治療薬が関連している可能性もあると考えるものの、本剤と他の RA 治療薬との併用により発現リスクがさらに高まる可能性も否定できないこと、また、全発現症例のうち、アジア人が占める割合が高い傾向が認められていることも踏まえると、添付文書等において本剤投与時に間質性肺炎が発現する可能性について注意喚起する必要があると考える。また、製造販売後調査等において、本剤と間質性肺炎との関連性について、併用薬等のリスク因子との関連も含めて、引き続き検討する必要があると考える。

## ⑤ 血球数減少について

本薬の薬理作用（造血成長因子のシグナル伝達阻害）より、血球減少が惹起される可能性が想定される（「3. 非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要」の項参照）。

### （1）白血球数（好中球数、リンパ球数）減少

申請者は、白血球（好中球及びリンパ球）数減少の発現状況について、重篤な感染症の発現率との関連も含め以下のように説明している。

好中球数の経時推移については、第Ⅲ相試験併合データにおいて、本剤 5 mg 群、10 mg 群及びアダリムマブ群では投与 1 ヶ月時で好中球数のベースラインからの減少が認められ、投与 3 ヶ月以降も同様の値で推移した。本剤 10 mg 群では 5 mg 群と比較して減少の程度が大きかった（図 6）。

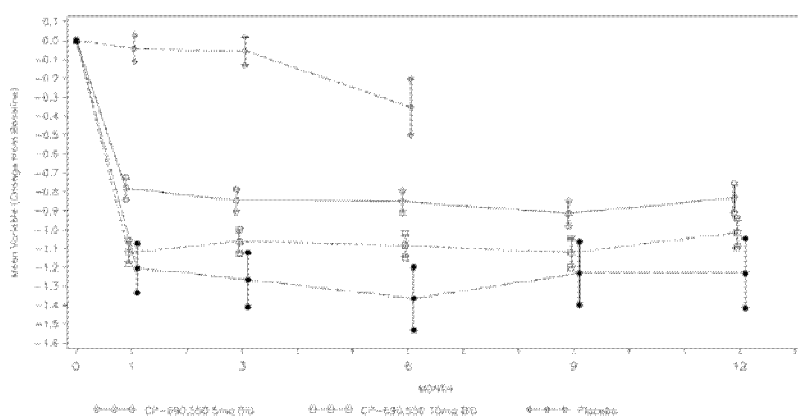


図 6 好中球数のベースラインからの変化量（ $\times 1000/\text{mm}^3$ 、平均値 $\pm$ 標準誤差）  
第Ⅲ相試験（A3921032、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064）の投与開始～投与 12 ヶ月  
CP-690,550 は本剤を示す。

リンパ球数の経時推移については、第Ⅲ相試験併合データにおいて、本剤 5 mg 群、10 mg 群及びアダリムマブ群では投与 1 ヶ月時でリンパ球数のベースラインからの増加が認められたが、アダリムマブ群では投与 12 ヶ月時までリンパ球数が同様の値で推移したのに対して、本剤群ではリンパ球数の増加は一過性であり、投与 3 ヶ月以降は経時的に減少した（図 7）。

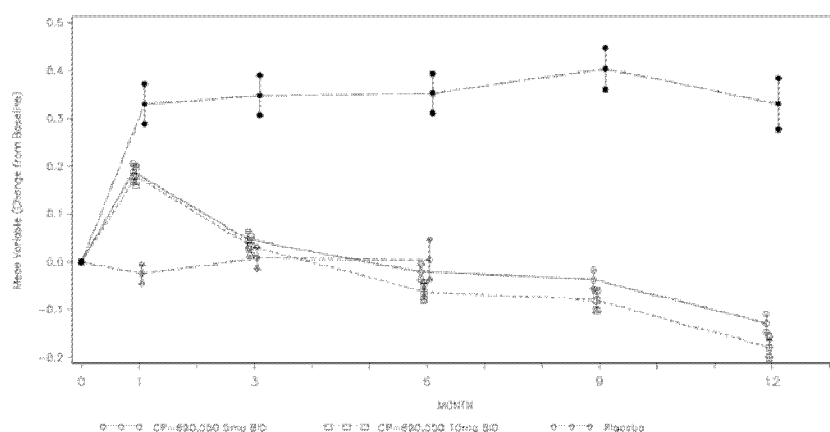


図 7 リンパ球数のベースラインからの変化量（ $\times 1000/\text{mm}^3$ 、平均値 $\pm$ 標準誤差）  
第Ⅲ相試験（A3921032、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064）の投与開始～投与 12 ヶ月  
CP-690,550 は本剤を示す。

また、長期投与試験併合データにおける重篤な感染症を発現した被験者の割合及び感染症の治療を受けた被験者の割合について、好中球数減少又はリンパ球数減少の程度別に検討したところ、表 67 のとおり、好中球数減少の程度と重篤な感染症を発現した被験者の割合及び感染症の治療を受けた被験者の

割合に関連は認められなかったが、リンパ球数が 500 /mm<sup>3</sup> 未満の被験者集団では、リンパ球数減少が認められなかった被験者集団に比べて重篤な感染症を発現した被験者の割合が高く、感染症の治療を受けた被験者の割合も高かった。

表 67 好中球及びリンパ球数の減少の程度別の重篤な感染症を発現した被験者の割合及び感染症の治療を受けた被験者の割合  
(長期投与試験<sup>a)</sup>)

|                                          | 重篤な感染症を発現した被験者の割合 |               | 感染症の治療を受けた被験者の割合 |                 |
|------------------------------------------|-------------------|---------------|------------------|-----------------|
|                                          | 本剤 5 mg 群         | 本剤 10 mg 群    | 本剤 5 mg 群        | 本剤 10 mg 群      |
| 好中球数                                     |                   |               |                  |                 |
| 正常                                       | 3.9 (49/1251)     | 2.3 (42/1852) | 27.5 (344/1251)  | 21.5 (398/1852) |
| 軽度<br>(1500～2000 /mm <sup>3</sup> 未満)    | 0 (0/60)          | 2.5 (1/40)    | 20.0 (12/60)     | 27.5 (11/40)    |
| 中等度～重度<br>(500～1500 /mm <sup>3</sup> 未満) | 12.5 (1/8)        | 0 (0/8)       | 37.5 (3/8)       | 0 (0/8)         |
| 生命を脅かす<br>(500 /mm <sup>3</sup> 未満)      | 0 (0/0)           | 0 (0/0)       | 0 (0/0)          | 0 (0/0)         |
| リンパ球数                                    |                   |               |                  |                 |
| 正常                                       | 3.8 (8/210)       | 2.3 (18/784)  | 22.9 (48/210)    | 20.8 (163/784)  |
| 軽度<br>(1500～2000 /mm <sup>3</sup> 未満)    | 3.0 (10/330)      | 1.9 (10/520)  | 23.0 (76/330)    | 21.2 (110/520)  |
| 中等度～重度<br>(500～1500 /mm <sup>3</sup> 未満) | 3.9 (30/773)      | 2.2 (13/592)  | 29.8 (230/773)   | 22.5 (133/592)  |
| 生命を脅かす<br>(500 /mm <sup>3</sup> 未満)      | 33.3 (2/6)        | 50.0 (2/4)    | 83.3 (5/6)       | 75.0 (3/4)      |

% (例数)

a) A3921024、A3921041 試験

以上より、リンパ球数については、生命を脅かすリンパ球減少症（リンパ球数が 500 /mm<sup>3</sup> 未満）を発現した症例では、リンパ球減少症を発現しなかった症例に比べて重篤な感染症を発現した被験者の割合が高く、感染症の治療を受けた被験者の割合も高かったことを踏まえ、リンパ球減少症と重篤な感染症の関連性について注意喚起し、定期的にリンパ球数をモニタリングするよう促すとともに、リンパ球数が 500 /mm<sup>3</sup> 未満の患者は禁忌に設定する予定である。また、好中球数についてもリンパ球数と同様に、定期的なモニタリングを行うよう注意喚起するとともに、好中球数が 500 /mm<sup>3</sup> 未満の患者は禁忌に設定する予定である。

機構は、好中球数減少について、感染症発現との関連は示されなかったものの、長期投与試験においては、1500 /mm<sup>3</sup> 未満まで減少した症例が認められること、試験全体では感染症が高頻度に発現していることを勘案すると、リンパ球数と同様に十分な注意喚起が必要と考える。

## (2) ヘモグロビン減少（貧血を含む）

申請者は、本剤投与下におけるヘモグロビンの減少及び貧血の発現状況、並びに当該事象に係る安全対策について以下のように説明している。

ヘモグロビン減少について、第Ⅲ相及び長期投与試験併合データにおける、ヘモグロビン減少の重症度別の被験者の割合は表 68 のとおりであった。いずれの重症度においても、本剤 5 mg 群は 10 mg 群に比べてヘモグロビンが減少した被験者の割合が高かったが、これは 5 mg 群の総暴露期間が 10 mg 群よりも長かったためであると考えられる。

表 68 ヘモグロビン減少の程度別の被験者の割合（第Ⅲ相試験<sup>a)</sup><投与開始～3 ヶ月時>、長期投与試験<sup>b)</sup>）

|                      | 第Ⅲ相試験                    |                           |                       |                      |                        | 長期投与試験                   |                           |                       |
|----------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------|
|                      | 本剤<br>5 mg 群<br>(1220 例) | 本剤<br>10 mg 群<br>(1217 例) | 本剤群<br>全体<br>(2437 例) | プラセボ<br>群<br>(681 例) | アダリム<br>マブ群<br>(204 例) | 本剤<br>5 mg 群<br>(1319 例) | 本剤<br>10 mg 群<br>(1900 例) | 本剤群<br>全体<br>(3219 例) |
| 軽度～中等度 <sup>c)</sup> | 35 (2.9)                 | 58 (4.8)                  | 93 (3.8)              | 29 (4.3)             | 2 (<1.0)               | 169 (12.8)               | 158 (8.3)                 | 327 (10.2)            |
| 重度 <sup>d)</sup>     | 3 (<1.0)                 | 6 (<1.0)                  | 9 (<1.0)              | 1 (<1.0)             | 0                      | 37 (2.8)                 | 22 (1.2)                  | 59 (1.8)              |
| 生命を脅かす <sup>e)</sup> | 0                        | 1 (<1.0)                  | 1 (<1.0)              | 1 (<1.0)             | 0                      | 17 (1.3)                 | 6 (<1.0)                  | 23 (<1.0)             |

例数 (%)

a) A3921032、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064 試験

b) A3921024、A3921041 試験

c) ベースラインから 1 g/dL 以上 2 g/dL 以下の減少

d) ベースラインから 2 g/dL 超 3 g/dL 未満の減少又はヘモグロビン値が 7 g/dL 超 8 g/dL 未満

e) ベースラインから 3 g/dL 以上の減少又はヘモグロビン値が 7 g/dL 以下

貧血について、第Ⅲ相試験併合データ（投与開始から投与 3 ヶ月時まで）において、貧血の有害事象の発現率は、本剤 5 mg 群で 1.2%（15/1216 例）、10 mg 群で 1.1%（13/1214 例）、プラセボ群で 1.2%（8/681 例）に認められ、暴露量当たりの発現率は、本剤 5 mg 群で 5.22/100 人・年、10 mg 群で 4.50/100 人・年、プラセボ群で 5.07/100 人・年であった。有害事象のほとんどは軽度であり、重度の貧血は投与 3 ヶ月時から投与 6 ヶ月時までに本剤 10 mg 群の 1 例で認められたのみであった。長期投与試験併合データにおいては、本剤 5 mg 群の 2.7%（36/1321 例）及び 10 mg 群の 1.1%（21/1906 例）に貧血が認められ、暴露量当たりの発現率は、本剤 5 mg 群で 1.62/100 人・年、10 mg 群で 2.41/100 人・年であった。以上より、本剤群とプラセボ群に貧血の発現率に大きな差は認められず、明確な用量関係は認められなかった。

ヘモグロビン減少及び貧血に係る安全対策については、臨床試験において当該事象の発現と貧血及び関連事象の既往、合併症の有無に関連はみられなかったが、本剤の薬理作用及び臨床試験においてヘモグロビン減少が認められたことを踏まえて、ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満の患者は禁忌に設定するとともに、ヘモグロビン値等の貧血に関連する検査項目について、定期的にモニタリングを行うよう添付文書において注意喚起する予定である。

機構は、臨床試験では貧血の既往、合併症と本剤投与下でのヘモグロビン減少及び貧血の有害事象の発現との間に関連は示唆されていないものの、当該事象は本剤の薬理作用（造血成長因子のシグナル伝達阻害）より想定される事象であること、RA 患者は貧血の合併率が高いことを踏まえると、申請者の予定する安全対策のとおり、本剤投与前には貧血の有無、徴候等について確認し、投与中もヘモグロビン値等の推移、貧血の発現・悪化等に十分に注意する必要があると考える。また、製造販売後調査において、ヘモグロビン減少及び貧血の発現状況について、リスク因子も含めてさらに検討する必要があると考える。

### （3）血小板数減少、汎血球数減少

申請者は、本剤投与時の血小板数の推移について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験併合データにおける血小板のベースラインからの変化量は図 8 のとおりであり、本剤 5 mg 群、10 mg 群及びアダリムマブ群では投与 1 ヶ月時で血小板数のベースラインからの減少が認められ、投与 3 ヶ月以降も同様の値で推移した。長期投与試験でも同様の傾向が認められたが、減少後も基準値の範囲内で推移したことから、添付文書等において血小板数のモニタリング等に関する注意喚起の必要はないと考える。

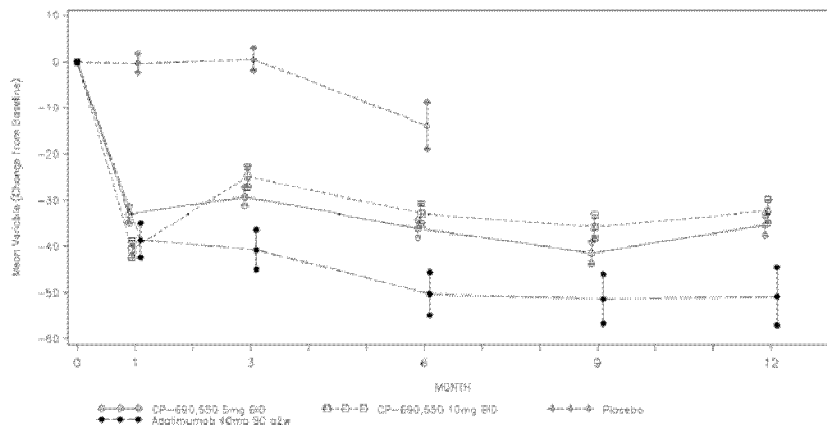


図8 血小板数のベースラインからの変化量(×1000 /mm<sup>3</sup>、平均値±標準誤差)  
第Ⅲ相試験(A3921032、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064)の投与開始～投与12ヵ月  
CP-690,550は本剤を示す。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験併合データにおいて、本剤群ではベースラインから30000～40000 /mm<sup>3</sup>の血小板減少が認められ、中止に至った血小板減少症、重篤な有害事象としての血小板減少症が各4例に認められている。また、国際共同第Ⅲ相試験(A3921044)の本剤10 mg群において汎血球減少症による中止例が1例、長期投与試験(A3921024/A3921041)の本剤5 mg群において重篤な有害事象として汎血球減少症が1例認められている。これらの事象について本剤との関連は明らかではないものの、本剤と同様に血球減少のリスクを有するDMARDと併用された場合等には血小板数減少のリスクを相互に高める可能性も否定できないと考えることから、製造販売後調査において、ヘモグロビン、白血球数の減少と同様に、血小板減少症、汎血球減少症の発現傾向についても注視し、注意喚起の必要性について引き続き検討する必要があると考える。

## ⑥ 脂質異常について

申請者は、脂質異常の発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験併合データにおいて、投与1ヵ月時で、本剤5 mg群及び10 mg群でLDLコレステロールのベースラインからの有意かつ用量依存的な増加が認められ(図9)、投与12ヵ月時まで同様の値で推移した。長期投与試験併合データにおいても、本剤5 mg群及び10 mg群で第Ⅲ相試験併合データと同程度のLDLコレステロールの増加が認められた。また、他の脂質パラメータ(アポリポ蛋白B-100、HDLコレステロール、ApoA I)についても、同様に増加する傾向が認められた。なお、本剤の投与3ヵ月時のLDLコレステロールのベースラインからの変化率は、本剤単剤試験(A3921045)では、プラセボ群、本剤5 mg及び10 mg群でそれぞれ4.33、14.01及び18.72%、DMARD併用試験(A3921032、A3921044、A3921046、A3921064)では、プラセボ群、本剤5 mg群及び10 mg群でそれぞれ-0.54、13.75及び17.56%であったのに対し、脂質異常の発現が知られているトシリズマブ(単剤)のRA患者を対象とした臨床試験では、投与3ヵ月時のLDLコレステロールのベースラインからの変化率は20.6%と報告されており(トシリズマブ申請時公表資料)、本剤投与による変化量はトシリズマブより小さいと考えられた。

第Ⅲ相試験併合データ(投与開始から投与3ヵ月時まで)において、脂質異常症に関する有害事象の発現率は、本剤群全体で3.1%(76/2430例)、プラセボ群で1.2%(8/681例)であり、本剤群で高い傾向が認められたが、いずれの有害事象も軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。長期投与試験併合データにおいては、器官別大分類の臨床検査に分類される脂質異常症に関する事象の

暴露量当たりの発現率は本剤 5 mg 群で 1.6/100 人・年、本剤 10 mg 群で 1.8/100 人・年、代謝及び栄養障害に分類される事象は、本剤 5 mg 群で 4.2/100 人・年、本剤 10mg 群で 6.1/100 人・年であった。これらの有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。本剤 5 mg 群の 1 例が脂質異常症に関する有害事象により投与を中止した。

以上の第Ⅲ相及び長期投与試験併合データにおける脂質パラメータの変化及び脂質異常症の発現状況を踏まえ、添付文書において、総コレステロール、LDL コレステロール及び HDL コレステロールについて、定期的にモニタリングを行うよう注意喚起する予定である。

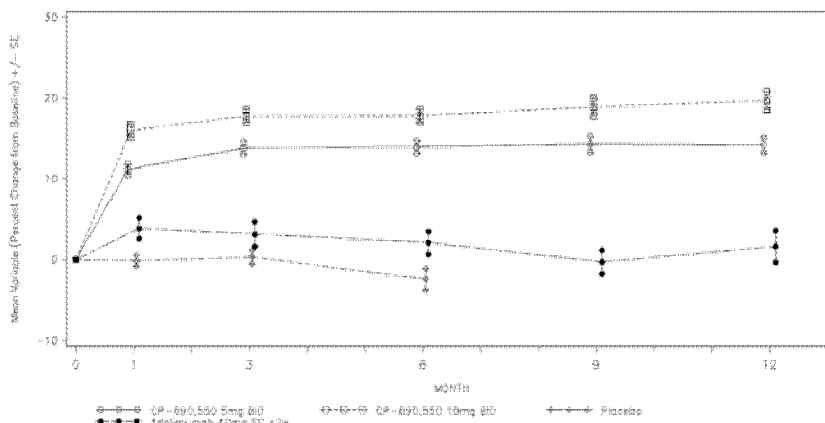


図9 LDL コレステロールのベースラインからの変化率(%, 平均値±標準誤差)  
第Ⅲ相試験 (A3921032、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064) の投与開始～投与 12 ヶ月  
CP-690,550 は本剤を示す。

機構は、臨床試験において LDL コレステロールの上昇と心血管系有害事象との関連が示唆されていないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅲ相及び長期投与試験併合データにおいて、心血管系事象又はうっ血性心不全を発現した被験者の LDL コレステロール値は、全体集団とおおむね同様の推移を示した。また、当該データにおける心血管系有害事象の発現状況は表 69 のとおりであるが、いずれの被験者も、LDL コレステロール値は基準値範囲内又は基準値下限未満であったことから、LDL コレステロール値の上昇と心血管系事象の発現との関連は低いと考える。なお、トシリズマブの公表データにおける重篤な心血管系有害事象の発現率は、心筋梗塞 0.36/100 人・年、脳梗塞 0.22/100 人・年と報告されており（トシリズマブ申請時公表資料）、本剤投与時に認められた発現率と比べて大きな差はないと考える。

表 69 心血管系有害事象の暴露量当たりの発現率（第Ⅲ相試験<sup>a)</sup>＜投与開始～12 ヶ月時＞、長期投与試験<sup>b)</sup>）

|                 |                                | 第Ⅲ相試験                |                          |                           |                       | 長期投与試験                   |                           |
|-----------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|
|                 |                                | プラセボ群<br>(681 例)     | 本剤<br>5 mg 群<br>(1216 例) | 本剤<br>10 mg 群<br>(1214 例) | アダリムマ<br>ブ群(204<br>例) | 本剤<br>5 mg 群<br>(1321 例) | 本剤<br>10 mg 群<br>(1906 例) |
| 心血管系の死<br>亡     | 例数                             | 0                    | 0                        | 2                         | 1                     | 1                        | 0                         |
|                 | 発現率<br>(/100 人・年)<br>[95%信頼区間] | 0                    | 0                        | 0.22<br>[0.06, 0.88]      | 0.56<br>[0.08, 3.97]  | 0.06<br>[0.01, 0.41]     | 0                         |
|                 | 発現例数                           | 0                    | 2                        | 2                         | 2                     | 1                        | 0                         |
| 致命的でない<br>心筋梗塞  | 例数                             | 0                    | 2                        | 2                         | 2                     | 1                        | 0                         |
|                 | 発現率<br>(/100 人・年)<br>[95%信頼区間] | 0                    | 0.22<br>[0.06, 0.89]     | 0.22<br>[0.06, 0.88]      | 1.12<br>[0.28, 4.47]  | 0.06<br>[0.01, 0.41]     | 0                         |
|                 | 発現例数                           | 0                    | 2                        | 2                         | 2                     | 1                        | 0                         |
| 致命的でない<br>脳血管発作 | 例数                             | 2                    | 3                        | 2                         | 0                     | 1                        | 2                         |
|                 | 発現率<br>(/100 人・年)<br>[95%信頼区間] | 0.99<br>[0.25, 3.95] | 0.33<br>[0.11, 1.03]     | 0.22<br>[0.06, 0.88]      | 0                     | 0.06<br>[0.01, 0.41]     | 0.23<br>[0.06, 0.91]      |
|                 | 発現例数                           | 2                    | 3                        | 2                         | 0                     | 1                        | 2                         |
| うっ血性心不<br>全     | 例数                             | 0                    | 0                        | 5                         | 0                     | 2                        | 0                         |
|                 | 発現率<br>(/100 人・年)<br>[95%信頼区間] | 0                    | 0                        | 0.55<br>[0.23, 1.32]      | 0                     | 0.12<br>[0.03, 0.46]     | 0                         |
|                 | 発現例数                           | 0                    | 0                        | 5                         | 0                     | 2                        | 0                         |

a) A3921032、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064 試験

b) A3921024、A3921041 試験

機構は、申請者の説明をおおむね了承するが、RA 患者では高脂血症の副作用を有する副腎皮質ホルモン薬を投与されていることが多く、RA 自体が動脈硬化の危険因子である可能性も示唆されていることを踏まえると、本剤投与による脂質関連検査値異常が心血管系イベントの発現リスクを高める可能性も否定できないと考えることから、製造販売後調査等において長期的な情報収集を行い、脂質関連検査値異常と心血管系有害事象との関連性を検討する必要があると考える。

## ⑦ 肝機能異常について

申請者は、トランスアミナーゼ増加及び肝に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅲ相及び長期投与試験併合データにおいて、投与開始後に ALT が基準値上限の 3 倍を超えて上昇した被験者は少なく、第Ⅲ相試験併合データでは本剤 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 0.6% (6/1090 例) 及び 0.5% (6/1101 例)、長期投与試験併合データではそれぞれ 0.5% (6/1205 例) 及び 0.5% (9/1692 例) であった<sup>46</sup>。

第Ⅲ相試験併合データに基づき、SMQ (Standardized MedDRA Query) で肝胆道系障害に該当する有害事象 (肝嚢胞、肝機能異常、肝炎、肝肥大等) 及び肝に関する臨床検査値異常の発現率及び重症度について、患者背景別に検討したところ、MTX の用量別の検討では、ベースライン時の MTX 用量が 10 mg/週以下、10 mg/週超かつ 15 mg/週以下及び 15 mg/週超の部分集団において、本剤群の肝胆道系障害の発現率はそれぞれ 1.0% (4/407 例)、0% (0/686 例) 及び 0.6% (3/506 例)、肝に関する臨床検査値異常の発現率はそれぞれ 2.2% (9/407 例)、1.7% (12/686 例) 及び 2.2% (11/506 例) であり、MTX 用量による差は認められず、重症度はいずれの部分集団においても大部分が軽度又は中等度であった。本剤単剤投与、MTX 併用及び DMARD 併用別の検討では、本剤群の肝胆道系障害の発現率についてはそれぞれ 0.4% (2/488 例)、0.4% (7/1621 例) 及び 0.6% (11/1942 例) と併用の有無による差は認められず、重症度の違いも認められなかったが、本剤群の肝に関する臨床検査値異常の発現率はそれぞれ 0.6% (3/488 例)、2.0% (32/1621 例) 及び 2.4% (47/1942 例)、重度の臨床検査値異常の発現率はそれぞれ 0% (0/488 例)、0.12% (2/1621 例) 及び 0.15% (3/1942 例) であり、MTX 及び DMARD 併用で増加す

<sup>46</sup> ベースライン値が基準値範囲内であった被験者におけるデータ。

る傾向が認められた。前治療における生物製剤の使用の有無による検討では、生物製剤使用被験者及び非使用被験者における本剤群の胆肝道系障害の発現率はそれぞれ 0.4% (1/239 例) 及び 0.5% (12/2191 例)、肝に関する臨床検査値異常の発現率はそれぞれ 2.5% (6/239 例) 及び 2.0% (44/2191 例) であり、生物製剤の使用の有無による差はなく、重症度はいずれの部分集団においても大部分が軽度又は中等度であった。

また、国内試験 3 試験 (A3921039、A3921040、A3921041) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (A3921044) において、投与開始後に AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超えて上昇した日本人 RA 患者の割合及び主な患者背景については表 70 のとおりであり、日本人 RA 患者では、ベースライン時の AST 又は ALT の高値、MTX を含む RA 治療薬の複数併用及び NSAID やイソニアジドの併用がトランスアミナーゼ増加に影響を及ぼした可能性が示唆された。

表 70 基準値上限の 3 倍を超える AST 又は ALT が認められた日本人 RA 患者の割合及び主な患者背景

|                                    | 本剤 1 mg 群  | 本剤 3 mg 群  | 本剤 5 mg 群    | 本剤 10 mg 群  | 本剤 15 mg 群 | プラセボ群       |
|------------------------------------|------------|------------|--------------|-------------|------------|-------------|
| 基準値上限の 3 倍を超える AST 又は ALT が認められた例数 |            |            |              |             |            |             |
| 例数(%)                              | 1/81 (1.2) | 1/80 (1.3) | 13/464 (2.8) | 8/192 (4.2) | 1/54 (1.9) | 2/104 (1.9) |
| 主な患者背景                             |            |            |              |             |            |             |
| ベースライン時 AST 又は ALT が 40 U/L を超える   | 0/1        | 1/1        | 6/13         | 4/8         | 1/1        | 1/2         |
| NSAID 併用                           | 1/1        | 1/1        | 13/13        | 8/8         | 1/1        | 2/2         |
| コルチコステロイド併用                        | 1/1        | 1/1        | 10/13        | 7/8         | 1/1        | 1/2         |
| MTX 併用                             | 0/1        | 0/1        | 12/13        | 8/8         | 0/1        | 0/2         |
| イソニアジド併用                           | 0/1        | 0/1        | 5/13         | 3/8         | 1/1        | 2/2         |

a) A3921039、A3921040、A3921041、A3921044 試験の日本人。

以上より、肝機能検査値異常の発現率及びその重症度は、DMARD 及び MTX 併用により本剤単剤投与と比べて増加する傾向があること、また、日本人では MTX を含む RA 治療薬の複数併用及び NSAID やイソニアジドの併用がトランスアミナーゼ増加に影響を及ぼした可能性が示唆されたことから、添付文書において、肝機能障害を引き起こす可能性のある薬剤と併用する場合等にはトランスアミナーゼ値のモニタリングを行う等の注意喚起を行う予定である。

機構は、臨床試験における各種 DMARD 併用時の情報、日本人 RA 患者においては高用量の MTX 併用時の情報も限られていることから、製造販売後調査においては、肝機能障害の発現について、併用薬等のリスク因子との関連も含めて、引き続き検討する必要があると考える。

## ⑧ 血中クレアチンキナーゼ値上昇について

申請者は、血中クレアチンキナーゼ (CK) 値の増加及び横紋筋融解症／ミオパチーの発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験併合データにおいて、本剤群では血中 CK 値が用量依存的に増加する傾向が認められ、投与 12 ヶ月時での血中 CK 値 (平均値) は本剤群全体で 129 IU/L、アダリムマブ群で 85 IU/L であった。

血中 CK 値増加について、第Ⅲ相試験併合データ (投与開始から投与 3 ヶ月時まで) において、血中 CK 値増加の有害事象の発現率は、本剤 5 mg 群で 0.7% (9/1216 例)、本剤 10 mg 群で 2.1% (26/1214 例) であり、プラセボ群の 0.4% (3/681 例) やアダリムマブ群の 0.5% (1/204 例) より高い傾向が認められた。暴露量当たりの発現率は、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 3.13/100 人・年及び 9.01/100 人・年であり、用量依存的に増加する傾向が認められた。長期投与試験併合データでは、本剤 5 mg 群で 2.0% (27/1321 例)、10 mg 群で 1.0% (19/1906 例) に CK 値増加の有害事象が認められ、暴露量当たりの発現率は本剤 5 mg 群で 1.21/100 人・年、10 mg 群で 2.18/100 人・年であった。

CK 値増加と横紋筋融解症／ミオパチーの発現時期の関連について検討したところ、第Ⅲ相及び長期投与試験併合データにおいて、基準値上限の 5 倍以上の CK 値増加の発現前後 7 日間にミオパチー又は横紋筋融解症を示唆する有害事象は、長期投与試験併合データの本剤 10 mg 群において 1/1906 例に認められた。横紋筋融解症については、第Ⅲ相試験併合データの本剤 10 mg 群で 1/1906 例に認められた。当該被験者は投与開始第 357 日に横紋筋融解症、腎不全、うっ血性心不全、肺高血圧症が、第 363～370 日に CK 値増加が認められ、CK 値増加の一因は重度の肺高血圧症及び心拍出量低下による腎臓及び筋肉／腸の灌流不良と考えられたが、投与開始第 374 日に呼吸不全により死亡し、本剤との因果関係は否定されなかった。ミオパチーについては、長期投与試験併合データで本剤群の 2/3227 例に認められた。うち 1 例は無症候性で、治験薬を本剤 10 mg から 5 mg へ減量後 CK 値は基準値範囲内に回復し、本剤 10 mg の投与再開後の CK 値増加は認められなかった。もう 1 例ではミオパチー発現（投与開始第 743 日）以前の投与開始第 562 日に CK 値増加（385 U/L）が認められたが、ミオパチー発現時の CK 値は基準値範囲内であった。いずれもミオパチーと本剤との因果関係は否定されなかった。以上より、CK 値増加と横紋筋融解症／ミオパチーの発現に関連性は示唆されず、添付文書では、CK 値増加の情報提供に留め、横紋筋融解症／ミオパチーの発現について特に注意喚起する必要はないと考える。

機構は、現時点で本剤投与による血中 CK 値の増加と横紋筋融解症／ミオパチーとの関連は明らかではないことから、横紋筋融解症／ミオパチーについて特に注意喚起しないとの申請者の説明を了承するが、本剤投与時において血中 CK 値は用量依存的に増加する傾向が認められ、本剤との因果関係が否定できない横紋筋融解症及びミオパチーも認められていることから、製造販売後調査において血中 CK 値の増加が横紋筋融解症、ミオパチー等の臨床的意義のある変化を誘発する可能性についてさらに検討し、得られた情報について臨床現場に適宜情報提供する必要があると考える。

## ⑨ 血清クレアチニン値増加、腎機能障害等について

申請者は、血清クレアチニン（Cr）値増加及び腎機能障害等の発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験併合データにおいて、本剤群では投与 3 ヶ月時までに血清 Cr 値のベースラインからの増加が認められた（図 10）。血清 Cr 値は投与 3 ヶ月以降も緩やかに増加し徐々に定常状態に達し、投与 12 ヶ月時には本剤 5 mg 群で約 0.06 mg/dL、本剤 10 mg 群で約 0.08 mg/dL のベースラインからの増加が認められた。

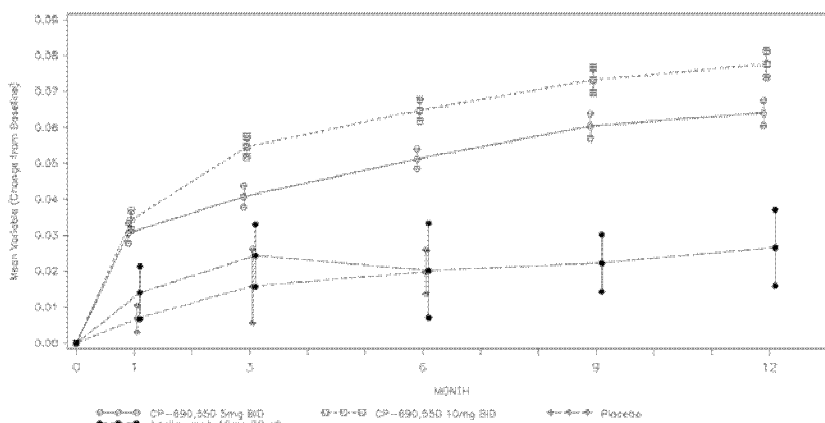


図 10 血清 Cr 値のベースラインからの変化量 (mg/dL、平均値±標準誤差)  
第Ⅲ相試験（A3921032、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064）の投与開始～投与 12 ヶ月  
CP-690,550 は本剤を示す。

本剤単剤試験（A3921045）において、投与 6 ヶ月時の血清 Cr 値のベースラインからの変化量は、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 0.06 mg/dL 及び 0.08 mg/dL であった。一方で、MTX を含む DMARD 併用下で投与した国際共同第Ⅲ相試験（A3921044）及び海外第Ⅲ相試験（A3921032、A3921046、A3921064）において、投与 6 ヶ月時の血清 Cr 値のベースラインからの変化量は、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 0.05 mg/dL 及び 0.06 mg/dL の範囲であり、単剤投与時及び併用投与時のいずれにおいても血清 Cr 値の増加が認められた。

また、腎機能障害については、第Ⅲ相試験併合データ（投与開始から投与 3 ヶ月時まで）において、SMQ で急性腎不全に該当する有害事象（腎不全、急性腎不全、腎機能障害、蛋白尿、血中 Cr 異常又は増加、血中尿素増加、尿中蛋白陽性等。以下同様。）の発現率は、本剤 5 mg 群 0.3%（4/1216 例）、本剤 10 mg 群 0.6%（7/1214 例）、プラセボ群 0.1%（1/681 例）、アダリムマブ群 1.0%（2/204 例）であり、本剤群はプラセボ群に比べてわずかに高かったが、事象の大部分は血中 Cr 増加であり、腎不全や急性腎不全は認められなかった。暴露量当たりの発現率は、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 1.39 及び 2.43/100 人・年であった。

長期投与試験併合データでは、急性腎不全に該当する有害事象は、本剤 5 mg 群で 2.9%（38/1321 例）、10 mg 群で 1.0%（20/1906 例）に認められ、事象の大部分は血中 Cr 増加であった。暴露量当たりの発現率は本剤 5 mg 群で 1.72/100 人・年、10 mg 群で 2.30/100 人・年であった。

以上より、添付文書では、血清 Cr 増加の情報提供に留め、急性腎不全の発現について特に注意喚起する必要はないと考える。

機構は、臨床試験では Cr 値増加と急性腎不全等の臨床的意義のある腎機能障害との関連は認められていないことから、急性腎不全について特に注意喚起しないとの申請者の説明を了承するが、本剤投与時では用量依存的に Cr 値増加が認められること、RA 患者では MTX や NSAID 等、腎機能障害のリスクを有する薬剤が高頻度で併用されており、本剤又は併用薬の腎機能障害のリスクが相互に高まる可能性も否定できないことから、製造販売後調査において、本剤投与による腎機能障害の発現について、併用薬等のリスク因子との関連も含めて引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜情報提供が必要があると考えられる。

### （3）用法・用量について

#### 1) 10 mg への増量の妥当性について

申請者は、本剤の申請用法・用量について、通常用量を 5 mg とし、患者の状態により 10 mg に増量できると考えた根拠を以下のように説明している。

本剤の RA 患者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験 5 試験（A3921032、A3921044、A3921046、A3921064、A3921045）の結果から、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群で関節痛等の症状の改善効果が認められ、さらに、ACR70%改善率及び DAS28<2.6 達成率については、本剤 10 mg において本剤 5 mg よりも大きかった。

一方、本剤の安全性については、非臨床試験及び臨床試験の結果より、留意すべきと考えられる有害事象として、带状疱疹、結核等の重篤な感染症、リンパ腫を含む悪性腫瘍、消化管穿孔、心血管系事象、間質性肺疾患、臨床検査値異常（好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン数等の減少、LDL コレステロール等の脂質パラメータの増加、トランスアミナーゼ、血清クレアチニン及びクレアチンキナーゼの増加）が認められたが、本剤 5 mg 又は 10 mg を単剤投与又は DMARD と併用投与したときの安全性プロファイルは、既存の生物製剤又は DMARD を RA 患者に投与したときの安全性プロファイルとおおむね類似しており、患者の適切な選択及びスクリーニング、定期的なモニタリング及び必要に応じた医学的管理

により十分対処可能であると考え。しかしながら、本剤による有害事象の発現率は 5 mg に比べ 10 mg で高い傾向が認められることを踏まえると、5 mg から服薬を開始し、ある一定期間服薬した後、患者のリスク及びベネフィットを考慮して 10 mg に増量することが望ましいと考えることから、本剤の申請用法・用量は「通常、トファシチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態によりトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回に増量できる。」が妥当であると考えた。

機構は、有効性の観点からは、ACR70%改善率、DAS28<2.6 等において本剤 10 mg 群の有効性は 5 mg 群を上回る傾向が認められており、本剤 10 mg の投与がより有用な患者も存在すると考えられることについては理解する。しかしながら、本剤の有害事象は用量依存的に増加することが認められており、特に生命に係わる有害事象である重篤な感染症及び悪性腫瘍について本剤 5 mg 群よりも 10 mg 群で発現率が高い傾向が認められたこと（表 56 及び 62）、結核、悪性腫瘍に関しては、アダリムマブ群と比較して、本剤 10 mg 群で発現率が高い傾向が認められたこと（表 61 及び 62）、本剤による重篤な感染症については、日本人を含むアジア人集団でその他の人種に比べ発現率がより高い傾向が認められたこと（表 58）、さらに日本人 RA 患者では、有害事象発現率、有害事象による中止率等において外国人 RA 患者に比べ本剤 10 mg に対する忍容性が劣る傾向が認められたこと（表 55）等を勘案すると、現時点で得られている臨床試験成績からは、本剤 5 mg から本剤 10 mg に増量したときに得られる関節痛等の症状の改善に関するベネフィットが本剤 10 mg 投与により懸念されるリスクを上回ると結論付けることは困難であり、本申請において日本人 RA 患者における本剤の用法・用量として 10 mg 1 日 2 回投与を承認することは困難と考える。

なお、本剤 5 mg 1 日 2 回投与については、日本人 RA 患者における本剤の用法・用量として許容可能と考えるが、当該用法・用量においても重篤な感染症の発現率はアダリムマブと比較して高く、悪性腫瘍の発現率もアダリムマブと同程度であることが示唆されていること、消化管穿孔、心血管系事象、臨床検査値異常等についても既存の生物製剤と類似した発現傾向が示唆されていることを踏まえると、本剤 5 mg 1 日 2 回の臨床使用に際しても、既存の生物製剤と同等の安全対策（重篤な感染症、悪性腫瘍に対する警告、使用医師及び医療機関の制限等）を講じることを要件とする必要があると考える。

## 2) 特殊集団における用法・用量について

機構は、上述のとおり、10 mg 1 日 2 回投与は本剤の承認用法・用量として適切ではないと考えることから、暴露量の増大が予測されるため本剤 5 mg 1 日 2 回を超えて投与しないこととされていた、重度の腎機能障害を有する患者、中等度の肝機能障害を有する患者、ケトコナゾール等の CYP3A4 に対する阻害作用が強い薬剤の投与を受けている患者、フルコナゾール等の CYP3A4 に対する阻害作用が中等度かつ CYP2C19 に対する阻害作用が強い薬剤の併用投与を受けている患者等に対する投与について（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、投与可能な用法・用量を再考するよう求めた。

申請者は、重度の腎機能障害を有する患者及び中等度の肝機能障害を有する患者においては、腎機能及び肝機能が正常な被験者と比較して  $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ 2.23 倍及び 1.65 倍となり（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、当該患者に本剤 5 mg を投与したときの  $AUC_{0-\infty}$  は、腎機能及び肝機能が正常な被験者に本剤 10 mg を投与したときとほぼ同程度と推測されることから、当該患者を含め本剤の暴露量が増加することが懸念される患者については、5 mg 1 日 2 回を超えて投与しないことと規定していたが、本剤の承認用法・用量に関する機構の見解を踏まえ、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者、中等度の肝機能障害を有する患者、強い CYP3A4 阻害作用又は CYP2C19 阻害作用を有する薬剤の

投与を受けている患者並びにそれらの併用投与を受けている患者に対しては、1日当たりの AUC が 5 mg 1 日 2 回投与時の半分となる、5 mg 1 日 1 回投与に減量して投与することが適切であると考えを説明した。

機構は、以上の特殊集団における用法・用量の設定に関する申請者の回答は妥当と考えるが、本剤の承認用法・用量を 5 mg 1 日 2 回投与のみとすることの妥当性についての専門協議における議論を踏まえて、当該患者に対する用法・用量については最終的に判断することとしたい。

#### (4) 本剤の臨床的位置付けについて

##### 1) 既存薬に対する本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、既存薬と比較しながら説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MTX 効果不十分例を対象とした第Ⅱ相試験 (A3921025、A3921039) 及び第Ⅲ相試験 (A3921044、A3921064)、DMARD 効果不十分例を対象とした第Ⅱ相試験 (A3921035、A3921040) 及び第Ⅲ相試験 (A3921045、A3921046)、抗 TNF 製剤効果不十分例を対象とした第Ⅲ相試験 (A3921032) のいずれの試験においても、本剤の有効性が確認されたことから、既存治療で効果不十分な RA 患者に対する本剤の頑健な有効性が示されていると考える。さらに既存の抗 TNF 製剤の一つであるアダリムマブを対象とした海外第Ⅲ相試験 (A3921064) において、本剤はアダリムマブと同程度の有効性を示し、安全性プロファイルも同様であったこと、また経口投与可能であり利便性が高いことも踏まえると、本剤は既存治療で効果不十分な RA 患者に対する有用な治療の選択肢のひとつになると考える。

機構は、現時点で得られている臨床試験の対象集団及びその試験成績を踏まえれば、既存の生物製剤の位置付けと同様に、本剤を MTX 等の既存の DMARD で効果不十分な RA 患者に使用される薬剤と位置付けることについて妥当と考える。しかしながら、本剤は重篤な感染症等の発現リスク、また悪性腫瘍誘発の懸念を併せ持つ等、生物製剤と同程度のリスクを有すると考えられることを踏まえると、経口剤ゆえに安易に使用されることのないよう、医師及び患者の双方が本剤及び既存の治療方法のリスク・ベネフィットのバランスを十分に勘案した上で、患者の病態等に応じて、本剤の投与の是非を慎重に判断すべき旨、医療現場に対し十分に注意喚起する必要があると考える。

##### 2) 本剤単剤投与、MTX 等との併用投与の使い分けについて

機構は、本剤単剤投与、MTX 等 DMARD 併用投与の使い分け、優先順位について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

単剤投与試験 1 試験 (A3921045)、MTX 併用試験 3 試験 (A3921032、A3921044、A3921064)、DMARD 併用試験<sup>47</sup> 1 試験 (A3921046) の一連の第Ⅲ相試験の結果より、本剤は、既存の DMARD で効果が不十分である RA 患者に対し、単剤投与、MTX を含む DMARD 併用投与のいずれにおいても有効性が確認された (<提出された資料の概略>の項参照)。また、日本人 RA 患者においても、国内第Ⅱ相試験 (A3921039、A3921040) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (A3921044) の結果は表 71 のとおりであり、単剤投

<sup>47</sup> MTX が主な DMARD として併用されていた。

与、MTX 併用投与のいずれにおいても有効性が確認された。安全性については、帯状疱疹及びトランスアミナーゼの増加が認められた被験者の割合は、MTX を含む DMARD 併用投与時で単剤投与時と比較して高い傾向であった（「(2) 安全性について」の項参照）が、その他の安全性プロファイルは、本剤単剤投与時と MTX を含む DMARD 併用投与時において同様であった。

表 71 投与 3 ヶ月時点における本剤 5 mg 及び 10 mg の関節痛等の症状に対する軽減効果の比較（FAS、日本人集団）

| 評価項目                           | 投与群     | A3921039 <sup>a)</sup> | A3921040 <sup>a)</sup> | A3921044 <sup>b)</sup> |
|--------------------------------|---------|------------------------|------------------------|------------------------|
|                                |         | MTX 併用                 | 単剤                     | MTX 併用                 |
| ACR20%改善率 <sup>c)</sup>        | プラセボ群   | 14.29 (4/28)           | 15.38 (8/52)           | 20.83 (5/24)           |
|                                | 5 mg 群  | 96.30 (26/27)          | 73.08 (38/52)          | 59.57 (28/47)          |
|                                | 10 mg 群 | 80.77 (21/26)          | 84.91 (45/53)          | 65.96 (31/47)          |
| ACR50%改善率 <sup>c)</sup>        | プラセボ群   | 14.29 (4/28)           | 7.69 (4/52)            | 8.33 (2/24)            |
|                                | 5 mg 群  | 81.48 (22/27)          | 46.15 (24/52)          | 46.81 (22/47)          |
|                                | 10 mg 群 | 57.69 (15/26)          | 69.81 (37/53)          | 55.32 (26/47)          |
| ACR70%改善率 <sup>c)</sup>        | プラセボ群   | 3.57 (1/28)            | 1.92 (1/52)            | 0.00 (0/24)            |
|                                | 5 mg 群  | 33.33 (9/27)           | 26.92 (14/52)          | 23.40 (11/47)          |
|                                | 10 mg 群 | 34.62 (9/26)           | 49.06 (26/53)          | 36.17 (17/47)          |
| DAS28-4(ESR)<2.6 <sup>d)</sup> | プラセボ群   | 8.33 (2/24)            | 0.00 (0/48)            | 6.25 (1/16)            |
|                                | 5 mg 群  | 33.33 (8/24)           | 16.00 (8/50)           | 14.71 (5/34)           |
|                                | 10 mg 群 | 42.86 (9/21)           | 42.86 (21/49)          | 31.25 (10/32)          |

% (例数)

a) 3 ヶ月時点。

b) 6 ヶ月時点、日本人部分集団の成績。

c) A3921039 試験及び A3921040 試験は LOCF 法で、A3921044 試験は NRI 法で補完。

d) A3921039 試験及び A3921040 試験は補完なし、A3921044 試験は NRI 法で補完。

本剤の単剤投与又は MTX 等 DMARD 併用投与の使い分け及び優先順位については、直接比較した臨床試験成績がないことから厳密な評価は困難と考えるが、現行の RA 治療体系においては、MTX が標準治療として位置付けられていることを考慮すると、本剤は、生物製剤と同様に、MTX による治療が効果不十分な患者を主な投与対象として、患者の状態に応じて、MTX を主とする DMARD との併用又は本剤単剤投与のいずれかが選択されると考える。

機構は、本剤の単剤投与又は MTX 等の DMARD との併用投与について直接比較した臨床試験成績は得られていないものの、本剤単剤投与時においても、MTX 等の併用投与時と比べ有効性に大きな差異はないことが示唆されていること（表 47 及び 71）、また、安全性については、本剤は生物製剤と同程度のリスクを有すると考えられること、さらに感染症、血球数減少、肝機能検査値異常、腎機能検査値異常等の DMARD と共通する安全性に関する懸念があり、DMARD との併用によりこれらの発現リスクが増大する可能性も否定できないことを踏まえると、本剤と DMARD との安易な併用は避けるべきであり、やむを得ず併用する場合には十分なモニタリングを徹底するよう、医療現場に対し十分に注意喚起する必要があると考える。

## (5) 効能・効果について

機構は、申請時の効能・効果である「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止、身体機能障害の改善を含む）」のうち、「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」については、RA における主要な臨床症状である関節痛等の症状に対する本剤の有効性が示されていることから承認可能と考える。しかしながら、関節の構造的損傷の防止については、「(1) 有効性について」の項で議論

したとおり、国際共同第Ⅲ相試験（A3921044）の mTSS のベースラインからの変化量に関する主要解析結果において、本剤 5 mg 群のプラセボ群に対する優越性は検証されず、本剤 10 mg 群とプラセボ群との対比較においては統計学的に有意な結果が示されているものの、当該結果は臨床的に想定し難い値を示した例の影響によるものと考えられること等を踏まえると、本剤の関節の構造的損傷の防止効果に対する有効性が示されたと判断することは困難と考えることから、本申請において、関節の構造的損傷の防止に係る効能を付すことは困難であると考え。また、身体機能障害の改善については、関節症状の軽減等に付随する効果と考えられることから、独立した効能として特記する必要はないと考える。

以上より、機構は、効能・効果に関連する使用上の注意において、生物製剤における記載を踏まえ、過去の治療において少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与する旨を記載した上で、本邦における本剤の効能・効果を下記のとおりとすることが妥当と考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断することとしたい。

[効能・効果] 既存治療で効果不十分な関節リウマチ

#### **(6) 製造販売後の安全対策について**

機構は、本剤投与時に認められた重篤な感染症（带状疱疹、結核等）、悪性腫瘍、消化管穿孔、血球減少、脂質異常等の有害事象の発現状況は既存の生物製剤と類似していると考えことから、本剤の使用医師を本剤に関する十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師に限定すること、重篤な感染症、悪性腫瘍の発現について警告すること、本剤投与前に結核スクリーニングを実施するよう注意喚起すること等、既存の生物製剤と同等の安全対策を講じる必要があると考える。また、毒性試験において催奇形性が認められていることから（「3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要」の項参照）、妊娠又は妊娠している可能性のある女性への投与を禁忌とし、妊娠する可能性のある女性に投与する場合には投与中及び投与終了後一定期間は避妊を行うことを徹底する必要があると考える。さらに、JAK1/3 は生体内に広く分布し、種々のサイトカインのシグナル伝達に関与していることを踏まえると、本剤の使用の拡大に伴い、臨床試験では捕捉されていない有害事象が発現する可能性は否定できないことから、未知の有害事象の発現も含め本剤の安全性プロファイルを早期に把握できるよう、医師及び患者全例を登録する使用成績調査を実施するとともに、長期投与時の重篤な感染症、悪性腫瘍、脂質異常に伴う心血管系事象等の発現についても検討可能な比較対照群を設定した長期の調査を実施することが適切と考える。また、本剤は経口剤であることも踏まえると、患者自身が本剤のリスク、定期的な検査の必要性を十分に理解し、適正使用、定期的な受診を遵守することが重要と考えることから、本剤のリスク・ベネフィットを適切かつ分かりやすく記載した患者向け解説書等を作成することも必要と考える。さらに、製造販売後に得られた情報のインターネット等による逐次公表等により、医療関係者及び患者への適切かつ迅速な情報提供がなされる必要があると考える。

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

#### **1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### **2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.1.2、5.3.5.1.7、5.3.5.1.8、5.3.5.1.9、5.3.5.2.1)に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱(併用禁止薬及び前治療薬に係る規定の不遵守、検査項目の一部未実施等)及び原資料と症例報告書との不整合(評価値の誤記)が認められた。

また、治験依頼者において、上記の治験実施計画書からの逸脱の一部及び原資料と症例報告書との不整合をモニタリングで適切に把握していない事例が認められた。

以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### IV. 総合評価

提出された資料から、申請時の効能・効果である「既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止、身体機能の改善を含む)」のうち、「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」については関節痛等の症状に対する本剤の有効性が示されていることから承認可能と考えるが、関節の構造的損傷の防止については提出された試験成績から本剤の有効性が示されたとは判断できないことから効能の付与は困難であり、身体機能障害の改善については関節症状の軽減等に付随する効果と考えられることから特記する必要はないと考える。用法・用量については、本剤 5 mg 1 日 2 回投与に関しては、リスクを上回るベネフィットが示されていると考えられ、関節リウマチに対する新たな治療の選択肢として臨床的意義があると考ええる。一方、本剤 10 mg 1 日 2 回投与に関しては、提出された資料からリスクを上回るベネフィットが示されたと判断することは困難と考える。安全性については、感染症、悪性腫瘍等の重篤な副作用が発現する可能性があることから、生物製剤と同様に厳重な安全対策を講じる必要があると考える。また、製造販売後には本剤の安全性プロファイルを早期に把握できるよう医師及び患者全例を登録する使用成績調査を実施するとともに、長期投与時の重篤な感染症、悪性腫瘍、脂質異常に伴う心血管系事象等の発現についても検討可能な比較対照群を設定した長期の調査を実施し、得られた情報等を逐次医師、患者等に対して提供していく必要があると考える。

上記の安全対策が遵守されることを前提として、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 25 年 2 月 28 日

### I. 申請品目

[販 売 名]                   ゼルヤンツ錠 5 mg  
[一 般 名]                   トファシチニブクエン酸塩  
[申 請 者 名]               ファイザー株式会社  
[申請年月日]               平成 23 年 12 月 1 日

### II. 審査内容

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

#### (1) 用法・用量について

本剤の申請時用法・用量は「通常、トファシチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態によりトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回に増量できる。」であるが、10 mg 1 日 2 回投与については悪性腫瘍、重篤な感染症等の発現リスクが高い可能性が示唆されており、リスクを上回るベネフィットは示されていないと考えられることから、日本人 RA 患者に対する本剤の承認用法・用量を 5 mg 1 日 2 回投与のみとする機構の判断の妥当性について、製造販売後に 10 mg 1 日 2 回投与及びより低用量の 3 mg 1 日 2 回投与等の検討を行うことの必要性も含めて、専門協議において議論を行った。

専門委員からは、10 mg 1 日 2 回投与により臨床的に意義のある増量効果が期待できる可能性はあると考えるが、現時点で得られている臨床試験成績を踏まえればその安全性には重大な懸念があり、リスクを負ってまで当該用法・用量を選択する必然性は乏しいと考えること、一方で、5 mg 1 日 2 回投与の安全性についても十分に忍容可能とは言えないと考えるものの、生物製剤の十分な使用経験を有するリウマチ専門医が使用する場合にはそのリスクに対処可能であると考えられ、5 mg 1 日 2 回投与を日本人 RA 患者に対して適用することについては許容し得ると考えること、ただし、製造販売後には合併症、既往歴等を有する RA 患者への使用も想定されることも踏まえると、製造販売後調査で、5 mg 1 日 2 回投与の安全性について、臨床試験成績を上回るリスクが生じないか、また重大な新たなリスクが生じないか等を含め、慎重に確認することが重要であるとの意見が出された。また、10 mg 1 日 2 回投与の必要性については、製造販売後調査において 5 mg 1 日 2 回投与の安全性が十分に確認された後に検討すべきであるとの意見、及び 3 mg 1 日 2 回投与等のより低用量の必要性については、第Ⅱ相試験成績を踏まえれば、臨床的に十分な有効性までは見込めない可能性もあり、現時点における検討は必須ではないと考えるが、5 mg 1 日 2 回投与が忍容不良の患者に対して、また製造販売後調査において 5 mg 1 日 2 回投与の安全性に懸念が認められる場合にはその開発を考慮すべきであるとの意見が出された。

また機構は、本剤による重篤な感染症の発現率は日本人を含むアジア人集団で高い傾向が認められていること（審査報告 (1) p.79 参照）、さらに、本邦においては比較的低体重の高齢 RA 患者が多いと想定されることを踏まえ、特に低体重患者における 5 mg 1 日 2 回投与より低用量の必要性について検討す

る必要があると考え、本剤の薬物動態及び安全性に及ぼす体重の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の薬物動態に及ぼす体重の影響について、母集団薬物動態モデルより、体重 70 kg の患者に対して体重 40 kg の患者では、AUC は 0.99 倍 [0.73, 1.30]、 $C_{max}$  は 1.46 倍 [1.36, 1.57] 上昇すると推定された。低体重患者において AUC には大きな変化は認められず、 $C_{max}$  は増加するものの、国内外第Ⅱ相試験 4 試験 (A3921025、A3921035、A3921039 及び A3921040) を対象に、 $C_{max}$  と有害事象の発現率の関係についてのロジスティック回帰分析を実施したところ、本剤 5 mg 1 日 2 回投与時の  $C_{max,ss}$  の幾何平均値 (58.6 ng/mL) 周辺の回帰曲線の傾きは緩やかであり、 $C_{max}$  の約 50% 程度の差からは有害事象発現率に大きな差は生じないとする。また、第Ⅲ相試験併合データにおける体重別の有害事象発現率は、体重 50 kg 未満、50 kg 以上 70 kg 未満、70 kg 以上 90 kg 未満、90 kg 以上の順 (以下同順) で、本剤 5 mg 群 50.9% (59/116 例)、49.6% (263/530 例)、54.0% (211/391 例)、50.8% (91/179 例)、本剤 10 mg 群で 55.6% (69/124 例)、52.5% (271/516 例)、51.8% (197/380 例)、59.8% (116/194 例) であり、低体重患者層で発現率が増加する傾向は認められず、重篤な有害事象、中止に至った有害事象等の発現率が増加する傾向も認められなかった。以上より、本剤の用法・用量を体重により調節する必要はないと考える。

以上の専門協議における議論及び低体重患者の用量に係る追加検討を踏まえ、機構は、審査報告 (1) に示した安全対策に加え、後述の投与症例全例を対象とした調査等を踏まえて、安全対策を徹底すること (「(3) 製造販売後の安全対策について」の項参照) により、本剤 5 mg 1 日 2 回投与についてはリスクを上回るベネフィットが認められると判断し、用法・用量を下記のとおり変更することが適切と判断した。その結果、申請者は本剤 10 mg の製造販売承認申請を取り下げた。

なお、低体重患者に対し用量調節をする必要はないと考えるが、高齢者では重篤な感染症の発現率が上昇することが示されていること (審査報告 (1) p.78 参照)、本剤の暴露量は肝機能及び腎機能の低下により増加することが示されており (審査報告 (1) p.35～参照)、一般に高齢者では生理機能の低下が認められることを踏まえ、高齢者への投与時には患者の状態に応じて減量も考慮すべき旨、添付文書において注意喚起することが適切と判断した。

【用法・用量】 通常、トファシチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。

## (2) 有効性及び効能・効果について

関節痛等の症状に対する軽減効果については臨床試験成績から示されていると判断すること、一方、関節の構造的損傷の防止効果については、現時点で得られている臨床試験成績から、その有効性は示唆されているものの、有効性が検証されたと判断することは困難であるとする機構の判断について、専門委員により支持された。

また、本剤の臨床試験は MTX 効果不十分例又は DMARD 効果不十分例を対象に実施された結果、両対象集団間で安全性プロファイルに大きな差異は認められていないこと、また、臨床試験成績に基づく本剤 5 mg 1 日 2 回投与における有効性及び安全性プロファイルは既存の生物製剤と大きく乖離するものではないと考えられることから、本剤の効能・効果を既存の生物製剤と同様に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」とする機構の判断の妥当性について、米国における本剤の効能・効果は「MTX で効

果不十分又は MTX 不耐性の中等度から重度の活動性関節リウマチ」とされていることも踏まえ、専門委員の意見を求めた。

専門委員からは、提示された臨床試験における対象患者集団を踏まえれば、本剤の効能・効果は MTX で効果不十分例に一律に限定せず「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」とすることが妥当と考えるとの意見が出され、機構の判断は支持された。

機構は、専門協議における議論も踏まえ、本剤の効能・効果は「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」と設定することが適切と判断した。また、RA 治療においては MTX がその豊富な有効性及び安全性データに基づき標準的治療薬であるとのコンセンサスが得られていることから、生物製剤では、当該効能・効果下において、MTX 不耐容の患者を除き原則として MTX 効果不十分例に適用されている実態があることを踏まえると、本剤の投与前にも標準的治療薬である MTX の投与が十分に考慮されるよう、効能・効果に関連する使用上の注意において、「過去の治療において MTX をはじめとする少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与する。」旨を記載し注意喚起することが適切と判断した。

### (3) 製造販売後の安全対策について

本剤の安全性プロファイルは既存の生物製剤と類似していると考えられることから、生物製剤と同等の安全対策（重篤な感染症、悪性腫瘍に対する警告、使用医師及び医療機関の制限等）を講じる必要があること、さらに、未知の有害事象の発現も含め本剤の安全性プロファイルを早期に把握できるよう、医師及び患者全例を登録する使用成績調査とともに、長期投与時の重篤な感染症、悪性腫瘍、脂質異常に伴う心血管系事象等の発現についても検討可能な長期の調査を実施すべきであるとの機構の判断は専門委員より支持され、当該調査に登録可能な医師について、リウマチ専門医かつ生物製剤の使用経験がある医師に限定すべきとの意見が出された。

また、本剤群の悪性腫瘍の発現率はプラセボ群及びアダリムマブ群と比較して高い傾向が認められたことに加え、本剤投与時に認められた悪性腫瘍は投与開始後 1 年以内の早期の発現が多く、診断時に既に病期が進行している症例や転移病変を有する症例が多かったこと等を踏まえると、そのリスクには特段の注意が必要であり、悪性腫瘍の発現については、製造販売後に既存薬との比較が可能な長期的な調査等を実施し検討する必要があるとの機構の判断は専門委員より支持され、さらに本剤の悪性腫瘍の発現リスクに係る注意喚起について、リンパ腫の他、固形癌の発現も認められること、用量依存的、投与期間依存的な発現率の増加傾向が認められていること等を含め、添付文書をはじめ、患者向け、医療機関向け資材等においてより明確に記載すべきであるとの意見が出された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、悪性腫瘍に係る注意喚起を再整備するよう指示した。

申請者は、添付文書の警告、重要な基本的注意の項において悪性腫瘍の発現リスクについて注意喚起を行うとともに、臨床成績の項においても下記の最新の悪性腫瘍の発現状況（2011 年 9 月 29 日データカットオフ）を踏まえ、本剤投与時の悪性腫瘍の発現率に用量依存的な増加傾向が認められる（暴露量当たりの発現率（/100 人・年）[95%信頼区間]：本剤 5 mg 群 0.55 [0.23～1.33]、本剤 10 mg 群 0.88 [0.44～1.76]）ことも含めより具体的に情報提供すること、また患者向け、医療機関向け資材等においても悪性腫瘍の発現リスクについて記載し、その他の安全性情報についても分かり易く情報提供する旨を説明した。

表 72 臨床試験における時期別の悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率（第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験<sup>a)</sup>）

| 投与期間                        | 全体<br>(4791 例)       | 開始～6 カ<br>月<br>(4791 例) | 6～12 カ月<br>(4012 例)  | 12～18 カ<br>月<br>(3126 例) | 18～24 カ<br>月<br>(2054 例) | 24～30 カ<br>月<br>(941 例) | 30～36 カ<br>月<br>(672 例) | 36 カ月～<br>(567 例)    |
|-----------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| % (例数)                      | 1.4 (65)             | 0.4 (17)                | 0.3 (13)             | 0.4 (13)                 | 0.4 (8)                  | 0.7 (7)                 | 0.7 (5)                 | 0.4 (2)              |
| 発現率 (/100 人・年)<br>[95%信頼区間] | 0.94<br>[0.74, 1.20] | 0.79<br>[0.49, 1.26]    | 0.72<br>[0.42, 1.24] | 1.06<br>[0.61, 1.82]     | 1.09<br>[0.54, 2.17]     | 1.93<br>[0.92, 4.05]    | 1.60<br>[0.67, 3.84]    | 0.67<br>[0.17, 2.67] |

a) A3921019、A3921024、A3921025、A3921032、A3921035、A3921039、A3921040、A3921041、A3921044、A3921045、A3921046、A3921064、A3921109 試験

また機構は、医師及び患者全例を登録する使用成績調査とともに、長期投与時の重篤な感染症、悪性腫瘍、脂質異常に伴う心血管系事象等の発現についても検討可能な長期の調査を計画し、特に悪性腫瘍の発現については既存の生物製剤との比較が可能となるよう調査計画を立案するよう指示した。

申請者は、本剤が投与された症例のデータが一定数（目標症例数 4000 例）集積されるまでの間は、投与症例全例を対象に観察期間を 6 カ月とする使用成績調査を実施するとともに、全例調査解除後も、全例調査の全対象患者について 3 年間の観察を実施すること、当該調査に抗 TNF 製剤を対照として設定し（目標症例数 2000 例）、長期投与時の悪性腫瘍及び重篤な感染症の発現リスクについて比較可能な調査とする旨を説明した。また、本調査に登録可能な医師を、リウマチ専門医かつ生物製剤の使用経験がある医師に限定すること、本剤の投与症例については、重篤な感染症（带状疱疹、結核を含む）、悪性腫瘍（リンパ腫を含む）、消化管穿孔、貧血、間質性肺炎、心血管系有害事象、肝機能障害等の発現状況を重点調査項目とすること等を説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、悪性腫瘍、重篤な感染症の最新の発現状況、その他の安全性情報等について、資材、企業ホームページ等を活用して逐次、公表すること等により、医療関係者及び患者に対して適切かつ迅速に情報提供がなされる必要があると考える。

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

|         |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [効能・効果] | 既存治療で効果不十分な関節リウマチ                                                                                                                                                                                                                               |
| [用法・用量] | 通常、トファシチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。                                                                                                                                                                                                         |
| [承認条件]  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</li> <li>2. 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。</li> </ol> |