

審議結果報告書

平成 29 年 6 月 7 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg
[一 般 名] バリシチニブ
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 3 月 11 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 5 月 30 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。

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、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. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

審査報告書

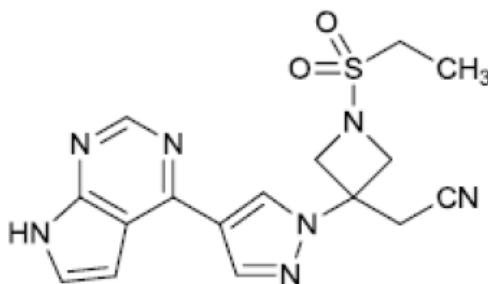
平成 29 年 5 月 19 日

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] オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg
[一 般 名] バリシチニブ
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 3 月 11 日
[剤形・含量] 1 錠中にバリシチニブ 2 mg 及び 4 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： $C_{16}H_{17}N_7O_2S$

分子量： 371.42

化学名：

(日 本 名) {1-(エチルスルホニル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリル

(英 名) {1-(Ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な関節リウマチに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、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、本剤の臨床使用にあたっては関節リウマチに使用される既存の JAK 阻害作用を有する薬剤や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、更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。

[効能又は効果]

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を含む）

[用法及び用量]

通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

審査報告 (1)

平成 29 年 4 月 20 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg
[一 般 名] バリシチニブ
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 3 月 11 日
[剤形・含量] 1 錠中にバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を含有するフィルムコーティング錠

[申請時の効能又は効果] 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

[申請時の用法及び用量] 通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 2 mg に減量することができる。

[目 次]

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	24
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	31
8. 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	86
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	87
10. その他	88

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ACR20%改善率、 ACR50%改善率、 ACR70%改善率	American college of rheumatology 20, 50, 70 responder index	米国リウマチ学会の 20%、50%、70%改善基準を達成した被験者の割合
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄ 、 AUC _{0-t} 、 AUC _{0-∞} 、 AUC _{τ, ss}	area under the plasma concentration versus time curve from zero to 24 hours, from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration, from time zero to infinity, during one dosing interval at steady state	0 時間から 24 時間まで、0 時間から最終定量可能時点 (t) まで、0 時間から無限時間まで、定常状態における投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	twice daily	1 日 2 回
CDAI	clinical disease activity index	臨床疾患活動性指標
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CL _{nr} /F	apparent non-renal clearance	見かけの腎外クリアランス
CL _r /F	apparent renal clearance	見かけの腎クリアランス
C _{max}	maximum observed plasma drug concentration	最高血漿中濃度
C _{max, ss}	maximum observed plasma drug concentration during a dosing interval at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C _{min, ss}	minimum observed plasma drug concentration during a dosing interval at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
cDMARDs	conventional disease-modifying antirheumatic drug	従来の疾患修飾性抗リウマチ薬
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
Cr	creatinine	クレアチニン
CTCAE	common terminology criteria for adverse event ver.3.0	有害事象共通用語規準 ver.3.0
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
D ₁	—	吸収時間
DAS28	disease activity score based on 28 joint counts	28 関節による疾患活動性スコア
DAS28-hsCRP	disease activity score modified to include the 28 diarthrodial joint count and high-sensitivity C-reactive protein	28 可動関節数及び高感度 C-反応性タンパクレベルを用いた疾患活動性スコア
EBV	epstein-barr virus	エプスタイン・バーウイルス
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
EULAR	European league against rheumatism	欧州リウマチ学会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子
HAQ-DI	health assessment questionnaire-disability index	健康評価質問票機能障害指数
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HEK 細胞	human embryonic kidney cell	ヒト胎児由来腎細胞
HEK-PEAK 細胞	—	Epstein-barr virus nuclear antigen 1 遺伝子を安定的に発現させた HEK 細胞株
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
hsCRP	high-sensitivity C-reactive protein	高感度 C-反応性タンパク

略語	英語	日本語
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IFN	interferon	インターフェロン
IL	interleukin	インターロイキン
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LC/MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LOCF	last observation carried forward	最終観測値による欠測値の補完
MACE	major adverse cardiovascular events	主要心血管イベント
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	
mBOCF	modified baseline observation carried forward	ベースライン観測値による欠測値の補完
MCP-1	monocyte chemotactic protein-1	単球走化性タンパク質-1
MDCK 細胞	madin-darby canine kidney cell	イヌ腎臓尿管上皮細胞
MedDRA/J	medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mITT	modified intent-to-treat	ランダム化され、少なくとも 1 回治験薬が投与された全被験者
mTSS	modified total sharp score	修正トータルシャープスコア
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NK 細胞	natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NMSC	nonmelanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NRI	non-responder imputation	ノンレスポnder補完法
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OC	observed case	実観測値による解析
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	p-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK/PD	pharmacokinetics/pharmacodynamics	薬物動態/薬力学解析
QTcP	population-corrected QT interval	被験者集団で補正した QT 間隔
QD	once daily	1 日 1 回
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RH	relative humidity	相対湿度
SDAI	simplified disease activity index	簡易疾患活動性指標
SDC	smallest detectable change	最小検出限界
SEER	surveillance epidemiology and end result	
SIR	standardized incidence rate	標準化罹患比
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
TYK	tyrosine kinase	チロシンキナーゼ
t _{max}	time to reach maximum concentration	最高血漿中又は血清中濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
V _z /F	apparent volume of distribution during the terminal phase	終末相から求めた見かけの分布容積
V ₁ /F	apparent central volume of distribution	見かけの中央コンパートメントの分布容積
V ₂ /F	apparent central volume of distribution	見かけの末梢コンパートメントの分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg
本薬	—	バリシチニブ

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

バリシチニブ（以下、「本薬」）は、米国 Incyte 社が創製した、ヤヌスキナーゼ（JAK）1 及び JAK2 を選択的に阻害する化合物である。

関節リウマチ（RA）の薬物療法では、関節破壊の進行抑制を含めた病態コントロールのため、発症初期からメトトレキサート（MTX）を始めとする従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARDs）が使用され、これらの治療で効果不十分な患者に対してはヒト腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬等が使用されている。

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を介したシグナル伝達に関与する。リガンド刺激により、サイトカイン受容体を構成する 2 つのサブユニットはそれぞれ固有の JAK と複合体を形成する。この複合体に細胞内 ATP が結合し、JAK がリン酸化によって活性化されると、転写因子 STAT がリン酸化されて核内にシグナル伝達される。この JAK-STAT 経路の活性化は、細胞の局在化、分化、増殖抑制等に寄与する遺伝子発現に影響する。JAK1 及び JAK2 は、炎症や免疫反応に重要な役割を果たす IL-6 受容体（JAK1/JAK2）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子受容体（JAK2/JAK2）及びインターフェロン受容体（JAK1/JAK2、JAK1/TYK2）等の各種のサイトカイン受容体を介したシグナル伝達に関与し、自己免疫疾患との関連が示唆されていることから、本薬の RA 等に対する開発が進められた。

海外では、欧州で 2017 年 2 月に本薬の 2 mg 錠及び 4 mg 錠（以下、「本剤」）が、MTX で効果不十分又は MTX 不耐容性の中等度から重度の活動性関節リウマチの効能・効果で承認された。米国では 2016 年 1 月に承認申請され、2017 年 4 月現在、協議中である。なお、2017 年 4 月 14 日に米国 Eli Lilly 社より、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration、FDA）から、現時点では本剤を RA に対して承認できない旨の Complete Response Letter を受領したとのプレスリリースがなされた（<http://lilly.mediaroom.com/index.php?s=9042&item=137646>）。

本邦における本剤の臨床開発は 2011 年 11 月より開始され、今般、日本を含む国際共同第Ⅲ相試験の成績等に基づき製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は、白色の粉末であり、性状、溶解性、熱分析、解離定数、結晶多形、吸湿性について検討されている。原薬には複数の結晶形が認められているが、実生産における製造方法では熱力学的に最も安定な[]結晶のみが生成されることが確認されている。また、規格及び試験方法において、[]として設定され、[]は管理されている。

原薬の化学構造は、NMR（¹H-、¹³C-NMR）、質量スペクトル、IR、ラマンスペクトル、紫外吸収スペクトル、元素分析、単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、[]

[]、[]及び[]

[]を出発物質として合成される。

クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- 重要品質特性として、[]、[]、[]、[]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の特定
- デザインスペースの開発

重要工程として、[REDACTED]
[REDACTED]及び[REDACTED]の合成工程が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[REDACTED]、[REDACTED]）、純度試験〔不純物（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、[REDACTED]（[REDACTED]）〕、乾燥減量、強熱残分、[REDACTED]、[REDACTED]及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は、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	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	[REDACTED] ポリエチレン袋 ＋アルミ袋	[REDACTED] カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリエチレン袋に入れ、これをアルミ袋に入れて室温保存するとき、[REDACTED] カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 2 又は 4 mg を含有するフィルムコーティング剤である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、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[REDACTED]
[REDACTED]（2 mg 錠：[REDACTED]、4 mg 錠：[REDACTED]
[REDACTED]）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、コーティング、包装からなる工程により製造される。また、重要工程として[REDACTED]が設定されている。

クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- 重要品質特性として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[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の特定

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性（パドル法、HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は、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	製剤	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	2 mg 錠	実生産 3 ロット	30℃	65%RH	PTP 包装	24 カ月
加速試験			40℃	75%RH		6 カ月
長期保存試験	4 mg 錠	実生産 3 ロット	30℃	65%RH	PTP 包装	24 カ月
加速試験			40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP () 及びアルミニウム箔) に包装し、室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 24 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、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。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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、関節炎モデル動物に対する作用を検討した試験等の成績が提出された。副次的薬理試験として、種々の受容体、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を検討した試験成績、また安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響を検討した試験成績が提出された。

なお、本項では、特に記載のない限り、バリシチニブリン酸塩が用いられ、投与量はバリシチニブとしての用量を記載する。また、薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 JAK ファミリーに対する阻害作用 (CTD4.2.1.1.1~2)

ヒト組換え JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 のキナーゼドメインを用いた酵素アッセイの結果、本薬の JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 に対する IC₅₀ は、それぞれの酵素のミカエリス定数 (K_m) に相当する ATP 存在下では 1.09、0.31、8.77 及び 3.45 nmol/L、細胞内濃度に相当する 1 mmol/L の ATP 存在下では 5.9、5.7、400 以上、53 nmol/L であった。

3.1.2 IL-2 による T 細胞の増殖及びシグナル伝達に対する作用 (CTD4.2.1.1.3)

フィトヘマグルチニン処理したヒト末梢血単核球由来 T 細胞への IL-2 (100 単位/mL) 刺激に対して、本薬は 3 nmol/L 以上の濃度で JAK2、STAT3 及び STAT5 のリン酸化を阻害し、IC₅₀ は 3~30 nmol/L の範囲であった。また、T 細胞の増殖に対する IC₅₀ は 29 nmol/L であった。

3.1.3 IL-23 によるサイトカインの産生及びシグナル伝達に対する作用 (CTD4.2.1.1.4)

フィトヘマグルチニン処理したヒト末梢血単核球由来 T 細胞への IL-23 (100 ng/mL) 刺激に対して、本薬は IL-17 及び IL-22 産生、並びに STAT3 のリン酸化を阻害し、IC₅₀ はそれぞれ 57 及び 41、並びに 20 nmol/L であった。

3.1.4 IL-12 による IFN γ の産生及びシグナル伝達に対する作用 (CTD4.2.1.1.5)

フィトヘマグルチニン処理したヒト T 細胞への IL-12 (10 又は 20 ng/mL) 刺激に対して、本薬は IFN γ 産生及び STAT3 のリン酸化を阻害し、IC₅₀ はそれぞれ 5.8 μ mol/L 及び 60 nmol/L であった。

3.1.5 IL-6 による MCP-1 産生及びシグナル伝達に対する作用 (CTD4.2.1.1.1、4.2.1.1.6～8)

ヒト末梢血単核球への IL-6 (10 ng/mL) 刺激に対して、本薬は MCP-1 産生及び STAT3 のリン酸化を阻害し、IC₅₀ はそれぞれ 40 及び 44 nmol/L であった。

ヒト、イヌ及びラットの全血への IL-6 (100 ng/mL) 刺激に対して、本薬は STAT3 のリン酸化を阻害し、IC₅₀ はそれぞれ 104、49 及び 128 nmol/L であった。また、イヌ 28 日間反復投与毒性試験の試験 7 日目の本薬 (0.15、0.45 又は 3 mg/kg/日) 投与 1、8 又は 24 時間後に採取した全血への IL-6 (100 ng/mL) 刺激に対して、用量依存的かつ投与後時間が短いほど STAT3 のリン酸化の抑制が認められた。

3.1.6 各種サイトカイン刺激によるシグナル伝達に対する作用 (CTD4.2.1.1.10)

ヒト末梢血単核球画分への各種サイトカイン (30 ng/mL、GM-CSF のみ 100 pg/mL) 刺激に対して、本薬及びトファシチニブクエン酸塩の各種 STAT 分子のリン酸化を阻害し、それぞれの IC₅₀ は表 3 のとおりであった。

表 3 本薬及びトファシチニブクエン酸塩の転写因子リン酸化阻害作用

サイトカイン	転写因子	B 細胞		CD4 陽性 T 細胞		CD8 陽性 T 細胞		NK 細胞		単球	
		本薬	Tofa	本薬	Tofa	本薬	Tofa	本薬	Tofa	本薬	Tofa
IL-2	STAT5			24	9	25	10	44	15		
IL-3	STAT5	112	645							170	243
IL-4	STAT5	29	12								
	STAT6	139	63	51	19	27	10	18	6	50	39
IL-6	STAT3			45	41					54	44
IL-10	STAT3	84	77	60	49	64	57	72	61	167	122
IL-15	STAT5			37	14	64	24	75	25		
IL-21	STAT3	88	29	63	22	66	23	62	21		
	STAT5			20	7						
IFN α	STAT1	246	195	78	60	119	92	138	110	143	101
	STAT3	27	19	25	19	27	20	25	18	18	13
	STAT5	26	18	21	15	27	19			13	9
IFN γ	STAT1	17	21							46	55
	STAT5									6	7
G-CSF	STAT3									73	111
GM-CSF	STAT5									122	173

Tofa : トファシチニブクエン酸塩

IC₅₀ : nmol/L

3.1.7 関節炎モデル動物に対する作用 (CTD4.2.1.1.1、9)

3.1.7.1 コラーゲン誘発関節炎マウスに対する作用

雄性マウスにウシⅡ型コラーゲンを 2 回 (1、22 日目) 接種し、関節炎を誘発し、本薬 0 (溶媒)、1、3 又は 10 mg/kg を 1 日 2 回、15 日間経口投与したとき、3 及び 10 mg/kg 群で、足蹠の炎症重症度が低下し、10 mg/kg 群では組織学的重症度 (関節炎、パンヌス形成、骨損傷及び軟骨損傷) が溶媒群より低下した。

3.1.7.2 抗コラーゲン抗体誘発関節炎マウスに対する作用

雌性マウスに抗Ⅱ型コラーゲン抗体を 1 日目及びリポポリサッカライドを 3 日目に投与し、関節炎を誘発し、本薬 0 (溶媒)、1 又は 10 mg/kg を 1 日 2 回、12 日間経口投与したとき、本薬 10 mg/kg 群で足蹠の炎症重症度が低下し、組織学的重症度が溶媒群より低下する傾向が認められた。

3.1.7.3 アジュバント誘発関節炎ラットに対する作用

アジュバント誘発関節炎ラット（雌性）に本薬 0（溶媒）又は 0.018～6.0 mg/kg/日を 14 日間持続皮下投与したとき、疾患重症度（関節周囲の病理組織像から判定される重症度及び足根関節屈曲部の横断面の厚さの組合せ）は用量依存的に低下した。また、本薬 0（溶媒）、0.3～3 mg/kg を 1 日 2 回又は 1～10 mg/kg を 1 日 1 回、14 日間経口投与したとき、疾患重症度は用量依存的に低下した。

別試験において、本薬 0（溶媒）、1、3 又は 10 mg/kg を 1 日 1 回、14 日間経口投与したとき、炎症スコア、足蹠容積、関節炎、足関節幅及び骨吸収が用量依存的に低下又は抑制された。本薬 0（溶媒）又は 10 mg/kg 投与ラットの関節標本の X 線画像解析を行った結果、本薬群では骨及び関節の破壊抑制が認められた。

以上の検討において、本薬最終投与後に採取されたラット全血への IL-6（100 ng/mL）刺激に対して、本薬は用量依存的に STAT3 のリン酸化を阻害し、溶媒群との比較では、投与 1 時間後で 55～100%、投与 4 時間後で 0～84%の阻害が認められたが、投与 24 時間後では阻害作用は消失した。

3.1.7.4 アジュバント誘発関節炎ラットにおけるサイトカイン mRNA に対する作用

アジュバント誘発関節炎ラットに、本薬 0（溶媒）又は 10 mg/kg を 1 日 1 回、14 日間経口投与したとき、鼠蹠部リンパ節の IL-12A、IL-17A、IL-21、IL-22 及び IFN γ の mRNA 発現量は、本薬群では溶媒群と比較して 55～83%低下した。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 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作用（CTD4.2.1.2.1～4）

本薬は、カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ（CaMK）2d 及び 2g に対する阻害活性が認められ、IC₅₀はそれぞれ 170 及び 150 nmol/L であった。検討されたその他の CaMK に対する IC₅₀は 500 nmol/L 超又は 5 μ mol/L 超であった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に対する影響（CTD4.2.1.3.3）

ラットに本薬 2、10 又は 100 mg/kg を単回経口投与したところ、100 mg/kg 群のみに皮膚及び粘膜の暗色化、軽度な眼瞼下垂、瞳孔反射の消失、体温低下傾向、流涙、あえぎ呼吸、自発運動量の減少が認められた。また、10 mg/kg 投与時の AUC₀₋₂₄（2433 ng・h/mL）及び C_{max}（826 ng/mL）は、RA 患者に本剤 4 mg を 1 日 1 回反復投与したときの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の推定値（477.6 ng・h/mL 及び 53.4 ng/mL）のそれぞれ 5.0 及び 15.2 倍（本薬の非結合型分率を考慮して算出）に相当する。

3.3.2 心血管系に対する影響（CTD4.2.1.3.1～2）

3.3.2.1 Human Ether-a-go-go Related Gene（hERG）電流に対する影響

hERG 遺伝子導入ヒト胎児腎臓由来 293 細胞を用いてパッチクランプ法により、hERG 電流に対する本薬の影響が検討された。本薬は hERG 電流に対して濃度依存的に阻害作用を示し、IC₅₀は 161.5 μ mol/L であった。当該濃度は、RA 患者に本剤 4 mg を 1 日 1 回反復投与したときの C_{max} 推定値（53.4 ng/mL）の約 1400 倍（本薬の非結合型分率を考慮して算出）に相当する。

3.3.2.2 心血管系に対する影響

イヌに本薬 0.15、0.45 又は 3 mg/kg を単回経口投与したところ、3 mg/kg 群のみに心拍数の軽度増加及

び動脈圧の低下が認められた。また、0.45 mg/kg 群の AUC₀₋₂₄ (557 ng・h/mL) 及び C_{max} (134.5 ng/mL) は、RA 患者に本剤 4 mg を 1 日 1 回反復投与したときの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の推定値 (477.6 ng・h/mL 及び 53.4 ng/mL) のそれぞれ 1.3 及び 2.8 倍 (本薬の非結合型分率を考慮して算出) に相当する。

3.3.3 呼吸系に対する影響 (CTD4.2.1.3.4)

雄性ラットに本薬 2、10 又は 100 mg/kg を単回経口投与したところ、いずれの群においても死亡及び本薬投与に関連した一般状態の変化は認められず、100 mg/kg 群のみで呼吸数減少及び分時換気量低下が認められた。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 RA に対する本薬の作用機序について

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 の臨床症状発現には IL-6、GM-CSF、IFN γ 、IFN α 、IL-12 及び IL-23 等の炎症性サイトカインが関与している。本薬は、薬理試験において、IL-6、IFN、IL-12 及び IL-23 等の炎症に関与するサイトカインのシグナル伝達を抑制することが示されており、JAK のアデノシン三リン酸 (ATP) 結合部位に結合し、JAK-STAT 経路を阻害することで、炎症や免疫細胞の増殖を抑制すると考えられる。

また、類薬であるトファシチニブクエン酸塩との作用機序の異同及びその臨床的影響について、以下のように説明している。

JAK への ATP 結合を阻害する本薬及びトファシチニブクエン酸塩の JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 に対する IC₅₀ は、本薬では 4.0、6.6、787 及び 61.0 nmol/L、トファシチニブクエン酸塩では 15.1、77.4、55.0 及び 489 nmol/L (J Med Chem 2014; 57: 5023-38) であり、本薬は JAK1 及び JAK2 に選択性を有する。RA 患者に本剤 4 mg (1 日 1 回投与) 又はトファシチニブクエン酸塩錠 5 mg (1 日 2 回投与) を投与したとき、その血中濃度が各種サイトカイン刺激によるシグナル伝達に対する IC₅₀ を上回る時間及び 24 時間当たりの STAT リン酸化抑制率を検討した結果、表 4 及び表 5 のとおり、トファシチニブクエン酸塩と比較して本薬による IL-6 及び IFN のシグナル伝達の抑制作用は短時間かつ弱いものと考えられる (EULAR 2016、Abstract number : THU0182)。

また、JAK1/JAK3 を介する各種サイトカイン (IL-2、IL-4、IL-15 及び IL-21) のシグナル伝達に対する IC₅₀ を上回る時間はトファシチニブクエン酸塩より短く (表 4)、NK 細胞の増殖及び機能発現への IL-15 及び IL-21 の関与 (Semin Oncol 2015; 42: 539-48) 等の報告もあることから、トファシチニブクエン酸塩と比較して本薬では免疫抑制作用がより起こりにくい可能性が考えられる。JAK2/JAK2 を介するエリスロポエチンに関して、トファシチニブクエン酸塩の臨床試験では平均ヘモグロビン濃度の軽度上昇が認められているが、本剤の臨床試験において貧血や用量依存的なヘモグロビン減少が認められており、両者の作用の違いを反映している可能性が考えられる。

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できると判断した。

機構は、本薬投与による造血系及び免疫系への影響は、薬理作用から想定され、表 5 に示すように本薬もトファシチニブクエン酸塩と同様に各種サイトカインによるシグナル伝達を一定程度阻害することから、重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現、並びに造血系への影響等について注意する必要があると考える。(安全性については、7.R.2 の項参照)

表 4 本剤又はトファシチニブクエン酸塩の 50%阻害濃度到達時間

サイトカイン	転写因子	B 細胞		CD4 陽性 T 細胞		CD8 陽性 T 細胞		NK 細胞		単球	
		本薬	Tofa	本薬	Tofa	本薬	Tofa	本薬	Tofa	本薬	Tofa
IL-6	STAT3			3.1	9.5					2.5	9.3
IFN γ	STAT1	13.5	22.3							4.1	7.7
IFN α	STAT1	0	0	0	9.9	0	4.3	0	1.2	0	2.2
	STAT3	8.1	17.8	9.6	19.2	8.8	17.7	10.4	17.8	14.9	21.7
	STAT5	9.1	19.8	12	20.8	10.6	21.3			18	24
IL-2	STAT5			20.5	24	11.4	24	4.6	20.6		
IL-4	STAT6	0	5.6	2.7	17.9	9.8	24	16.9	24	2.8	10.2
IL-15	STAT5			5.8	21.1	0	15.5	0	15.3		
IL-21	STAT3	0	13.9	0	16.2	0	16.2	0	16.5		

Tofa：トファシチニブクエン酸塩

IC₅₀ 到達時間：時間

表 5 本剤又はトファシチニブクエン酸塩の 24 時間当たりの転写因子リン酸化抑制率

サイトカイン	転写因子	B 細胞		CD4 陽性 T 細胞		CD8 陽性 T 細胞		NK 細胞		単球	
		本薬	Tofa	本薬	Tofa	本薬	Tofa	本薬	Tofa	本薬	Tofa
IL-6	STAT3			31	45					30	44
IFN γ	STAT1	55	68							33	41
IFN α	STAT1	10	20	32	48	23	37	16	29	24	35
	STAT3	43	65	46	66	45	63	50	65	57	73
	STAT5	45	67	51	71	49	69			63	79
IL-2	STAT5			56	82	50	81	34	71		
IL-4	STAT6	9	34	26	66	45	79	59	85	26	44
IL-15	STAT5			36	73	24	59	21	58		
IL-21	STAT3	22	54	25	60	25	60	27	61		

Tofa：トファシチニブクエン酸塩

抑制率：%

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布、代謝、排泄に関する資料として、マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける経口及び静脈内投与時の試験成績が提出された。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（LC/MS/MS）法で測定され（定量下限：0.002～9.2855 ng/mL）、試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンターにより測定された（定量下限：バックグラウンド値の 2 倍）。

なお、本項では、特に記載のない限り、バリシチニブリン酸塩が用いられ、投与量はバリシチニブとしての用量を記載する。また、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD4.2.2.2.1～2、4.2.2.2.7、4.2.2.5.1）

雌雄マウス及びラット、並びに雄性イヌに本薬の ¹⁴C 標識体を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、表 6 及び表 7 のとおりであった。

雄性ラットに本薬（遊離塩基）2 mg/kg の経口投与と同時に ¹³C 標識体 2.26 μ g/kg を 30 分間静脈内持続投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティは 53.8%と算出された。

表 6 ¹⁴C 標識体単回経口投与時の薬物動態パラメータ

動物種	性別	例数	C _{max} (ng eq/g)		AUC ₀₋₂₄ (ng eq·h/g)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)	
			血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液
マウス	雄	3	11.9±2.76	9.78±2.41	32.4	NA	1	1	1.1	NA
	雌	3	8.87±2.12	7.53±2.02	35.7	NA	1	1	1.2	NA
ラット	雄	3	3,890±650	3,470±420	11,700	10,575	1	1	8.23	9.5
	雌	3	5,410±870	5,210±820	15,239	15,017	1	1	5.15	6.42

平均値±標準偏差、t_{max} 及び t_{1/2}：平均値、NA：該当なし

投与量：マウス 50 mg/kg、ラット 25 mg/kg

表7 イヌ単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng eq/g 又は ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng eq·h/g 又は ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
血漿 (¹⁴ C)	218, 264	1,200, 1,580	0.50, 1.0	4.89, 11.4
血液 (¹⁴ C)	218, 280	1,240, 1,750	0.50, 1.0	5.17, 10.6
血漿 (本薬)	193, 195	968, 1,090	0.50, 1.0	3.69, 3.24

例数：2 例

投与量：0.5 mg/kg

4.1.2 本薬の遊離塩基及びリン酸塩の比較 (CTD4.2.2.2.3~4)

雌雄マウス及びラットに本薬の遊離塩基又はリン酸塩をそれぞれ1日1回反復経口投与したときの薬物動態が検討された。本薬のリン酸塩に対する遊離塩基の曝露量の比は表8のとおりであり、遊離塩基投与時の曝露量が低い傾向にあった。

表8 本薬遊離塩基又はリン酸塩反復投与時のリン酸塩に対する遊離塩基の曝露量比

動物種	性別	例数	投与量 ^{a)}	1日目		7日目	
				C _{max}	AUC ^{b)}	C _{max}	AUC ^{b)}
マウス	雄	4	75 mg/kg	1.02	0.77	0.83	0.63
		4	300 mg/kg	0.95	1.34	0.94	0.92
	雌	4	25 mg/kg	0.68	0.90	0.69	0.81
		4	150 mg/kg	0.96	1.28	0.89	1.09
ラット	雄	4	1 mg/kg	1.07	1.05	1.00	1.10
		4	8 mg/kg	0.62	0.80	0.73	0.95
	雌	4	3 mg/kg	0.56	0.88	0.60	0.93
		4	25 mg/kg	0.72	0.78	0.88	0.92

a) 遊離塩基換算で同量となるようリン酸塩の投与量は分子量に基づき補正された。

b) マウス：AUC_{0-∞}、ラット：AUC₀₋₂₄

4.1.4 反復投与(トキシコキネティクス) (CTD4.2.3.4.2.1、4.2.3.2.10~11、4.2.3.2.4、4.2.3.2.6~7、4.2.3.5.1.1、4.2.3.5.2.1、4.2.3.5.3.1、4.2.3.4.1.1、4.2.3.5.2.3、4.2.3.2.9)

マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、トキシコキネティクスが検討された。マウス及びラット（出生前及び出生後の発生に関する試験）では本薬の遊離塩基が用いられ、その他のラット試験、並びにウサギ及びイヌでは本薬のリン酸塩が用いられた。主な試験における本薬の薬物動態パラメータは表9のとおりであった。妊娠ウサギにおいて、本剤の反復投与により蓄積傾向が認められた。

表9 本薬遊離塩基又はリン酸塩反復投与時の薬物動態パラメータ

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg)	測定時点	例数	雄			雌		
					C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{max} (h)
マウス	1カ月	75	1日目	3	2,553±2,177	8,482±1,891 ^{a)}	1.0	8,673±1,152	15,951±2,302 ^{a)}	0.5
			28日目	3	4,857±1,855	14,765±1,258 ^{a)}	0.5	11,300±1,664	21,755±2,442 ^{a)}	0.5
		150	1日目	3	5,053±2,964	17,846±2,092 ^{a)}	1.0	8,727±2,352	18,764±1,900 ^{a)}	1.0
			28日目	3	8,483±1,800	21,793±2,477 ^{a)}	1.0	13,187±5,574	22,664±2,821 ^{a)}	0.5
		300	1日目	3	7,620±2,018	28,831±5,630 ^{a)}	1.0	10,080±3,115	80,700±7,943 ^{a)}	1.0
			28日目	3	9,323±3,590	24,030±2,579 ^{a)}	0.5	12,543±2,785	31,271±2,872 ^{a)}	0.5
ラット	28日間	2	1日目	9 ^{b)}	120	354	1.0	103	435	1.0
			28日目	9 ^{b)}	148	461	1.0	129	498	1.0
		10	1日目	9 ^{b)}	839	2,177	1.0	813	2,689	1.0
			28日目	9 ^{b)}	1,033	2,737	1.0	906	2,867	1.0
		40	1日目	9 ^{b)}	3,673	10,363	1.0	4,828	13,445	1.0
			28日目	9 ^{b)}	4,123	12,814	1.0	6,834	17,754	1.0
ウサギ		3	妊娠7日目	4				146±52	383±85	1.0
			妊娠20日目	4				297±48	1,096±446	0.8
		10	妊娠7日目	4				594±182	1,790±152	0.5
			妊娠20日目	4				1,125±208	3,027±1,226	0.5

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg)	測定時点	例数	雄			雌		
					C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{max} (h)
イヌ	1 ヵ月	30	妊娠 7 日目	4				3,272±557	9,991±1,523	0.8
			妊娠 20 日目	4				6,388±2,080	20,094±3,714	0.5
		0.15	1 日目	6	46.8±8.2	202±52.0	1.0	45.3±6.3	209±48.3	1.0
			27 日目	6	32.6±6.7	153±48.3	1.0	37.5±5.9	147±33.4	1.0
		0.45	1 日目	6	138±16.7	557±96.6	1.0	131±25.3	557±111	1.0
			27 日目	6	118±32.7	542±219	1.0	131±26.0	553±137	1.0
		3	1 日目	6	1,010±186	4,606±1,337	1.0	1,029±297	5,014±1,746	1.5
			27 日目	6	858±297	3,974±1,449	1.5	947±409	4,754±1,709	1.0

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値

a) 平均値±標準誤差、b) 1 測定点当たり 3 例。

4.1.5 膜透過性 (CTD5.3.2.2.7、5.3.2.2.14)

本薬の膜透過係数は、Caco-2 細胞では 2.41×10^{-6} cm/s であった。また、MDR1 遺伝子導入 MDCK 細胞では、本薬の膜透過係数は $0.9 \sim 1.82 \times 10^{-6}$ cm/s であり、P-gp 阻害作用を有する化合物 (LSN335984、ベラパミル又はキニジン) の存在下では $3.65 \sim 6.69 \times 10^{-6}$ cm/s に増加した。

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD4.2.2.3.1)

雌雄の有色及び雄性のアルビノラット (28 例及び 10 例) に本薬 ¹⁴C 標識体 25 mg/kg を単回経口投与したとき、いずれも放射能は広範な組織に分布し、特に消化管内容物、胆汁、尿中、腎臓皮質、肝臓、皮膚、盲腸、大動脈及び膀胱で高い放射能が認められた。有色ラットでは、眼ブドウ膜に放射能の分布が認められ、メラニン含有組織への結合が示唆された。アルビノラットでは投与後 168 時間、有色ラットでは投与後 672 時間までに放射能はほとんどの組織で定量下限未満になったが、有色ラットの投与後 672 時間において尾部背側神経、大動脈及びブドウ膜中に低濃度の放射能が検出された。

4.2.2 タンパク結合 (CTD4.2.2.3.2～3)

本薬 (1～10 μmol/L) の *in vitro* でのタンパク非結合率は、マウス、ラット、イヌ及びウサギの血漿では 44.1～55.0%、ラット及びイヌの血清では 40.0～56.0%、ヒト血漿及び血清では 50.0%及び 45.0%であった。また、マウス、ラット、イヌ及びウサギの反復投与毒性試験 (P08-06-01、P07-11-01、T08-05-03、T07-08-03 及び T07-07-09 試験) から得られた血漿を用いた *ex vivo* でのタンパク非結合率は 41.0～61.0%であり、動物種による明らかな違いは認められなかった。

4.2.3 血球移行 (CTD4.2.2.5.1、4.2.2.2.1～2)

雌雄マウス及びラット、並びに雄性イヌにそれぞれ本薬 ¹⁴C 標識体 50 及び 25、並びに 0.5 mg/kg を単回経口投与したとき、それぞれの動物種における放射能の血液／血漿分配比の平均値は、0.671～0.844、0.898～1.16 及び 0.968～1.14 であった。

4.2.4 胎盤通過 (CTD4.2.2.3.4)

妊娠ラットに本薬 ¹⁴C 標識体 25 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.5 時間後の母動物の血液及び血漿中放射能濃度はそれぞれ 4,780 及び 6,140 ng eq./g、胎児の血液中放射能濃度は 2,200 ng eq./g であった。また、胎児組織中の放射能濃度は、投与後 0.5 時間に最高に達し (最大濃度は副腎で 5,080 ng eq./g)、

投与後 24 時間までに全ての組織で定量下限未満となった。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* (CTD4.2.2.4.1)

ラット、イヌ、サル及びヒト由来肝ミクロソーム及び S9 画分において、本薬 10 µmol/L は酸化的代謝を受け、4 種の代謝物 (M1、M3、M4 及び M10) が同定された。全ての試料で、各代謝物の生成率はいずれも未変化体添加量の 5%未満であった。

4.3.2 *in vivo* (CTD4.2.2.4.2～5)

雌雄マウスに本薬 ¹⁴C 標識体 50 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 8 時間までの血漿中には主に未変化体が確認され、代謝物として M3、M6、M9、M10、M22、M23 及び未知代謝物が検出された。投与後 24 時間までの尿中には未変化体及び 4 種の代謝物 (M3、M6、M10 及び M22) が検出され、糞中には主に未変化体が確認され、12 種の微量代謝物が検出された。

雌雄ラットに本薬 ¹⁴C 標識体 25 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には未変化体が主に検出され、代謝物として M13、M22 が検出された。投与後 48 時間までの尿中には主に未変化体が検出され、代謝物として M3、M10、M13 及び M22 が検出された。投与後 48 時間までの糞中には主に未変化体が検出され、8 種の代謝物が検出され、主な代謝物は M10 及び M27 であった。

雌性ウサギに本薬 30 mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、投与後 20 日目に採取された血漿中には主に未変化体が検出され、代謝物として M7、M17 及び未同定の代謝物 1 種が検出された。

雌雄イヌに本薬 ¹⁴C 標識体 0.5 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には主に未変化体が検出され、代謝物として M2 が検出された。投与後 48 時間までに尿中及び糞中には主に未変化体が検出され、代謝物として、尿中には M2、M4 及び M10 が、糞中には、M2、M3、M4 及び M13 が検出された。

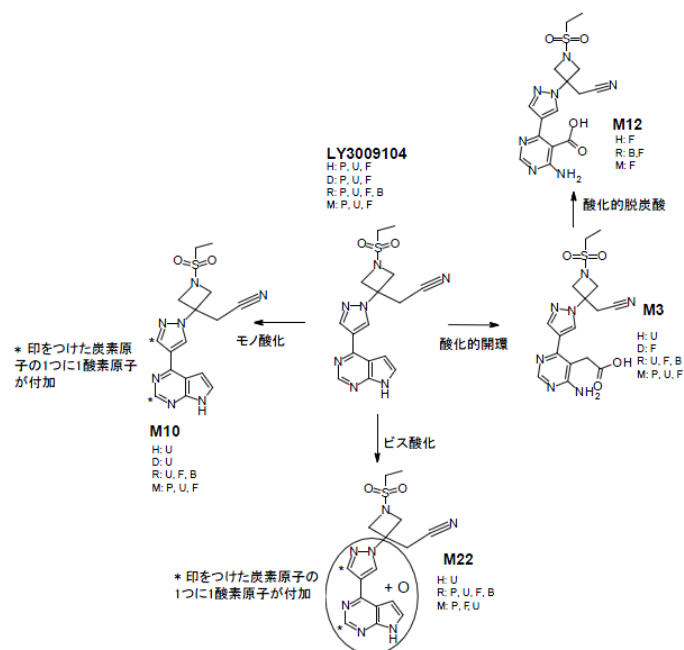


図 1 ヒトにおける本薬の推定代謝経路 (CTD2.6.4 図 2.6.4-2 より引用)

4.3.3 本薬の代謝に關与する CYP の同定 (CTD5.3.2.2.6)

ヒト組換え CYP ミクロソームとともに本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ をインキュベートしたとき、本薬は CYP3A4 で代謝され、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 では代謝されなかった。

4.4 排泄

4.4.1 糞中、尿中及び胆汁中排泄 (CTD4.2.2.2.1~2、4.2.2.2.5~6、4.2.2.5.1~2)

雌雄マウスに本薬 ^{14}C 標識体 50 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 48 時間までに、雄性マウスでは尿中及び糞中にそれぞれ 18%及び 70%、雌性マウスではそれぞれ 29%及び 52%の放射能が排泄された。

胆管カニューレ処置をした雄性ラットに本薬 ^{14}C 標識体 25 mg/kg を経口投与又は 5 mg/kg を静脈内投与したとき、投与後 96 時間までに糞中、尿中及び胆汁中に、経口投与ではそれぞれ投与量の 40%、30% 及び 17%の放射能が、静脈内投与ではそれぞれ投与量の 12%、50%及び 21%の放射能が排泄された。

雌雄イヌに本薬 ^{14}C 標識体 0.5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 120 時間までに、雄性イヌでは糞中及び尿中にそれぞれ 47%及び 39%、雌性イヌではそれぞれ 41%及び 40%の放射能が排泄された。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD4.2.2.3.4)

授乳ラットに本薬 ^{14}C 標識体を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は、投与後 1 時間に最高濃度 (1,900 ng eq./g) に達した。乳汁中放射能濃度は、投与後 4 時間に最高濃度 (33,600 ng eq./g) に達し、投与後 24 時間に 230 ng eq./g まで低下した。また、乳汁中及び血漿中放射能の $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 352,000 及び 8,980 ng eq·h/g であった。血漿に対する乳汁の放射能は、投与後 4 時間で 37 倍、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ で 39 倍、 C_{max} で 18 倍であった。

4.5 薬物動態学的薬物相互作用

4.5.1 本薬の輸送に關与するトランスポーターの同定 (CTD5.3.2.2.7、5.3.2.2.10~13)

P-gp 又は BCRP を発現した MDCK 細胞を用いた検討の結果、本薬 5 $\mu\text{mol/L}$ は P-gp 及び BCRP の基質となることが示された。各種トランスポーターを発現した HEK-PEAK 細胞を用いた検討の結果、本薬 5 又は 10 $\mu\text{mol/L}$ (OATP1B3 のみ 0~100 $\mu\text{mol/L}$) は OAT3 の基質となり、OAT1、OCT1、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質とはならないことが示された。MATE1 又は MATE2-K を発現した HEK 細胞を用いた検討の結果、本薬 0.25 $\mu\text{mol/L}$ は MATE2-K の基質となり、MATE1 の基質とはならないことが示された。

4.5.2 本薬が併用薬の薬物動態に及ぼす影響の検討 (CTD5.3.2.2.2~4、5.3.2.2.7~9、5.3.2.2.12~13)

4.5.2.1 代謝酵素に対する阻害作用

本薬 0.02~20 $\mu\text{mol/L}$ は、ヒト肝ミクロソームの CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19、CYP2C8、CYP2C9、CYP2B6 及び CYP1A2 活性を阻害しなかった。

4.5.2.2 代謝酵素の誘導作用

本薬 0.05~50 $\mu\text{mol/L}$ は、ヒト初代培養肝細胞の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A 活性を上昇させなかった。なお、本薬 50 $\mu\text{mol/L}$ では CYP3A の活性阻害が示されたが、母集団薬物動態モデル (6.2.3.1 の項参照) から推定した本剤 4 mg を 1 日 1 回投与時の C_{max} (53.4 ng/mL) の 1,000 倍程度の高濃度であり、臨床的に重要な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと申請者は説明している。

4.5.2.3 トランスポーターに対する阻害作用

MDR1 遺伝子導入 HEK 細胞から調製した反転膜小胞、hBCRP 遺伝子導入 Sf9 昆虫細胞から調製した反転膜小胞、OATP1B1、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3 又は OATP1B3 遺伝子導入 HEK-PEAK 細胞、及び、MATE1 又は MATE2-K 遺伝子導入 HEK 細胞を用いた検討の結果、各トランスポーターの IC₅₀、及び、臨床用量における母集団薬物動態モデル（6.2.3.1 の項参照）から推定した本剤 4 mg 投与時の血漿中本薬濃度との比は、表 10 のとおりであり、臨床的に問題となるような阻害を引き起こす可能性は示唆されなかったと申請者は説明している。

表 10 本薬のトランスポーター阻害作用

	検討用量 (μmol/L)	IC ₅₀ (μmol/L)	IC ₅₀ に対する臨床用量における血漿中本薬濃度の比
P-gp	0~50	No inhibition	NC
BCRP	0~100	50.3	0.003 ^{a)}
OATP1B1	0~100	No inhibition	NC
OATP1B3	0~100	49.4	0.003 ^{a)}
OAT1	0~100	> 100	< 0.0007 ^{b)}
OAT3	0~100	8.4	0.009 ^{b)}
OCT1	0~50	6.9	0.02 ^{a)}
OCT2	0~50	11.6	0.006 ^{b)}
MATE1	0~100	76.7	0.0009 ^{b)}
MATE2-K	0~100	13.7	0.005 ^{b)}

a) 母集団薬物動態モデル（6.2.3.1 の項参照）から推定した本剤 4 mg 投与時の total C_{max} (53.4 ng/mL) に対する比

b) 遊離型 C_{max}（タンパク結合率を 50% として total C_{max} から算出した 26.7 ng/mL）に対する比

4.R 機構における審査の概略

機構は、提示された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（光毒性試験、眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験）の成績が提出された。

なお、本項では、特に記載のない限り、バリシチニブリン酸塩が用いられ、投与量はバリシチニブとしての用量を記載する。また、*in vivo* 試験では、溶媒として 0.5%メチルセルロース水溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験（参考：CTD4.2.3.1.1、3、5）

雌雄 CD-1 マウスに本薬 0（溶媒）、600、900 又は 1,200 mg/kg が単回経口投与された。本薬投与と関連する死亡又は切迫屠殺例は認められず、概略の致死量は 1,200 mg/kg 超と判断された。

雌雄 SD ラットに本薬 0（溶媒）、200 又は 600 mg/kg が単回経口投与された。本薬投与と関連する死亡又は切迫屠殺例は認められず、概略の致死量は 600 mg/kg 超と判断された。

ビーグル犬に本薬 5、10、20 又は 40 mg/kg が単回経口投与された。死亡又は切迫屠殺例は認められず、40 mg/kg 群で運動失調及び振戦が認められた。以上より、概略の致死量は 40 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

反復投与試験として、マウス（28 日間及び 3 カ月間）、ラット（28 日間及び 6 カ月間）及びイヌ（28 日間、6 カ月間及び 9 カ月間）を用いた経口投与毒性試験が実施された。ラット 6 カ月間及びイヌ 9 カ月間反復経口投与毒性試験の無毒性量はそれぞれ 5 及び 0.5 mg/kg と判断され、このときの AUC₀₋₂₄ (1,616

及び 447.5 ng・h/mL) は、RA 患者における本剤 4 mg 反復経口投与時の AUC₀₋₂₄ (477.6 ng・h/mL)¹⁾の、それぞれ 3.4 及び 0.9 倍であった。

本薬の主な毒性変化として、マウス、ラット及びイヌにおいてリンパ球数及び好酸球数の減少に起因する免疫抑制、リンパ球全般の枯渇及び骨髓細胞充実性の低下が認められた。これらの所見は本薬の薬理作用から予測されるものである (3.R.1 の項参照) と申請者は説明している。

5.2.1 マウス 28 日間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2.1)

雌雄 CD-1 マウスに本薬 0 (溶媒)、10、75、250 又は 500 mg/kg が 28 日間経口投与された。500 mg/kg 群で 5/20 例の死亡又は切迫屠殺例が認められ、死亡例では半眼、消瘦、糞排泄減少、皮膚弾力性の低下、冷感、努力性呼吸、間欠性振戦、ハンドリング時の痙攣、体表面の黄色化、腎臓の蒼白及び皮髄境界部の赤色化が認められた。250 mg/kg 以上の群で体重増加抑制、赤血球数、網状赤血球数、白血球数、リンパ球数の減少、腎臓の蒼白及び小型化、500 mg/kg 群で血小板数、赤血球容積粒度分布幅及び平均赤血球ヘモグロビン量の上昇、血清中尿素窒素の上昇が認められた。

以上より、無毒性量は 75 mg/kg と判断された。

5.2.2 マウス 3 カ月間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2.3)

雌雄 CD-1 マウスに本薬 0 (溶媒)、10、75 又は 150 mg/kg が 3 カ月間経口投与された。150 mg/kg 群で 2/20 例の死亡が認められ、死亡例では活動性低下、皮膚弾力性の低下、努力性呼吸、冷感、ハンドリング時の痙攣、大腿骨骨髓細胞数の低下、脾臓、胸腺及びリンパ節におけるリンパ球の枯渇が認められた。75 mg/kg 以上の群で皮膚弾力性の低下、血小板数の増加、赤血球容積粒度分布幅及び平均赤血球ヘモグロビン量の上昇、赤血球数、白血球数、リンパ球数及びリンパ球比率の減少、脾臓、胸腺及び副腎重量の減少、肝臓の単核細胞浸潤及び眼窩外涙腺のリンパ球浸潤の減少が認められた。150 mg/kg 群では大腿骨骨髓細胞数の低下が認められた。

以上より、無毒性量は 10 mg/kg と判断された。

5.2.3 ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験 (CTD4.2.3.2.4)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒)、2、10 又は 40 mg/kg が 28 日間経口投与された (その後の 4 週間の休薬による回復性評価を含む)。本薬投与と関連する死亡又は切迫屠殺例は認められず、2 mg/kg 以上の群で白血球数及び白血球サブタイプの減少、10 mg/kg 以上の群で好酸球数の減少、骨髓細胞充実性の低下が認められた。40 mg/kg 群では、体重増加量抑制、網状赤血球数及び好中球数の減少、脾臓及び胸腺の重量減少、リンパ節傍皮質領域における微細空胞化 (泡沫状) 細胞質を伴う組織球の増加、脾臓及び胸腺におけるリンパ球全般の枯渇が認められた。

2 及び 10 mg/kg 群で認められた白血球数及びリンパ球数減少は軽度であったこと及び一般状態への影響が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。4 週間の休薬期間後、胸腺重量の減少が認められたが、その他の所見は回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 10 mg/kg と判断された。

¹⁾ 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験より構築した母集団薬物動態モデルより推定した、RA 患者に対して本剤 4 mg 1 日 1 回反復投与時の AUC₀₋₂₄ (477.6 ng・h/mL) 及び C_{max} (53.4 ng/mL) (6.2.3.1 の項参照)

5.2.4 ラット 6 カ月間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復試験 (CTD4.2.3.2.6)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒)、0.5、5、25 又は 100/60 mg/kg が 6 カ月間経口投与された (その後の 6 週間の休薬による回復性評価を含む)。100/60 mg/kg 群では、雄性動物には 100 mg/kg が 6 カ月間投与され、雌性動物には 22 日間 100 mg/kg が投与され、4 日間休薬後、60 mg/kg で投与が再開された²⁾。

25 及び 100/60 mg/kg 群でそれぞれ 2/46 及び 7/46 例の死亡又は切迫屠殺例が認められ、25 mg/kg 群の死亡例の死因は特定されず、100/60 mg/kg 群の死亡例では心筋症、肝炎及び肝細胞壊死が認められた。

5 mg/kg 以上の群でリンパ球数の減少、大腿骨骨髓細胞数の低下、脾臓重量の減少、25 mg/kg 以上の投与群で体重増加抑制、摂餌量の減少、アルカリホスファターゼの上昇、脾臓、パイエル板、腸間膜リンパ節及び胸腺におけるリンパ球全般の枯渇が認められた。100/60 mg/kg 群では血清中尿素窒素、アルブミン、カリウム及び塩素の上昇、心筋症の増悪、腎臓での結晶形成、尿細管変性、尿細管拡張、腎盂の炎症及び移行上皮過形成が認められた。

申請者は、以下の理由から、ラットで認められた心筋症は毒性学的意義が低く、臨床使用において問題となる可能性は低いと説明している。

- 心筋症は加齢に伴い発現する雄性ラット特異的な所見であることが報告されており (Aging Clin Exp Res 2004; 16: 68-78)、ヒトを含む他の動物種での影響を示唆するものではない (Toxicol Pathol 2013; 41: 1126-36、Toxicol Pathol 2011; 39: 850-60)。
- 臨床試験において CPK の増加が認められた 142 例 168 件について、いずれも MACE の基準を満たす症例はなく、心血管系関連有害事象との関連性はないと判断された。
- ラットで心筋症の増悪が認められなかった用量における血漿中曝露量 (AUC₀₋₂₄ [10,363 ng・h/mL]) は、ヒトの臨床用量 4 mg における血漿中曝露量 (AUC₀₋₂₄ [477.6 ng・h/mL]) と比較し 21.7 倍であり、安全域は担保されている。

また、5 mg/kg 群におけるリンパ球の減少及び大腿骨骨髓の細胞数低下は軽度であったこと及び一般状態への影響が認められなかったことから、当該所見の毒性学的意義は低いと申請者は説明している。6 週間の休薬期間後、胸腺重量の増加が認められたが、その他の所見は回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 5 mg/kg と判断された。

5.2.5 イヌ 28 日間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験 (CTD4.2.3.2.7)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (溶媒)、0.15、0.45 又は 3 mg/kg が 28 日間経口投与された (4 週間の休薬による回復性評価を含む)。死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。3 mg/kg 群で流涙、強膜充血、黄色鼻分泌物、赤血球数、網状赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少、リンパ節、脾臓、パイエル板及び胸腺のリンパ球枯渇、肋骨及び胸骨骨髓細胞数の低下、回腸パイエル板の壊死性炎症巣、腸管膜リンパ節における多巣性又は融合性の壊死性炎症が認められた。

4 週間の休薬期間後に、すべての所見において回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 0.45 mg/kg と判断された。

5.2.6 イヌ 6 カ月間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復試験 (CTD4.2.3.2.9)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (溶媒)、0.25、1/0.75、5/2.5 又は 20/15/5 mg/kg が 6 カ月間経口投与された (6 週間の休薬による回復性評価を含む)。1/0.75 又は 5/2.5 mg/kg 群では、それぞれ 16 日間 1 又は 5 mg/kg が投与された後、17 日目以降からは 0.75 又は 2.5 mg/kg が投与された³⁾。20/15/5 mg/kg 群では 3 日

²⁾ 投与開始後 3 週間で 5/15 例の死亡が認められたため、投与量の変更が行われた。

³⁾ 投与開始 3 週間後に本薬投与に関連すると考えられる一般状態の悪化が認められたため、投与量の変更が行われた。

間 20 mg/kg が投与され、3 日間休薬後に 5 日間 15 mg/kg が投与され、10 日間休薬後に 5 mg/kg で投与が再開された³⁾。5/2.5 及び 20/15/5 mg/kg 群では 154 日目に投与が中止された。

1/0.75、5/2.5 及び 20/15/5 mg/kg 群でそれぞれ 1/14、10/14 及び 10/14 例に本薬投与と関連する切迫屠殺例が認められ、切迫屠殺例では毛包虫症に伴う一般状態の悪化及び全身性炎症が認められた。0.25 mg/kg 以上の群で冷感、皮膚発赤及び結節、1/0.75 mg/kg 以上の群で赤色便、痂皮、強膜充血、粗毛、毛包虫症、胸腺におけるリンパ球の枯渇が認められた。5/2.5 mg/kg 以上の群では嘔吐、軟便、腫脹（四肢、足、口唇等）、瞬膜突出、指間嚢胞、体重及び摂餌量の減少、血清中の尿素窒素及び塩素上昇、血清中のアルブミン及びカルシウム低下、諸臓器（肺、胃底部、胃幽門部、肝臓、大腸及びリンパ節）における炎症性変化、20/15/5 mg/kg 群では肥厚した革状の皮膚、腎臓の炎症、脾臓及びリンパ節におけるリンパ球の枯渇が認められた。

0.25 mg/kg 群で認められた一般状態の変化は、対照群と同程度であったこと及び全身状態への影響が認められなかったことから、当該所見の毒性学的意義は低いと申請者は説明している。また、6 週間の休薬期間後に、当該所見において回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 0.25 mg/kg と判断された。

5.2.7 イヌ 9 カ月間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復試験（CTD4.2.3.2.10）

雌雄ビーグル犬に本薬 0（溶媒）、0.25、0.5、3 又は 9/6 mg/kg が 39 週間経口投与された（6 週間の休薬による回復性評価を含む）。9/6 mg/kg 群では 50 日間 9 mg/kg が投与され、7 日間休薬後、6 mg/kg が投与された⁴⁾。3 mg/kg 以上の群では 193～214 日目は投与が中止された⁵⁾。3 及び 9/6 mg/kg 群では 231 日目に本薬投与が中止され、それぞれ 8/14 及び 8/14 例が切迫屠殺された⁶⁾。0.25 mg/kg 以上の群で皮膚の発赤及び乾燥、痂皮形成、好酸球数及びリンパ球数の減少、0.5 mg/kg 以上の群で脱毛が認められた。3 mg/kg 以上の群では活動性低下、摂餌量の減少、結膜炎、眼脂、発熱、飼育ケージ触痛、体重減少、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少、AST、ALT、アルカリホスファターゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ及びグロブリンの上昇、血清アルブミンの低下、毛包虫症、肺の気道及び血管周囲に単核細胞及びマクロファージを主とした好中球を特徴とする細胞浸潤、肺における真菌感染、肺葉変色、肝門脈領域における細胞浸潤及び炎症、胆管過形成が認められた。9/6 mg/kg 群では胃及び空腸の漿膜における血管周囲及び筋層に多発性に進展する単核細胞を特徴とする炎症、盲腸及び結腸の単核細胞浸潤増加が認められた。毛包虫症に関連する所見として、化膿性肉芽腫性炎症、毛包拡張及び肥大、潰瘍、毛包又は毛包外にイヌニキビダニ、痂皮形成、変色、鱗状皮膚、皮膚及び皮下組織の剥脱、下顎リンパ節の炎症、リンパ節濾胞過形成、傍皮質リンパ芽球及び髄洞マクロファージの増加、脾臓濾胞数の減少、胚濾胞の小型化を特徴とするリンパ球枯渇が認められた。

申請者は、以下の理由から、3 mg/kg 以上の群で認められた胆管過形成は本薬や代謝物による直接的な毒性ではない可能性が示唆されていると説明している。

- 7 日間、28 日間、6 カ月間反復投与毒性試験では胆管過形成及び肝障害を示唆する肝酵素値の変動が認められていない。
- 本薬の免疫抑制作用により発生する毛包虫症及び日和見感染症の治療及び予防のため、胆管を介して排泄される薬剤を含む種々の治療薬が積極的に投与された。

⁴⁾ 投与開始後の 7 週間に多数の本薬投与休止例が生じたため、投与量の変更が行われた。

⁵⁾ 毛包虫症による一般状態の変化が重度であったことから本薬投与が中止された。

⁶⁾ 獣医師による治療を行ったが、毛包虫症の進行が軽減しなかったことから本薬投与中止に至った。3 及び 9/6 mg/kg 投与群においてそれぞれ 6/14 例は 6 週間の回復性試験を実施した。

- 本薬の免疫抑制作用により、肝臓の門脈又は門脈周囲の炎症が生じた可能性があり、その二次的変化として反応性胆管変化が発現することが報告されているが（Hepatology 2011; 54: 1853-63）、本薬の免疫抑制作用、門脈領域の慢性炎症、並びに毛包虫症及びその症状の治療目的で使用した薬剤の影響が複合的に関与している可能性がある。

0.5 mg/kg 以下の群で認められた一般状態の変化は軽度であり、病理組織学的変化は軽微から軽度であったこと、6 週間の休薬期間後に完全に回復又は回復傾向を示したことから、当該所見の毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

以上より、無毒性量は 0.5 mg/kg と判断された。

5.3 遺伝毒性試験（CTD4.2.3.3.1.1～2、4.2.3.3.2.1）

細菌を用いた復帰突然変異試験（CTD 4.2.3.3.1.1）、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（CTD 4.2.3.3.1.2）が実施され、いずれの試験結果も陰性であった。ラットを用いた骨髄小核試験（CTD 4.2.3.3.2.1）が実施され、800 mg/kg 群では小核発現頻度の増加が認められた。

申請者は、800 mg/kg 群で認められた小核発現頻度の増加は、以下の理由から体温低下に伴う二次的変化であると説明している。

- げっ歯類では体温低下に伴い小核誘発が生じることが知られている（Mutat Res 1997; 393: 91-8, Mutat Res 2000; 471: 81-6）。
- 安全性薬理試験において本薬 100 mg/kg を単回経口投与したラットで体温低下が観察されており（3.3.2 の項参照）、また、本試験では体温は未測定であるが、800 mg/kg 群で立毛が認められ、当該所見は体温低下に対する代償性の生理反応と考えられる。

上記の機序に関するヒトへの外挿性は低いと報告されていること（Mutat Res 2007; 627: 78-91）、小核発現に有意差が認められなかった用量（400 mg/kg）におけるラットの血漿中曝露量 AUC_{0-24} （81,708 ng・h/mL）及び C_{max} （8,337.9 ng/mL）は RA 患者における本剤 4 mg 反復経口投与時の血漿中曝露量¹⁾と比較して 171 及び 156 倍であることから、本薬の臨床使用による遺伝毒性のリスクは低いと説明している。

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた経口投与によるがん原性試験が実施された。本薬投与に関連した腫瘍発現率の増加は認められず、無発がん量はマウス雌雄それぞれ 150 及び 300 mg/kg、ラット雌雄それぞれ 25 及び 8 mg/kg と判断された。無発がん量における血漿中曝露量（ AUC_{0-24} ）はマウス雌雄それぞれ 37,200 及び 26,400 ng・h/mL、ラット雌雄それぞれ 12,964 及び 2,874 ng・h/mL であり、RA 患者に本剤 4 mg を反復経口投与したときの AUC_{0-24} （477.6 ng・h/mL）¹⁾と比較し、マウス雌雄それぞれ 78 及び 55 倍、ラット雌雄でそれぞれ 27 及び 6 倍であった。

5.4.1 マウス 28 日間反復経口投与毒性試験（CTD4.2.3.2.11）

雌雄 rasH2 野生型マウスに本薬（遊離塩基）0（溶媒）、75、150 又は 300 mg/kg が 28 日間経口投与された。本薬投与に関連する死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。75 mg/kg 以上の群で赤血球数、網状赤血球数及びリンパ球数の減少、胸腺及び脾臓重量の減少、脾臓及び胸腺におけるリンパ球数の減少、精巣上体における細胞残屑、黄体の成熟・退行の減少が認められた。150 mg/kg 以上の群ではヘモグロビン数、ヘマトクリット値、好中球数及び好酸球数の減少が認められた。300 mg/kg 群では血小板数の上昇、血清中尿素窒素の上昇、精巣、精巣上体、卵巣及び子宮の重量減少、精細管萎縮、子宮萎縮、尿細

管の変性、壊死、拡張、鉍質沈着及び再生、腸間膜リンパ節におけるリンパ球の減少、骨髓細胞充実性の低下が認められた。

雌の 300 mg/kg 群で認められた生殖器の所見は、体重増加抑制及び摂餌量の減少に伴う生殖周期の変化によるものであり、当該所見の毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

以上より、28 日間反復経口投与試験における雌雄の最大耐量はそれぞれ 150 及び 300 mg/kg と判断された。

5.4.2 マウス 6 カ月間がん原性試験 (CTD4.2.3.4.2.1)

雌雄 rasH2 マウスの雄性動物に本薬（遊離塩基）0（溶媒）、15、40 又は 300 mg/kg、雌性動物に本薬（遊離塩基）0（溶媒）、10、30 又は 150 mg/kg が 6 カ月間経口投与された。

10 mg/kg 以上の群でリンパ球数の減少等、150 mg/kg 以上の群で骨髓細胞充実性の低下を伴う脂肪細胞の増加等が認められたが、本薬投与に関連した腫瘍発現率の増加は認められなかった。

5.4.3 ラット 2 年間がん原性試験 (CTD4.2.3.4.1.1)

雌雄 SD ラットの雄性動物に本薬（遊離塩基）0（溶媒）、1、3 又は 8 mg/kg、雌性動物に本薬（遊離塩基）0（溶媒）、3、8 又は 25 mg/kg が 2 年間経口投与された。

1 mg/kg 以上の群で体重増加抑制、雌の 8 mg/kg 以上の群で肝臓の明細胞性細胞巢の増加、肺泡リポタンパク増加症、25 mg/kg 群で脾臓、腸関連リンパ組織及びパイエル板におけるリンパ球の減少及び脾臓の髓外造血の減少が認められたが、本薬投与に関連した腫瘍発現率の増加は認められなかった。

なお、本試験において認められた乳腺及び肝臓における腫瘍性病変及び過形成の発現頻度の減少に関して、申請者は以下の理由より、本薬の JAK-STAT 経路に対する阻害作用に関連した変化である可能性があると説明している。

- JAK-STAT 経路を阻害する類薬トファシチニブにおいても乳腺の乳管拡大、乳瘤、線維腺腫及び癌発現頻度減少、並びに胆管過形成の発現頻度減少が認められていることから (U.S. Food and Drug Administration; XELJANZ (TOFACITINIB CITRATE) Pharmacology Review(s) 2012: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203214Orig1s000PharmR.pdf)、本薬の薬理作用に起因する可能性があると考えられる。
- げっ歯類の乳腺腫瘍において、JAK2 は成熟乳腺の分化及び増殖と関連し (Endocr Rev 2003; 24: 1-27)、JAK2 の活性化により乳腺上皮の悪性化が誘発されるとの報告がある (Stem Cells 2010; 28: 928-38)。
- JAK-STAT 経路の阻害により、サイトカイン誘発性の細胞増殖や腫瘍血管新生が抑制されるとの報告がある (Oncogene 2016; 35: 939-51)。

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用い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が実施された。胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット：2 mg/kg、ウサギ：10 mg/kg）投与時の AUC₀₋₂₄ (1,092 及び 3,027 ng・h/mL) 及び C_{max} (222 及び 1,125 ng/mL)⁷⁾は、RA 患者における本剤 4 mg を反復経口投与したときの AUC₀₋₂₄ (477.6 ng・h/mL) 及び C_{max} (53.4 ng/mL)⁸⁾と比較し、AUC はラット 2.3 倍、ウサギ

⁷⁾ ラット：妊娠 17 日目、ウサギ：妊娠 20 日目の血漿中曝露量

6.3 倍、 C_{max} はラット 4.2 倍、ウサギ 21.1 倍であった。なお、ラットにおいて、本薬の胎盤通過及び乳汁中排泄が確認されている（4.2.4、4.4.2 の項参照）。

5.5.1 雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（CTD4.2.3.5.1.1）

雄性 SD ラットに本薬 0（溶媒）、5、15 又は 50 mg/kg が交配 4 週間前から交配中及び剖検時まで、雌性 SD ラットに本薬 0（溶媒）、5、25 又は 100 mg/kg が交配 2 週間前から妊娠 6 日まで経口投与された。雌の 100 mg/kg 群で 1/20 例の死亡が認められた。一般毒性に対する影響は、5 mg/kg 以上の群の雄で体重減少、15 mg/kg 以上の群の雄で精巣上体重量の減少、50 mg/kg 群の雄で摂餌量の減少、前立腺重量の減少、50 mg/kg 以上の群の雌雄で前肢、後肢及び耳の発赤、100 mg/kg 群で体重増加量抑制、流涙及び眼瞼下垂が認められた。受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響は、25 mg/kg 以上の群の雌で着床後胚死亡率の上昇、50 mg/kg 以上の群の雌雄で受精率及び受胎率の低下、100 mg/kg 群で黄体数及び着床数の減少が認められた。

申請者は、以下の理由より、受精率及び受胎率の低下は本薬が雌の生殖過程に影響したことによる可能性が高いと説明している。

- 雌では受精率・受胎率の低下に加え、黄体数の減少及び着床後胚死亡率の上昇が認められている。
- 雄性生殖器の重量低下が認められたが、病理組織学的変化は伴っておらず、精子の運動能及び濃度並びに精子形態への影響は認められていない。
- 高用量群における交尾率は 100%であり、交尾成立までの平均日数への影響が認められていないことから、雄の交尾行動に本薬投与の影響はなかったと考えられる。

以上より、無毒性量は一般毒性に対して雌雄それぞれ 25 mg/kg 及び 5 mg/kg 未満、受胎能及び着床までの初期胚発生に対して雌雄それぞれ 5 及び 15 mg/kg と判断された。

5.5.2 胚・胎児発生に関する試験

5.5.2.1 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD4.2.3.5.2.1）

妊娠 SD ラットに本薬 0（溶媒）、2、10 又は 40 mg/kg が妊娠 6 日から 17 日まで連日経口投与された。死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。母動物では 10 mg/kg 以上の群で発赤、40 mg/kg 群で流涙及び体重減少が、胚・胎児では 10 mg/kg 以上の群で四肢骨弯曲及び肋骨異常増加、40 mg/kg 群で胎児体重低下、肋骨弯曲及び第 7 頸肋発現率の増加が認められた。

10 mg/kg 群で認められた発赤は、一過性であり、一般状態への影響が認められなかったことから、当該所見の毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

以上より、無毒性量は母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対してそれぞれ 10 及び 2 mg/kg と判断された。

5.5.2.2 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する予備試験（CTD4.2.3.5.2.5）

妊娠 New Zealand White ウサギに本薬 0（溶媒）、20、40、60 又は 80 mg/kg が妊娠 7 日から 20 日まで連日経口投与された。本薬投与に関連する可能性のある死亡又は切迫屠殺例が 20、40、60 及び 80 mg/kg 群でそれぞれ 1/6、1/6、6/6 及び 6/6 例認められ、60 及び 80 mg/kg 群の死亡又は切迫屠殺例では、体重低値、摂餌量減少、運動量低下、あえぎ、伏臥位、努力性呼吸、排便量減少が認められた。母動物では 40 mg/kg 以上の群で体重低下、摂餌量減少、妊娠子宮重量減少が、胚・胎児では 40 mg/kg 群で着床後胚吸収率の増加、生存胎児数及び同腹児比率の低下、胎児体重低値が認められた。

以上より、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量は 3、10 又は 30 mg/kg と設定された。

5.5.2.3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (CTD4.2.3.5.2.3)

妊娠 New Zealand White ウサギに本薬 0 (溶媒)、3、10 又は 30 mg/kg が妊娠 7 日から 20 日まで連日経口投与された。本薬投与と関連する可能性のある死亡が 30 mg/kg 群で 2/23 例認められ、死亡例では体重及び摂餌量の減少が認められたが、死因は特定されなかった。母動物では 30 mg/kg 群で妊娠子宮重量減少が、胚・胎児では 30 mg/kg 群で着床後胚死亡率上昇、生存胎児率、同腹児比率及び胎児重量減少、肋骨及び椎骨異常が認められた。

以上より、無毒性量は母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対していずれも 10 mg/kg と判断された。

5.5.3 ラットを用い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 (CTD4.2.3.5.3.1)

妊娠 SD ラットに本薬 (遊離塩基) 0 (溶媒)、2、5 又は 25 mg/kg が妊娠 6 日から分娩後 20 日まで連日経口投与された。F₁ 出生児では末梢血リンパ球サブセット解析、免疫組織化学的検査等が評価された。本薬投与と関連する可能性のある死亡又は切迫屠殺例が 5 及び 25 mg/kg 群でそれぞれ 1/30 及び 2/30 例認められ、5 mg/kg 群の死因は特定されなかったが、毒性所見が認められていないことから、本薬投与との関連はないと判断されている。母動物では 25 mg/kg 群で摂餌量の減少が認められた。F₁ 出生児では、5 mg/kg 以上の群で離乳前体重の低下、前後肢の握力低下、生後 22 日目の聴覚性驚愕反応検査における最大反応振幅及び平均反応振幅の低下、25 mg/kg 群で生後生存率の低下、離乳前及び離乳後の体重増加抑制、小型化、前肢異常回転、亀頭包皮分離及び膈開口の遅延が認められた。F₂ 出生児では、本薬投与による毒性所見は認められなかった。

25 mg/kg 群で認められた摂餌量の減少は、一般状態への影響が認められなかったことから、当該所見の毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

以上より、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 25 mg/kg、F₁ 出生児の発達に対して 2 mg/kg、F₁ 出生児の生殖毒性及び F₂ 出生児の新生児毒性に対して 25 mg/kg と判断された。

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性試験 (CTD4.2.3.7.7.1)

本薬は太陽光の波長内 (290~700 nm) の ■■■ nm に光の吸収帯が存在し、当該吸収帯におけるモル吸光係数は ■■■ Lmol⁻¹cm⁻¹ であること、有色ラットの眼ブドウ膜において本薬の分布が認められたこと (4.2.1 の項参照) から *in vitro* 試験が実施され、Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞の生存率をニュートラルレッド取り込み法により評価した結果、本薬は光毒性を示さないと判断された。

5.6.2 眼刺激性試験 (CTD4.2.3.7.7.2)

摘出ウシ角膜を用いた *in vitro* 眼刺激性試験が実施され、角膜の混濁及びフルオレセインの透過性が評価された結果、本薬は眼刺激性を示さないと判断された。

5.6.3 皮膚刺激性試験 (CTD4.2.3.7.7.3)

雌雄 New Zealand White ウサギに本薬 (遊離塩基) 1,000 mg/kg が 24 時間閉塞貼付により単回経皮投与され、14 日間観察された。Draize の基準を用いて皮膚反応の評価が行われ、本薬適用部位に変化は認められなかったことから、本薬は皮膚刺激性を示さないと判断された。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について

臨床試験で本薬を投与された女性被験者のうち治験期間中に偶発的に妊娠した 19 例の追跡調査では 2017 年 2 月 20 日までに被験者及び出生児に催奇形性を含む有害事象は報告されていないが、機構は以下の点から、本薬は妊婦及び妊娠している可能性のある女性は禁忌とすることが適切と判断し、添付文書において注意喚起するよう申請者に求めた。

- ラットでは明らかな母体毒性が見られない低用量から骨格奇形が認められたこと(5.5.2.1 の項参照)、また、ラットにおいて骨格奇形が認められなかった血漿中曝露量はヒトの臨床用量 4 mg における血漿中曝露量と比較して 2.3 倍であり、本薬の臨床使用において催奇形性作用を含む発生毒性を誘発する可能性は否定できない。
- ラットにおける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認められた胎児の前肢異常回転(5.5.3 の項参照)は、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験で認められた胎児の四肢骨弯曲(5.5.2.1 の項参照)と同一の形態学的所見であり、本薬の器官形成期投与によって認められた骨格奇形に回復性がない可能性が示唆された。
- JAK-STAT 経路は初期胚発生に関与し(Science 2002; 296: 1653-5)、本経路を阻害する類薬においても、薬理作用に関連すると考えられる催奇形性が複数の動物種で認められている(平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書)。

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は禁忌と設定し、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ように添付文書において注意喚起すると説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 授乳婦への投与について

機構は、本薬の乳汁中排泄が認められていること及び出生児の発達に影響が認められていることから、本薬投与中の授乳の可否について、説明するよう求めた。

申請者は、以下の点を踏まえると、乳汁を介した本薬の曝露が出生児の発達に影響を与える可能性を排除できないことから、本薬投与中は授乳を中止し、添付文書において注意喚起を行うと説明した。

- 授乳後の吸収過程及び乳汁に含まれる物質の組成や吸収に関わる能動輸送機構には種差があることから、動物を用いた試験で得られた乳汁中排泄の成績からヒトでの母乳を介した乳児への薬物曝露を正確に予測することは困難であるが(Clin Pharmacol Ther 2016; 100: 42-52)、授乳ラットへの本薬経口投与時に本薬の乳汁中排泄が認められ、本薬の乳汁中濃度は、母体血漿中濃度と比較して AUC が 39 倍、 C_{max} が 18 倍である(4.4.2 の項参照)。
- ラットを用い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(5.5.3 の項参照)において認められた F₁ 出生児への発達の影響は、胎児期に本薬の曝露を受けているラットを用いた胚・胎児に関する試験(5.5.2.1 の項参照)における出生児の所見と一致性が認められることから、本薬の胎児期における曝露が関与した可能性が考えられる。しかしながら、ラットを用い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 F₁ 出生児は胎児期及び哺乳期に本薬に曝露されていることから、いずれの時期での本薬曝露と関連したものであるかを確定することは困難であり、乳汁を介した本薬曝露に伴う影響である可能性も示唆される。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物製剤学試験及び関連する分析法

評価資料として、日本人健康成人を対象とした相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討した試験（CTD5.3.1.2.1）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした相対的バイオアベイラビリティを検討した試験（CTD5.3.1.1.1）、絶対的バイオアベイラビリティを検討した試験（CTD5.3.1.1.2）の成績が提出された。

血漿中及び尿中本薬濃度は液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析法（LC/MS/MS）により測定された（定量下限：〔血漿〕0.186～0.200 ng/mL、〔尿〕9.29～10.0 ng/mL）。

なお、本項では、特に記載のない限り、投与量はバリシチニブとしての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1.1 絶対的バイオアベイラビリティ（CTD5.3.1.1.2：JAGM 試験〔2015年1月～2月〕）

外国人健康成人（8例）に対して、本剤4 mg 単回経口投与及び¹³C 標識体4 µg 単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表11のとおりであった。経口投与時のAUC_{0-∞}に基づく本剤の絶対的バイオアベイラビリティ〔90%信頼区間〕は、78.9〔76.9, 81.0〕%であった。

表11 本剤及び¹³C 標識体単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL/mg)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	F (%)
本剤 4 mg	35.2±7.7	55.7±13.7	8.6	1.0 [0.5, 2.0]	78.9
¹³ C 標識体 4 µg	0.061±0.0087	70.9±18.6	4.1	1.5 [1.3, 1.5]	NA

平均値±標準偏差、t_{1/2}：幾何平均値、t_{max}：中央値〔範囲〕、NA：該当なし

6.1.2 相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響

6.1.2.1 第Ⅱ相試験用製剤⁸⁾と後期第Ⅱ相試験用製剤⁹⁾の相対的バイオアベイラビリティ及び第Ⅱ相試験用製剤に対する食事の影響（CTD5.3.1.1.1：JADH 試験〔2011年7月～9月〕）

外国人健康成人（15例）を対象とした4期クロスオーバー試験において、後期第Ⅱ相試験用本薬リン酸塩カプセル（4 mg カプセル剤×2）、第Ⅱ相試験用本薬遊離体（粒子径 ■ µm）8 mg 錠及び第Ⅱ相試験用本薬遊離体（粒子径 ■ µm）8 mg 錠を空腹時又は食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、表12のとおりであり、粒子径の異なる錠剤とカプセル剤で明らかな違いは認められなかった。また、空腹時と比較して食後投与時のC_{max}は18%低下し、t_{max}（中央値）は0.5時間延長したが、第Ⅱ相試験用本薬遊離体（粒子径 ■ µm）8 mg 錠の薬物動態に対して明らかな食事の影響は認められなかった。

⁸⁾ 第Ⅰ相試験（JADH 試験、JADO 試験、JAGO 試験）、第Ⅱ相試験（JADA 試験、JADN 試験）で使用された。

⁹⁾ 第Ⅰ相試験（JADH 試験、JADM 試験）、第Ⅱ相試験（JADA 試験、JADN 試験）で使用された。

表 12 後期第Ⅱ相試験用カプセル剤及び第Ⅱ相試験用錠剤 8 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

製剤		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)
後期第Ⅱ相試験用カプセル剤	平均値±標準偏差	99.2±25.2	650±200	1.00 [0.50, 3.00]
第Ⅱ相試験用錠剤 (粒子径 100 μm)	平均値±標準偏差	95.5±19.4	661±183	1.00 [0.50, 3.00]
	カプセル剤に対する 最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]	0.979 [0.868, 1.10]	1.02 [0.951, 1.10]	NA
第Ⅱ相試験用錠剤 (粒子径 100 μm) (空腹時)	平均値±標準偏差	96.9±28.6	661±194	1.00 [0.50, 2.00]
	カプセル剤に対する 最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]	0.962 [0.852, 1.08]	1.02 [0.947, 1.09]	NA
第Ⅱ相試験用錠剤 (粒子径 100 μm) (高脂肪食後)	平均値±標準偏差	78.7±24.6	591±185	2.00 [1.00, 4.00]
	空腹時に対する 最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]	0.820 [0.727, 0.925]	0.888 [0.827, 0.953]	NA

t_{max} : 中央値 [範囲]、NA : 該当なし

6.1.2.2 第Ⅱ相試験用製剤と市販予定製剤¹⁰⁾の相対的バイオアベイラビリティ及び市販予定製剤に対する食事の影響 (CTD5.3.1.2.1 : JAGO 試験 [2014 年 11 月～2015 年 1 月])

日本人健康成人 (16 例) を対象とした 5 期クロスオーバー試験において、市販予定 4 mg 錠 1 錠 (4 mg)、4 mg 錠 2 錠 (8 mg)、第Ⅱ相試験用 4 mg 錠及び 8 mg 錠各 1 錠を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、表 13 のとおりであり、市販予定 4 mg 錠 2 錠と第Ⅱ相試験用 8 mg 錠 1 錠、また市販予定 4 mg 錠 1 錠と第Ⅱ相試験用 4 mg 錠 1 錠で大きな違いは認められなかった。

また、市販予定錠剤 4 mg の食後投与時の薬物動態パラメータは、表 13 のとおりであった。t_{max} (中央値) は、空腹時と比較して 0.13 時間延長した。市販予定錠剤の薬物動態に対して明らかな食事の影響は認められなかった。

表 13 市販予定製剤及び第Ⅱ相試験用錠剤単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	製剤		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)
4 mg	第Ⅱ相試験用	平均値±標準偏差	54.0±9.8	305±51.3	0.75 [0.50, 2.00]
		平均値±標準偏差	52.0±11.5	301±51.8	0.88 [0.50, 2.00]
	市販予定 (空腹時)	第Ⅱ相試験用に対する 最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]	0.955 [0.876, 1.04]	0.986 [0.950, 1.02]	NA
		平均値±標準偏差	47.0±13.3	257±35.2	1.00 [0.50, 3.00]
		空腹時に対する 最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]	0.889 [0.816, 0.969]	0.856 [0.825, 0.889]	NA
8 mg	第Ⅱ相試験用	平均値±標準偏差	106±25.3	595±115	0.75 [0.50, 3.00]
		平均値±標準偏差	111±28.6	636±117	0.88 [0.50, 2.00]
	市販予定	第Ⅱ相試験用に対する 最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]	1.04 [0.954, 1.13]	1.07 [1.03, 1.11]	NA

t_{max} : 中央値 [範囲]、NA : 該当なし

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験 (CTD5.3.3.1.3、CTD5.3.3.1.1 及び CTD5.3.3.1.2)、母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5.1 及び CTD5.3.3.5.2)、薬力学試験 (CTD5.3.4.1.1) の成績が提出された。また、参考資料として、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (CTD5.3.3.1.4)、腎機能障害及び肝機能障害の薬物動態への影響を検討した試験 (CTD5.3.3.3.1 及び CTD5.3.3.3.2)、薬物相互作用試験 (CTD5.3.3.4.1～9) 等の成績が提出された。

¹⁰⁾ 第Ⅰ相試験 (JAGC 試験、JAGM 試験、JAGO 試験等)、第Ⅲ相試験 (JADV 試験、JADW 試験、JADX 試験、JADY 試験、JADZ 試験) で使用された。

なお、本項では、特に記載のない限り、投与量はバリシチニブとしての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD5.3.3.1.3 : JADM 試験 [2010 年 11 月～2011 年 4 月])

日本人健康成人に対して、本剤（リン酸塩）2、5、10 又は 14 mg を単回経口投与、及び本剤 10 又は 14 mg を 10 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは、表 14 及び表 15 とおりであった。また、反復投与時の累積係数は 1.11～1.16 であった。

表 14 日本人健康成人における本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
2 mg (6 例)	157±18.0	29.2±7.9	1.0 [0.5, 2.0]	5.3±1.0	12.9±1.4	97.6±18.1
5 mg (6 例)	505±106	86.2±32.0	1.0 [0.5, 1.0]	6.9±0.9	10.3±2.3	103±31.5
10 mg (6 例)	687±139	130±48.7	1.3 [0.5, 2.0]	6.7±2.0	15.1±3.0	147±57.1
14 mg (7 例)	1,159±192	155±31.1	1.0 [0.5, 2.1]	8.6±1.6	12.4±2.0	152±30.3

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]

表 15 日本人健康成人における本剤 10 日間反復投与時の薬物動態パラメータ

	AUC _τ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
10 mg (5 例)	743±133	123±33.7	1.0 [0.5, 2.0]	8.6±0.7	13.8±2.5	173±37.3
14 mg (6 例)	1,151±189	163±14.0	1.0 [1.0, 1.0]	9.6±2.3	12.5±2.3	171±38.3

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]

6.2.1.2 海外第 I 相試験

6.2.1.2.1 単回投与 (CTD5.3.3.1.1 : JADF 試験 [20 年 月～20 年 月])

外国人健康被験者に対して、本剤（リン酸塩）1、2、5 又は 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 16 のとおりであり、本剤の曝露量は投与量に比例して増加した。

表 16 外国人健康被験者における本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
1 mg (8 例)	66.1±13.7	10.0±2.1	1.0 [1.0, 1.5]	6.0±1.9	16.1±5.5	132±37.7
2 mg (9 例)	130±36.7	21.5±8.1	1.0 [1.0, 3.0]	7.2±2.2	16.3±3.73	164±44.3
5 mg (8 例)	359±62.0	52.0±14.8	1.3 [1.0, 2.0]	8.4±1.3	14.4±3.22	174±40.4
10 mg (16 例)	643±147	99.9±26.4	1.3 [1.0, 4.0]	7.2±1.2	16.4±4.01	166±34.5

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]

6.2.1.2.2 反復投与 (CTD5.3.3.1.2 : JADE 試験 [20 年 月～20 年 月])

外国人健康被験者に対して、本剤（リン酸塩）2、5、10 又は 20 mg を 1 日 1 回、並びに 5 mg を 1 日 2 回経口反復投与したときの薬物動態パラメータは、表 17 のとおりであり、本剤の曝露量は投与量に比例して増加した。

表 17 外国人健康被験者における本剤反復投与時の薬物動態パラメータ

用法・用量	AUC _{0-τ} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
2 mg QD (8 例)	118±23.0	17.2±2.9	1.5 [1.0, 2.0]	8.5±1.8	17.6±3.8	216±67.3
5 mg QD (8 例)	313±54.2	52.4±14.2	1.2 [0.5, 2.0]	7.4±1.3	16.4±3.0	175±36.3
10 mg QD (8 例)	549±96.2	80.6±24.6	1.0 [0.5, 4.0]	9.3±2.4	18.6±2.65	249±67.1
20 mg QD (8 例)	947±220	157±34.8	1.2 [0.5, 2.0]	6.8±1.3	22.1±4.85	221±82.8
5 mg BID (8 例)	327±57.6	55.0±9.0	1.5 [0.5, 3.0]	11±2.9	15.7±2.86	245±75.4

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]

6.2.1.2.3 マスバランス (CTD5.3.3.1.4 : JADG 試験 [2011 年 2 月～3 月])

外国人健康成人に対して、¹⁴C 標識体 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 18

のとおりであった。AUC₀₋₁₂及びC_{max}の血漿中総放射能に対する全血中総放射能の幾何平均値の比は1.14であった。投与120時間後までに、尿中及び糞中にはそれぞれ投与量の75.2%及び19.9%の放射能が排泄された。尿中では、投与0～48時間後に未変化体（投与量の69%）、M22、M3及びM10が検出され、糞中では、投与0～72時間後に未変化体（投与量の15%）及びM12が検出された。

表18 外国人健康成人における¹⁴C標識体単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)
6例	88.4±31.3	483±142	6.9 (20)	1.0 [1.0, 2.0]

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値〔範囲〕、t_{1/2}：幾何平均値（CV%）

投与量：10 mg

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 腎機能障害を有する被験者における薬物動態（CTD5.3.3.3.1：JADL試験〔2011年11月～2012年11月〕）

正常な腎機能を有する被験者及び腎機能障害を有する外国人被験者を対象として、正常な腎機能を有する被験者並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者に本剤10 mg、重度の腎機能障害を有する被験者に本剤5 mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、表19のとおりであり、腎機能障害の重症化に伴い、C_{max}及びAUCは増加傾向が認められた。また、血液透析中の被験者に、血液透析3時間前又は3時間後に本剤5 mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、表19のとおりであり、4時間の血液透析により投与量の約17%が除去された。

表19 腎機能障害を有する被験者における本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

腎機能 ^{a)}	例数	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
正常	10	10	85.8±20.2	1.0 [1.0, 3.0]	8.4±2.4	579±121	18.0±3.69	215±64.4
軽度	10	10	102±39.4	1.5 [1.0, 4.0]	10±3.5	828±208	12.8±3.45	197±124
中等度	10	10	123±21.6	1.3 [1.0, 1.5]	12±3.7	1,330±472	8.35±2.79	129±24.3
重度	8	5	60.9±18.8	1.5 [1.0, 2.0]	19±4.6	1,170±241	4.43±0.88	116±26.6
人工透析前投与	8	5	39.0±14.5	2.0 [1.0, 3.0]	19±4.6	713±212	7.67±2.63	199±55.9
人工透析後投与	8	5	46.4±10.8	1.8 [1.0, 4.0]	18±6.7	936±271	5.75±1.65	150±58.7

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値〔範囲〕

a) eGFR (mL/min/1.73m²)を基準として、正常：90以上、軽度腎機能障害：60以上90未満、中等度腎機能障害：30以上60未満、重度腎機能障害：15以上30未満で定義された。

6.2.2.2 肝機能障害を有する被験者における薬物動態（CTD5.3.3.3.2：JAGC試験〔2013年6月～7月〕）

正常な肝機能を有する被験者及び中等度肝機能障害（Child-Pugh分類B）を有する外国人被験者に対して、本剤4 mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、表20のとおりであり、各被験者の腎機能に応じて調整したAUC_{0-∞}の最小二乗幾何平均値の比〔90%信頼区間〕は0.981〔0.831、1.16〕であった。

表20 肝機能障害を有する被験者における本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
正常	8	36.2±8.48	0.75 [0.5, 3.0]	9.07±0.93	298±80.0	303±80.2	13.9±3.23	184±49.1
中等度	8	39.1±8.82	1.25 [0.5, 3.0]	8.39±1.52	353±85.6	361±88.6	11.8±3.46	139±28.5

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値〔範囲〕

投与量：4 mg

6.2.3 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5.1~2)

6.2.3.1 患者における薬物動態

日本人及び外国人 RA 患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験 (JADA、JADC、JADN、JADV、JADW、JADX 及び JADZ 試験) から得られた 2,403 例、14,034 測定点を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM Version 7.3) が実施された (Phase2/3 PopPK)。CL_r/F に対して体重、腎機能及び赤血球沈降速度、V₁/F に対して体重及び性別を共変量とした 0 次吸収過程及び 1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルが最終モデルとされた。

最終モデルより推定された薬物動態パラメータ (個体間変動: %CV) は、CL_r/F: 6.54 L/h (36.2%)、CL_{nr}/F: 2.39 L/h (43.6%)、V₁/F: 95.1 L (14.4%) 及び V₂/F: 23.3 L (37.6%) であり、RA 患者に本剤 4 mg を 1 日 1 回反復投与したときの AUC_{τ,ss}、C_{max,ss} 及び C_{min,ss} の推定値 (%CV) は、それぞれ 477.6 ng·h/mL (40.7%)、53.4 ng/mL (21.8%) 及び 6.91 ng/mL (91.8%) であった。

6.2.3.2 健康被験者と RA 患者における薬物動態の比較

外国人を対象とした第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験 (JADE、JADF、JADL、JADB 及び JADC 試験) から得られた 335 例、5,828 測定点を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM Version 7.2) が実施された (Phase1/2a PopPK)。最終モデルとして、D₁ に対して食事、ラグタイムに対して食事、CL_r/F に対して GFR_{MDRD} 及びリウマチの有無、V₁/F に対して体重及び性別、残余誤差に対して JADC 試験を共変量としたラグタイム及び 0 次吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルが選択された。

Phase1/2a PopPK 及び Phase2/3 PopPK の最終モデルより推定された薬物動態パラメータは、表 21 のとおりであり、健康被験者と比べて、RA 患者では CL_r/F が低い傾向であった。申請者は、要因の一つとして、RA 患者では、炎症反応、並びに NSAIDs 及び cDMARDs の使用による腎機能の低下が影響した可能性が考えられると説明している。

表 21 母集団薬物動態モデルから推定した健康成人と RA 患者における薬物動態パラメータの比較

	CL/F (L/h)	V _{ss} /F (L)	t _{1/2} (h)	AUC _{τ,ss} (ng·h/mL)	C _{max,ss} (ng/mL)
健康被験者 (Phase1/2a PopPK)	17.3 (24)	148 (24.8)	10.0 (18.9)	245 (25.3) ^{a)}	36.5 (24.3) ^{a)}
RA 患者 (Phase2/3 PopPK)	9.4 (34.3)	108 (19.3)	12.5 (27.4)	478 (40.7) ^{b)}	53.4 (21.8) ^{b)}

平均値 (CV%)

a) 投与量を 4 mg として補正した値、b) 第Ⅲ相試験で 4 mg を投与された被験者に基づく値。

6.2.4 薬物相互作用の検討 (CTD5.3.3.4.1~9)

本剤と他の薬剤を併用した時の薬物相互作用を検討することを目的として、9 試験が実施された。血漿中の本剤及び併用薬の薬物動態パラメータは、表 22 及び表 23 のとおりであった。本剤を CYP3A、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の誘導作用を有するリファンピシンと併用投与したとき、本剤の AUC_{0-∞} は約 34% 低下した。また、OAT3 阻害作用を有するプロベネシドとの併用により、本剤の CL_r 及び CL/F はそれぞれ 69% 及び 51% 低下し、本剤の AUC は約 2 倍に増大した。

表 22 本剤の薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬 (用法・用量)	本剤の用法・用量	例数	投与方法	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (併用投与/本剤単独投与)	
						C _{max}	AUC
ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回 6 日間	10 mg 単回	18	本剤単独	110±27.7	737±157	1.08 [1.01, 1.17]	1.21 [1.17, 1.24]
		17	併用投与	120±33.8	890±206		
フルコナゾール 400 mg 単回及び 200 mg 1 日 1 回 6 日間	10 mg 単回	18	本剤単独	109±36.0	716±161	1.05 [0.95, 1.15]	1.23 [1.18, 1.29]
		17	併用投与	114±41.4	873±209		
リファンピシン 600 mg 1 日 1 回 9 日間	10 mg 単回	18	本剤単独	98.3±20.7	645±121	1.05 [0.95, 1.16]	0.66 [0.62, 0.69]
		18	併用投与	104±27.2	423±84.5		
シクロスポリリン 600 mg 単回	4 mg 単回	18	本剤単独	37.1±8.5	247±55.5	0.99 [0.91, 1.07]	1.29 [1.23, 1.36]
		18	併用投与	36.6±8.3	320±78.7		
プロベネシド 1000 mg 1 日 2 回 5 日間	4 mg 単回	18	本剤単独	37.0±7.9	242±50.3	1.03 [0.94, 1.13]	2.03 [1.91, 2.16]
		18	併用投与	38.0±7.3	485±69.8		
オメプラゾール 40 mg 1 日 1 回 8 日間	10 mg 単回	30	本剤単独	104±29.8	679±154	0.77 [0.72, 0.83]	1.07 [1.05, 1.10]
		30	併用投与	79.0±19.5	731±168		
MTX 単回	10 mg 1 日 1 回 26 日間	18	本剤単独	134.8±36.8	997±289 ^{a)}	1.01 [0.92, 1.11]	0.98 [0.93, 1.03]
		18	併用投与	135.9±36.0	973±276 ^{a)}		

平均値±標準偏差

a) AUC₀₋₄

表 23 併用薬の薬物動態に及ぼす本剤の影響

併用薬 (用法・用量)	本剤の用法・用量	例数	測定対象	投与方法	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	最小二乗幾何平均の比 (%) [90%信頼区間] (併用投与/併用薬単独投与)	
							C _{max}	AUC
シンバスタチン 40 mg 単回	10 mg 1 日 1 回 5 日間	40	シンバスタチン	シンバスタチン単独	8.8±8.0	52.3±36.5 ^{a)}	0.71 [0.63, 0.80]	0.85 [0.76, 0.96]
		38	シンバスタチン	併用投与	5.3±2.7	41.7±28.6 ^{b)}		
		40	シンバスタチン	シンバスタチン単独	2.5±2.6	36.1±40.4 ^{c)}	0.88 [0.79, 0.98]	0.84 [0.75, 0.94]
		38	スタチン酸	併用投与	1.8±1.3	26.0±23.6 ^{d)}		
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) 単回	10 mg 1 日 1 回 8 日間	20	エチニル エストラジ オール	経口避妊薬単独	65.3±14.4 ^{e)}	712±168 ^{f)}	0.94 [0.89, 0.99]	1.0 [0.96, 1.04]
		18	エチニル エストラジ オール	併用投与	61.3±14.3 ^{e)}	718±186 ^{f)}		
		20	レボノル ゲストレル	経口避妊薬単独	3.6±1.2	56.4±39.5	1.0 [0.91, 1.09]	0.87 [0.77, 0.98]
		18	レボノル ゲストレル	併用投与	3.5±0.9	46.6±22.7		
ジゴキシシン 0.5 mg 単回及び 0.25 mg 1 日 1 回 15 日間	10 mg 1 日 1 回 9 日間	28	ジゴキシシン	ジゴキシシン単独	2.09±0.46	19.0±3.4 ^{g)}	0.88 [0.82, 0.95]	0.90 [0.87, 0.94]
		28		併用投与	1.83±0.34	17.1±3.3 ^{g)}		
MTX 単回	10 mg 1 日 1 回 26 日間	18	MTX	MTX 単独	275±77.4	1,089±286	0.95 [0.86, 1.05]	1.03 [0.94, 1.13]
		18		併用投与	265±83.0	1,135±352		
		18	7-OH-MTX	MTX 単独	36.7±16.6	868±612	1.05 [0.93, 1.19]	1.16 [1.02, 1.33]
		18		併用投与	38.7±18.6	991±717		

平均値±標準偏差、a) 39 例、b) 36 例、c) 33 例、d) 32 例、e) pg/mL、f) pg・h/mL、g) AUC₀₋₁₂

6.2.5 薬力学試験

6.2.5.1 QT/QTc 間隔への影響 (CTD5.3.4.1.1 : JADO 試験 Part B [2012 年 2 月～2013 年 5 月])

外国人健康成人を対象として、本剤投与による QTc 間隔への影響が検討された。本剤 40 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 QTcP 間隔のベースラインからの変化量の差 [90%信頼区間] は、最大で 1.81 [−0.079, 3.69] ms であり、両側 90% 信頼区間の上限はいずれの評価時点でも 10 ms 未満であった。陽性対照としたモキシフロキサシン群では、プラセボ群に対する QTcP 間隔のベースラインからの変化量の差 [90%信頼区間] は、最大で 12.3 [10.0, 14.5] ms であり、両側 90%信頼区間の下限が 5 ms 以上であった。

6.2.6 曝露－反応関係

6.2.6.1 有効性に関する曝露量－反応関係

日本人及び外国人 RA 患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（JADA、JADC、JADN、JADV、JADW、JADX 及び JADZ 試験¹¹⁾）から得られた血漿中本薬濃度及び ACR 改善率を用いて、母集団薬物動態／薬力学解析が実施された。母集団薬物動態解析では 6.2.3.1 の項で構築された最終モデル、薬力学解析では間接反応モデルが用いられ、共変量として体重が選択された。構築されたモデルから推定された用量／曝露量－反応曲線は図 2 のとおりであり、モデルで推定した 4 mg 投与時の ACR20/50/70 改善率は、2 mg 投与時と比較して約 5%高かった。

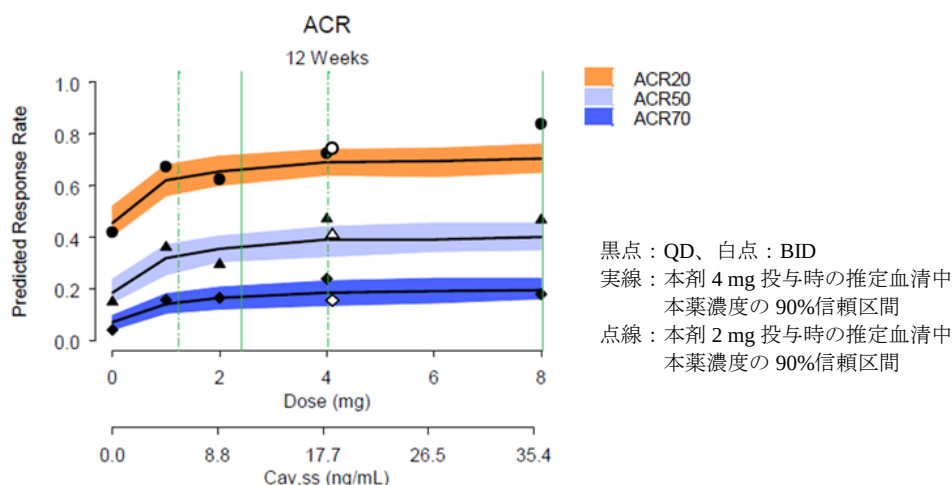


図 2 投与 12 週時における ACR 改善率の用量／曝露量－反応曲線

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態に対する民族差について

申請者は、本剤の薬物動態に対する民族的要因の影響について、以下のように説明している。

日本人及び外国人健康被験者を対象とした JADM 試験及び JADF 試験における本剤 5 mg 単回投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ （平均値±標準偏差）は、外国人の 52.0 ± 14.8 ng/mL 及び 359 ± 62.0 ng·h/mL に対して、日本人では 86.2 ± 32.0 ng/mL 及び 505 ± 106 ng·h/mL と曝露量が高い傾向であった（6.2.1 の項参照）。この要因として、体重で標準化した CL/F 及び V_z/F （中央値 [25 及び 75 パーセンタイル値]）は、日本人では 0.21 [0.18, 0.25] L/h/kg 及び 1.9 [1.6, 2.5] L/kg、外国人では 0.21 [0.18, 0.25] L/h/kg 及び 2.1 [1.9, 2.6] L/kg と同程度であったことから、体重差による影響と考えられる。

一方、母集団薬物動態モデル（6.2.3.1 の項参照）から推定した RA 患者に本剤 4 mg を投与したときの定常状態における C_{max} 及び AUC_{τ} （平均値 [CV%]）は、日本人では 59.1 (19.4) ng/mL 及び 431 (32.2) ng·h/mL、外国人では 52.5 (22.4) ng/mL 及び 492 (41.5) ng·h/mL であり、大きな違いは認められなかった。

機構は、母集団薬物動態解析の RA 患者の比較では日本人集団において C_{max} が高い一方で AUC は低い傾向が認められ、国内外の健康成人を対象とした第Ⅰ相試験とは異なる傾向であり、体重以外の要因が本剤の薬物動態に影響を及ぼした可能性も考えられる。しかし、健康成人及び RA 患者では、日本人

¹¹⁾ ACR モデルから JADC 試験は除外された。

と外国人で薬物動態学的観点からは本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある明らかな民族差は示されていないと判断した。

6.R.2 薬物相互作用について

申請者は、本剤と OAT3 阻害作用を有する薬剤との併用について、以下のように説明している。

本剤と OAT3 阻害を有する薬剤であるプロベネシドの併用により、本剤の C_{max} は増大しなかったが、 $AUC_{0-\infty}$ は約 2 倍であった。海外後期第 II 相試験（JADA 試験）で、本剤 4 mg を 1 日 1 回投与及び本剤 2 mg を 1 日 2 回投与したときの ACR20%改善率は、それぞれ 76%及び 78%と同程度であり、母集団薬物動態モデル（6.2.3.1 の項参照）から、AUC は同程度、 C_{max} は 2 mg 群で低下することが推定されたことから、本剤の有効性は C_{max} ではなく AUC に関連すると考えた。また、外国人 RA 患者を対象とした後期第 II 相試験（JADA 試験〔本剤 1～8 mg〕）に基づき、本剤の曝露量とヘモグロビン及び好中球の減少との関連を検討した結果、本剤の用量に依存して曝露量が増大し、ヘモグロビン及び好中球が減少する傾向が示唆された。プロベネシドとの併用時に本剤の用量を 2 mg に減量することにより、本剤の C_{max} は低下するが、AUC は同程度になると考えられることから、OAT3 阻害を有する薬剤との併用時には本剤の用量を 2 mg に減量するよう注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

プロベネシドとの併用により本剤の AUC は約 2 倍となることに加え、本剤の曝露の増大に伴うリスク発現の上昇が示唆されていること、6.R.2 のとおり、中等度の腎機能障害を有する RA 患者に本剤 2 mg 投与時において、正常又は軽症の腎機能障害を有する RA 患者に本剤 4 mg 投与時と同程度の有効性が期待できること（7.R.5.2 の項参照）も踏まえると、プロベネシド等の OAT3 阻害作用を有する薬剤との併用時に本剤の用量調節が必要との申請者の説明は理解できる。プロベネシド等の OAT3 阻害作用を有する薬剤との併用時に本剤曝露量が増大する可能性を添付文書等に記載するとともに、プロベネシド以外の OAT3 阻害作用を有する薬剤や他の薬剤との併用時の本剤の有効性及び安全性については情報が限られていることから、製造販売後調査等において、OAT3 阻害作用を有する薬剤を含めた薬剤併用時の情報を引き続き収集する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、RA 患者を対象とした第 II 相試験（I4V-JE-JADN 試験〔CTD 5.3.5.1.1〕）、第 II 相試験（I4V-MC-JADA 試験〔CTD 5.3.5.1.2〕）、日本を含む国際共同第 III 相試験（I4V-MC-JADW 試験〔CTD 5.3.5.1.4〕、I4V-MC-JADX 試験〔CTD 5.3.5.1.5〕、I4V-MC-JADV 試験〔CTD 5.3.5.1.6〕、I4V-MC-JADZ 試験〔CTD 5.3.5.1.7〕）、長期投与試験（I4V-MC-JADY 試験〔CTD 5.3.5.2.1〕）等の成績が提出された。

7.1 第 II 相試験

7.1.1 MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした国内試験（I4V-JE-JADN 試験〔2011 年 11 月～2013 年 12 月〕）

MTX で効果不十分な RA 患者¹²⁾（目標症例数 144 例〔本剤各群 24 例、プラセボ群 48 例〕）を対象に、

¹²⁾ 主な選択基準：①腫脹及び圧痛関節数がいずれも 6 以上、②CRP が 0.5 mg/dL 超、又は赤血球沈降速度（ESR）が 28 mm/時超、③ACR の機能分類がクラス I、II 又は III、④MTX を 12 週間以上使用しており、8 週間以上、6～16 mg/週（週 2～3 回）の一定用量が投与されている、を満たす疾患活動性を有する RA 患者。

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。

本試験は、図3のとおり、2期（投与12週時まで：二重盲検期〔Part A〕、投与12週時以降：単盲検期〔Part B〕）から構成された。用法・用量は、一定用量のMTX併用下¹³⁾で、本剤1、2、4、8 mg又はプラセボを1日1回、64週間経口投与することと設定された。Part Aで1 mg、2 mg又はプラセボ群に割り付けられた患者は、Part Bでは4 mg又は8 mg群に無作為に再割り付けされた。Part Bで8 mg群の患者は、試験途中（2017年12月以降）から本剤4 mg、1日1回投与に変更された。

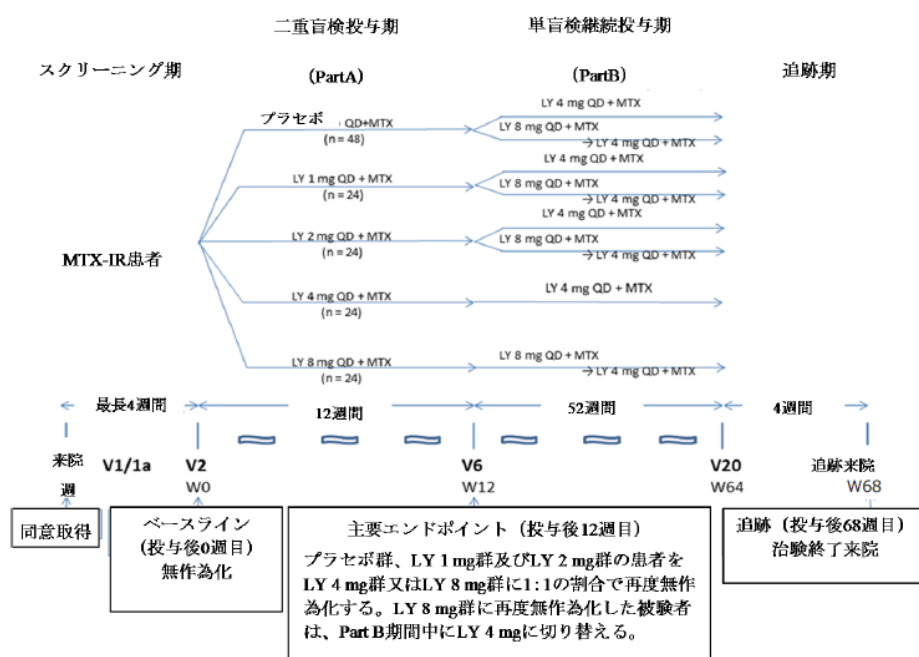


図3 JADN試験の試験デザイン

無作為化された145例（1 mg群24例、2 mg群24例、4 mg群24例、8 mg群24例、プラセボ群49例）全例が、安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。Part Aの中止例は、1 mg群4.2%（1/24例）、4 mg群4.2%（1/24例）、プラセボ群2.0%（1/49例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（1 mg群1例、プラセボ群1例）等であった。Part Bの中止例は、4 mg群¹⁴⁾22.5%（16/71例）、8 mg群¹⁵⁾22.9%（16/70例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（4 mg群21.1%〔15/71例〕、8 mg群17.1%〔12/70例〕）等であった。

有効性について、主要評価項目である投与12週時のACR20%改善率は表24のとおりであり、4/8 mg併合群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた（有意水準片側5%）。また、副次評価項目である投与12週時のACR50%及びACR70%改善率は、表24のとおりであった。

¹³⁾ 安全上の理由による用量調整は可能と設定された。

¹⁴⁾ プラセボ→4 mg群、1 mg→4 mg群、2 mg→4 mg群、4 mg→4 mg群の併合群。

¹⁵⁾ プラセボ→8 mg群、1 mg→8 mg群、2 mg→8 mg群、8 mg→8 mg群の併合群。

表 24 投与 12 週時の ACR 改善率 (FAS、NRI)

	1 mg 群	2 mg 群	4 mg 群	8 mg 群	プラセボ群
ACR20%改善率	66.7 (16/24)	83.3 (20/24)	66.7 (16/24)	87.5 (21/24)	30.6 (15/49)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	36.1 [13.2, 58.9]	52.7 [33.0, 72.4]	36.1 [13.2, 58.9]	56.9 [38.4, 75.4]	—
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{b)}	—	—	46.5[28.9, 64.0] p<0.001		
ACR50%改善率	33.3 (8/24)	45.8 (11/24)	54.2 (13/24)	54.2 (13/24)	
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	25.2 [4.8, 45.5]	37.7 [16.3, 59.0]	46.0 [24.6, 67.4]	46.0 [24.6, 67.4]	—
ACR70%改善率	12.5 (3/24)	29.2 (7/24)	29.2 (7/24)	20.8 (5/24)	0 (0/49)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	12.5 [-0.7, 25.7]	29.2 [11.0, 47.4]	29.2 [11.0, 47.4]	20.8 [4.6, 37.1]	—

% (例数)

a) Newcombe-Wilson 法 (連続修正なし)

b) ベースラインの DAS28-hsCRP 及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデルに基づく、本剤 4/8 mg 併合群とプラセボ群との比較 (有意水準片側 5%)

Part A での有害事象は、1 mg 群 45.8% (11/24 例)、2 mg 群 50.0% (12/24 例)、4 mg 群 54.2% (13/24 例)、8 mg 群 75.0% (18/24 例)、プラセボ群 53.1% (26/49 例) に認められ、主な事象は、表 25 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、2 mg 群 4.2% (1/24 例、急性膵炎)、8 mg 群 4.2% (1/24 例、白内障)、プラセボ群 2.0% (1/49 例、胆嚢炎) に認められ、プラセボ群の 1 例 (胆嚢炎) を除き、因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、1 mg 群 4.2% (1/24 例、単純ヘルペス)、プラセボ群 2.0% (1/49 例、頻尿) に認められた。

副作用は、1 mg 群 29.2% (7/24 例)、2 mg 群 20.8% (5/24 例)、4 mg 群 54.2% (13/24 例)、8 mg 群 62.5% (15/24 例)、プラセボ群 26.5% (13/49 例) に認められた。

表 25 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (Part A [投与 12 週時まで]、安全性解析対象集団)

事象名	1 mg 群 (24 例)	2 mg 群 (24 例)	4 mg 群 (24 例)	8 mg 群 (24 例)	プラセボ群 (49 例)
鼻咽頭炎	2 (8.3)	2 (8.3)	2 (8.3)	2 (8.3)	6 (12.2)
咽頭炎	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0)	2 (8.3)	1 (2.0)
肝機能検査異常	1 (4.2)	0 (0)	2 (8.3)	2 (8.3)	0 (0)
発熱	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4.1)
肝機能異常	0 (0)	3 (12.5)	0 (0)	3 (12.5)	0 (0)
膀胱炎	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	2 (4.1)
血中 CPK 増加	0 (0)	0 (0)	2 (8.3)	3 (12.5)	2 (4.1)
悪心	0 (0)	0 (0)	2 (8.3)	0 (0)	0 (0)
百日咳	0 (0)	0 (0)	2 (8.3)	0 (0)	0 (0)
高コレステロール血症	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)	3 (12.5)	0 (0)
白血球減少症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8.3)	0 (0)
細胞マーカー増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8.3)	0 (0)

例数 (%)

Part B での有害事象は、4 mg 群 91.5% (65/71 例)、8 mg 群 98.6% (69/70 例) に認められ、主な事象は、表 26 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、4 mg 群 11.3% (8/71 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、大腸ポリープ、帯状疱疹、急性膵炎／鎖骨骨折／転倒、胃腸炎、直腸癌、深部静脈血栓各 1 例)、8 mg 群 17.1% (12/70 例、白内障 2 例、メニエール病、転倒／前腕骨折、帯状疱疹、転倒／尺骨骨折／血中 CPK 増加／脳出血、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、狭心症、心筋梗塞、大腸ポリープ、帯状疱疹／第 7 脳神経麻痺、間質性肺疾患各 1 例) に認められ、4 mg 群で発現した帯状疱疹、肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び深部静脈血栓 (各 1 例)、8 mg 群で発現した帯状疱疹 (2 例)、

ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、間質性肺疾患、狭心症、心筋梗塞及び第7脳神経麻痺（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、4 mg 群 21.1%（15/71 例、帯状疱疹5例、口腔ヘルペス、リンパ球減少症各2例、腹痛、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、ヘルペスウイルス感染、口腔ヘルペス、直腸癌、深部静脈血栓各1例）、8 mg 群 17.1%（12/70 例、帯状疱疹6例、リンパ球減少症、口腔ヘルペス、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肝機能異常、陰部ヘルペス、間質性肺疾患各1例）に認められた。

副作用は、4 mg 群 70.4%（50/71 例）、8 mg 群 82.9%（58/70 例）に認められた。

表 26 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象（Part B〔投与12週時～投与64週時まで〕、安全性解析対象集団）

事象名	4 mg 群				8 mg 群			
	プラセボ →4 mg 群 (24 例)	1 mg →4 mg 群 (12 例)	2 mg →4 mg 群 (12 例)	4 mg →4 mg 群 (23 例)	プラセボ →8 mg 群 (23 例)	1 mg →8 mg 群 (11 例)	2 mg →8 mg 群 (12 例)	8 mg →8 mg 群 (24 例)
鼻咽頭炎	4 (16.7)	5 (41.7)	6 (50.0)	7 (30.4)	9 (39.1)	1 (9.1)	1 (8.3)	5 (20.8)
血中 CPK 増加	4 (16.7)	1 (8.3)	0 (0)	3 (13.0)	4 (17.4)	3 (27.3)	2 (16.7)	2 (8.3)
不眠症	3 (12.5)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口内炎	3 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	2 (8.3)
便秘	2 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0)	2 (8.7)	1 (9.1)	1 (8.3)	1 (4.2)
頭痛	2 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (9.1)	0 (0)	1 (4.2)
咽頭炎	2 (8.3)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	2 (8.3)
眼乾燥	2 (8.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
変形性脊椎症	2 (8.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0
肝機能異常	1 (4.2)	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (13.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8.3)
リンパ球減少症	1 (4.2)	1 (8.3)	0 (0)	3 (13.0)	3 (13.0)	1 (9.1)	1 (8.3)	0 (0)
高脂血症	1 (4.2)	1 (8.3)	0 (0)	1 (4.3)	3 (13.0)	2 (18.2)	1 (8.3)	3 (12.5)
咳嗽	1 (4.2)	1 (8.3)	0 (0)	1 (4.3)	2 (8.7)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)
高コレステロール血症	1 (4.2)	0 (0)	1 (8.3)	3 (13.0)	2 (8.7)	1 (9.1)	0 (0)	3 (12.5)
上気道感染	1 (4.2)	0	0	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (9.1)	0	1 (4.2)
爪囲炎	1 (4.2)	0	0	0	2 (8.7)	0	0	0
悪心	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (9.1)	2 (16.7)	0
帯状疱疹	0	1 (8.3)	3 (25.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (18.2)	0	3 (12.5)
急性扁桃炎	0	1 (8.3)	0	2 (8.7)	0	0	0	0
ALT 増加	0	1 (8.3)	0	1 (4.3)	2 (8.7)	0	0	1 (4.2)
AST 増加	0	1 (8.3)	0	1 (4.3)	2 (8.7)	0	0	1 (4.2)
上気道の炎症	0	1 (8.3)	0	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (18.2)	1 (8.3)	0
挫傷	0	1 (8.3)	0	0	1 (4.3)	0	0	2 (8.3)
裂傷	0	0	2 (16.7)	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	2 (8.7)	1 (4.3)	0	1 (8.3)	1 (4.2)
下痢	0	0	0	2 (8.7)	1 (4.3)	0	1 (8.3)	0
抜歯	0	0	0	2 (8.7)	0 (0)	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (9.1)	1 (8.3)	2 (8.3)
齦歯	0	0	0	1 (4.3)	0	2 (18.2)	0	0
胃炎	0	0	0	0	3 (13.0)	0	0	1 (4.2)
白血球減少症	0	0	0	0	3 (13.0)	0	0	1 (4.2)
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)

例数 (%)

7.1.2 MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした海外試験（I4V-MC-JADA 試験〔2010 年 11 月～2014 年 3 月〕）

MTX で効果不十分な RA 患者¹⁶⁾（目標症例数 270 例〔本剤各群 45 例、プラセボ群 90 例〕）を対象に、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。

¹⁶⁾ 主な選択基準：①腫脹及び圧痛関節数がいずれも 8 以上、②CRP が基準値上限（0.3 mg/dL）の 1.2 倍超、又は赤血球沈降速度（ESR）が 28 mm/時超、③ACR の機能分類がクラス I、II 又は III、④MTX を 12 週間以上使用しており、8 週間以上、10~25 mg/週の一用量が投与されている、を満たす疾患活動性を有する RA 患者。

本試験は、図4のとおり、4期（投与12週時まで：二重盲検プラセボ対照期〔Part A〕、投与24週時まで：二重盲検継続投与期〔Part B〕、投与76週時まで：非盲検継続投与期〔Part C〕、投与76週時以降：非盲検追加継続投与期〔Part D〕）から構成され、Part Aの用法・用量は、一定用量のMTX併用下¹⁷⁾で、本剤1、2、4、8 mg又はプラセボを1日1回（QD）、12週間経口投与することと設定された。Part Aで1 mg QD群又はプラセボ群に割り付けられた患者は、Part Bでは2 mg 1日2回（BID）群又は4 mg QD群に無作為に再割り付けされた。Part Bで2 mg QD群又は2 mg BID群に割り付けられた患者は、Part Cでは4 mg QD群に再割り付けされた。また、Part Cで4 mg QD群のうち、投与28週又は32週時に増量基準¹⁸⁾に合致した患者は、8 mg QDに変更可能と設定された。Part Dでは、Part B及びPart Cの投与量にかかわらず、4 mg QDと設定された。

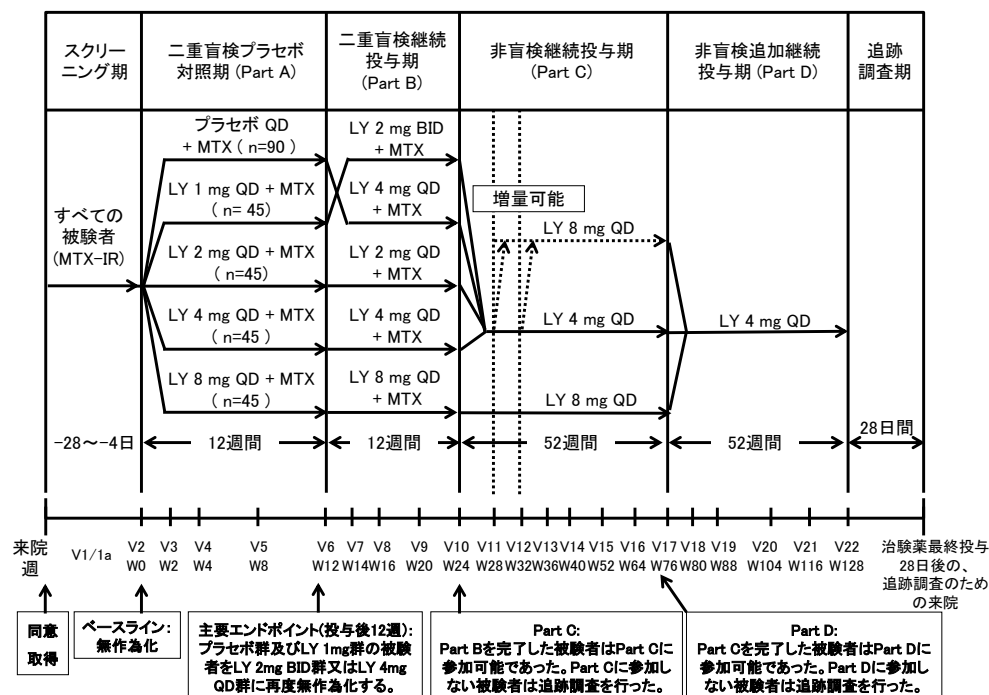


図4 JADA試験の試験デザイン

Part Aでは、無作為化された301例（1 mg群49例、2 mg群52例、4 mg群52例、8 mg群50例、プラセボ群98例）全例が、安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。投与12週までの中止例は、1 mg群10.2%（5/49例）、2 mg群1.9%（1/52例）、4 mg群3.8%（2/52例）、8 mg群2.0%（1/50例）、プラセボ群16.3%（16/98例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（1 mg群2.0%〔1/49例〕、2 mg群1.9%〔1/52例〕、4 mg群1.9%〔1/52例〕、8 mg群2.0%〔1/50例〕、プラセボ群5.1%〔5/98例〕）等であった。Part Bでは、Part B開始前に治験薬の投与を中止した4例を除く272例（2 mg QD群51例、4 mg QD群50例、8 mg QD群49例、プラセボ→2 mg BID群39例、1 mg QD→2 mg BID群22例、プラセボ→4 mg QD群39例、1 mg QD→4 mg QD群22例）がFASとされた。Part C及びPart Dでは、治験薬を投与された201例（4/4 mg群¹⁹⁾108例、4:8/4 mg群²⁰⁾61例、8/4 mg群²¹⁾32例）及び144例（4/4 mg群79例、4:8/4 mg群47例、8/4 mg群18例）がFASとされた。

¹⁷⁾ 安全上の理由による用量調整は可能と設定された。

¹⁸⁾ 28関節数に基づき、圧痛関節数及び腫脹関節数がいずれも6以上、かつ臨床評価及び治験担当医の判断。

¹⁹⁾ Part Cで本剤4 mgを投与された投与群

²⁰⁾ Part Cで本剤4 mgから8 mgに増量された投与群

²¹⁾ Part Cで本剤8 mgを投与された投与群

有効性について、主要評価項目である投与 12 週時の ACR20%改善率は、表 27 のとおりであり、4/8 mg 併合群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた（有意水準片側 10%）。また、副次評価項目である投与 12 週時の ACR50%及び ACR70%改善率は、表 27 のとおりであった。

表 27 投与 12 週時の ACR 改善率（FAS、NRI）

	1 mg 群	2 mg 群	4 mg 群	8 mg 群	プラセボ群
ACR20%改善率	57.1 (28/49)	53.8 (28/52)	75.0 (39/52)	78.0 (39/50)	40.8 (40/98)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	16.3 [-0.6, 33.3]	13.0 [-3.7, 29.7]	34.2 [18.9, 49.5]	37.2 [22.1, 52.2]	—
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{b)}	—	—	35.7[22.9, 48.4] p<0.001		
ACR50%改善率	30.6 (15/49)	17.3 (9/52)	34.6 (18/52)	40.0 (20/50)	
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	20.4 [6.2, 34.6]	7.1 [-4.8, 19.0]	24.4 [10.2, 38.7]	29.8 [15.0, 44.6]	—
ACR70%改善率	12.2 (6/49)	7.7 (4/52)	23.1 (12/52)	20.0 (10/50)	2.0 (2/98)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	10.2 [0.6, 19.8]	5.7 [-2.1, 13.4]	21.0 [9.2, 32.8]	18.0 [6.5, 29.4]	—

%（例数）

a) Newcombe-Wilson 法（連続修正なし）

b) ベースラインの DAS28-hsCRP 及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデルに基づく、本剤 4/8 mg 併合投与群とプラセボ群との比較（有意水準片側 10%）。

Part A（投与 12 週時まで）の有害事象は、1 mg 群 40.8%（20/49 例）、2 mg 群 46.2%（24/52 例）、4 mg 群 42.3%（22/52 例）、8 mg 群 52.0%（26/50 例）、プラセボ群 45.9%（45/98 例）に認められ、主な事象は、表 28 のとおりであった。

表 28 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（Part A〔投与 12 週時まで〕、安全性解析対象集団）

事象名	1 mg 群 (49 例)	2 mg 群 (52 例)	4 mg 群 (52 例)	8 mg 群 (50 例)	プラセボ群 (98 例)
尿路感染	2 (4.1)	2 (3.8)	2 (3.8)	2 (4.0)	3 (3.1)
高コレステロール血症	2 (4.1)	2 (3.8)	0	2 (4.0)	2 (2.0)
血中コレステロール増加	2 (4.1)	1 (1.9)	2 (3.8)	2 (4.0)	2 (2.0)
頭痛	2 (4.1)	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (4.0)	2 (2.0)
末梢性浮腫	2 (4.1)	1 (1.9)	0	0	0
血中 CPK 増加	2 (4.1)	0	2 (3.8)	1 (2.0)	1 (1.0)
消化不良	2 (4.1)	0	0	0	0
気管支炎	1 (2.0)	2 (3.8)	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (3.1)
咽頭炎	1 (2.0)	1 (1.9)	3 (5.8)	0	0
ウイルス感染	0	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0
白内障	0	2 (3.8)	0	0	0
関節痛	0	1 (1.9)	2 (3.8)	0	0
上気道感染	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
ヘモグロビン減少	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
ALT 増加	0	1 (1.9)	0	1 (2.0)	3 (3.1)
鼻咽頭炎	0	0	2 (3.8)	1 (2.0)	2 (2.0)
糸球体濾過率減少	0	0	2 (3.8)	1 (2.0)	1 (1.0)
貧血	0	0	2 (3.8)	0	1 (1.0)
低比重リポ蛋白増加	0	0	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (2.0)
白血球数減少	0	0	1 (1.9)	0	3 (3.1)
高脂血症	0	0	0	2 (4.0)	2 (2.0)
白血球減少症	0	0	0	2 (4.0)	0
AST 増加	0	0	0	1 (2.0)	3 (3.1)
血中尿素増加	0	0	0	1 (2.0)	2 (2.0)
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	2 (2.0)
挫傷	0	0	0	0	2 (2.0)
転倒	0	0	0	0	2 (2.0)
足骨折	0	0	0	0	2 (2.0)

例数 (%)

Part A で 2 mg 群、4 mg 群又は 8 mg 群に割り付けられた患者での、Part A 及び B を通しての有害事象は、2 mg 群 59.6% (31/52 例)、4 mg 群 61.5% (32/52 例)、8 mg 群 72.0% (36/50 例) に認められた。投与 12 週時に再割り付けされた患者での、Part B (投与 12 週時～投与 24 週時まで) の有害事象は、プラセボ→2 mg BID 群 41.0% (16/39 例)、1 mg QD→2 mg BID 群 59.1% (13/22 例)、プラセボ→4 mg QD 群 38.5% (15/39 例)、1 mg QD→4 mg QD 群 54.5% (12/22 例) に認められた。Part C の有害事象は、4/4 mg 群 63.0% (68/108 例)、4:8/4 mg 群 (8 mg QD 変更前) 23.0% (14/61 例)、4:8/4 mg 群 (8 mg QD 変更後) 68.9% (42/61 例)、8/4 mg 群 62.5% (20/32 例) に認められた。Part D の有害事象は、4/4 mg 群 51.9% (41/79 例)、4:8/4 mg 群 53.2% (25/47 例)、8/4 mg 群 55.6% (10/18 例) に認められた。

死亡は、Part C の 8/4 mg 群 3.1% (1/32 例、心筋梗塞) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。Part A での重篤な有害事象は、2 mg 群 5.8% (3/52 例、肺炎、裂傷、喘息／気管支炎各 1 例)、8 mg 群 2.0% (1/50 例、汎血球減少症)、プラセボ群 3.1% (3/98 例、貧血、高血糖、血尿各 1 例) に認められ、このうち 8 mg 群の汎血球減少症は、治験薬との因果関係が否定されなかった。Part B での重篤な有害事象は、Part A で 2 mg 群、4 mg 群又は 8 mg 群に割り付けられた患者では、8 mg 群 6.0% (3/50 例、貧血／胃炎、細菌性肺炎、腎不全各 1 例) に認められた。投与 12 週時に再割り付けされた群では、プラセボ→2 mg BID 群 2.6% (1/39 例、高血糖)、1 mg QD→2 mg BID 群 9.1% (2/22 例、発熱、胆嚢炎各 1 例)、プラセボ→4 mg QD 群 2.6% (1/39 例、血尿) に認められた。このうち 8 mg 群の腎不全は治験薬との因果関係が否定されなかった。Part C での重篤な有害事象は、4/4 mg 群 15.7% (17/108 例、帯状疱疹 4 例、白内障、ALT 増加各 2 例、貧血、胃腸炎、頭部損傷、交通事故、癍痕、AST 増加、血中 CPK 増加、トランスアミナーゼ上昇、脱水、関節炎、頸部痛、頸動脈狭窄、血管浮腫各 1 例)、本剤 4:8/4 mg 群 (8 mg QD 変更前) 1.6% (1/61 例、ウイルス性胃腸炎)、4:8/4 mg 群 (8 mg QD 変更後) 9.8% (6/61 例、正色素性正球性貧血、大腸炎、胃炎、単純ヘルペス、転倒、肋骨骨折、椎間板突出、妊娠、気胸各 1 例)、8/4 mg 群 18.8% (6/32 例、心筋梗塞、潰瘍性角膜炎、大腸炎、帯状疱疹、急性 B 型肝炎、脱水／失神寸前の状態各 1 例) に認められた。

Part A で投与中止に至った有害事象は、2 mg 群 1.9% (1/52 例、アレルギー性鼻炎)、4 mg 群 1.9% (1/52 例、糸球体濾過率減少)、8 mg 群 2.0% (1/50 例、汎血球減少症) 及びプラセボ群 2.0% (2/98 例、上強膜炎、筋肉痛各 1 例) に発現した。Part B で投与中止に至った有害事象は認められなかった。Part C で投与中止に至った有害事象は、4/4 mg 群 7.4% (8/108 例、帯状疱疹 4 例、貧血、AST 増加、血中 CPK 増加、トランスアミナーゼ上昇各 1 例)、4:8/4 mg 群 (8 mg QD 変更前) 1.6% (1/61 例、基底細胞癌)、4:8/4 mg 群 (8 mg QD 変更後) 1.6% (1/61 例、単純ヘルペス)、8/4 mg 群 9.4% (3/32 例、心筋梗塞、大腸炎、急性 B 型肝炎各 1 例) であった。Part D で投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Part A の副作用は、1 mg 群 16.3% (8/49 例)、2 mg 群 13.5% (7/52 例)、4 mg 群 21.2% (11/52 例)、8 mg 群 20.0% (10/50 例)、プラセボ群 17.3% (17/98 例) に認められた。Part A で 2 mg 群、4 mg 群又は 8 mg 群に割り付けられた患者での、Part A 及び B を通しての副作用は、2 mg 群 19.2% (10/52 例)、4 mg 群 30.8% (16/52 例)、8 mg 群 30.0% (15/50 例) に認められた。投与 12 週時に再割り付けされた患者での、Part B (投与 12 週時～投与 24 週時まで) の副作用は、プラセボ→2 mg BID 群 17.9% (7/39 例)、1 mg QD→2 mg BID 群 36.4% (8/22 例)、プラセボ→4 mg QD 群 12.8% (5/39 例)、1 mg QD→4 mg QD 群 9.1% (2/22 例) に認められた。Part C の副作用は、4/4 mg 群 22.2% (24/108 例)、4:8/4 mg 群 (8 mg QD 変更前) 1.6% (1/61 例)、4:8/4 mg 群 (8 mg QD 変更後) 9.8% (6/61 例)、8/4 mg 群 18.8% (6/32 例) に認められた。Part D の副作用は、4/4 mg 群 5.1% (4/79 例)、4:8/4 mg 群 6.4% (3/47 例)、8/4 mg 群 11.1% (2/18 例) に認められた。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 TNF 阻害薬効果不十分な RA 患者を対象とした国際共同試験（I4V-MC-JADW 試験〔2013 年 1 月～2014 年 9 月〕）

TNF 阻害薬で効果不十分な RA 患者²²⁾（目標症例数 525 例〔各群 175 例〕）を対象に、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、米国、韓国等の 21 カ国で実施された。

用法・用量は、一定用量の cDMARDs 併用下で、本剤 2、4 mg²³⁾又はプラセボを 1 日 1 回、24 週間経口投与することと設定された。投与 16 週時にノンレスポnder²⁴⁾と判定された患者、及び投与 20 週時に治験担当医師に増量が必要と判断された患者は、盲検下で本剤 4 mg 投与に変更することとされた（図 5）。4 mg 投与への変更は 1 回のみとし、投与 16 週時に変更した症例のうち、投与 20 週時でもノンレスポnderの基準を満たした患者は、本試験を中止することとされた。投与 24 週時の来院後、長期投与試験（I4V-MC-JADY 試験）に移行可能と設定された。

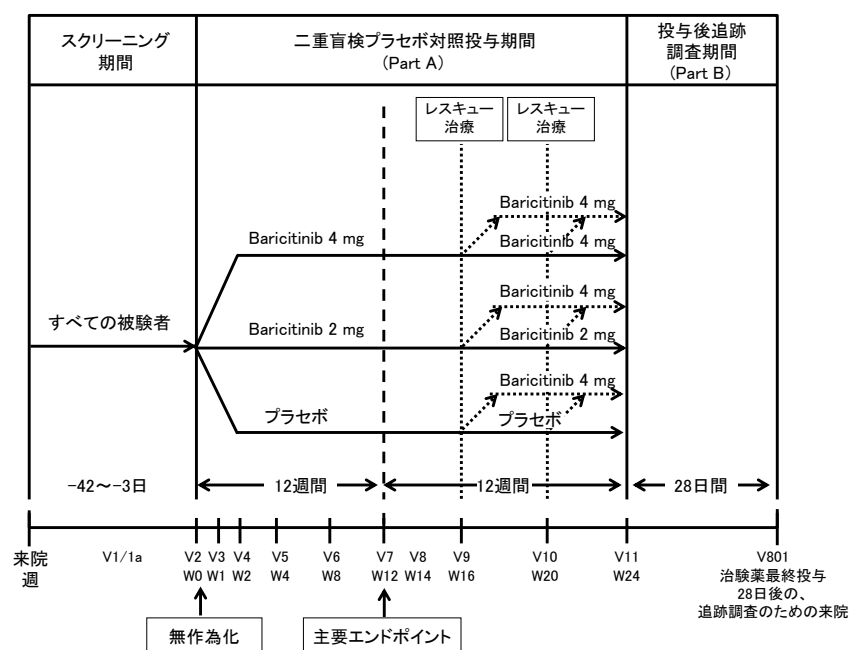


図 5 JADW 試験の試験デザイン

無作為化された 527 例（2 mg 群 174 例、4 mg 群 177 例、プラセボ群 176 例）全例が安全性解析対象集団及び mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。投与 24 週までの中止例は、2 mg 群 12.5%（17/174 例）、4 mg 群 12.5%（18/177 例）、プラセボ群 25.8%（31/176 例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（2 mg 群 5.1%〔7/174 例〕、4 mg 群 6.9%〔10/177 例〕、プラセボ群 5.8%〔7/176 例〕）、有効性の欠如（2 mg 群 2.9%〔4/174 例〕、4 mg 群 2.1%〔3/177 例〕、プラセボ群 12.5%〔15/176 例〕）等であった。効果不十分のため投与 16 週時以降に 4 mg 投与に変更した患者は、2 mg 群 21.8%（38/174 例）、4 mg 群 18.6%（33/177 例）、プラセボ群 31.8%（56/176 例）であった。

²²⁾ 主な選択基準：①腫脹及び圧痛関節数がいずれも 6 以上、②CRP（又は hsCRP）が基準値上限の 1 倍以上、③1 種類以上の TNF 阻害薬を各国の承認用量で 3 カ月以上投与し、十分な効果が得られない、又は忍容性がない、④1 種類の cDMARDs を試験参加前に 12 週間以上使用している、を満たす疾患活動性を有する RA 患者。

²³⁾ 4 mg 群に割り付けられた患者のうち、eGFR が 40 mL/min/1.73 mm² 以上 60 mL/min/1.73 mm² 未満の患者には、2 mg を 1 日 1 回経口投与することと設定された。

²⁴⁾ 圧痛関節数及び腫脹関節数が投与 14 及び 16 週時のいずれにおいてもベースラインと比較して 20%以上改善しなかった患者。

mITT 集団のうち、日本人部分集団は 20 例（2 mg 群 6 例、4 mg 群 8 例、プラセボ群 6 例）であった。投与 24 週までの中止例は、2 mg 群 33.3%（2/6 例）、4 mg 群 25.0%（2/8 例）、プラセボ群 16.7%（1/6 例）に認められ、主な中止理由は、有効性の欠如（2 mg 群 2 例）等であった。効果不十分のため、投与 16 週時以降に 4 mg 投与に変更した患者は、2 mg 群 16.7%（1/6 例）、プラセボ群 33.3%（2/6 例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 12 週時の ACR20%改善率は、表 29 のとおりであり（各評価項目の定義は「10. その他」の項参照）、4 mg 群とプラセボ群との対比較²⁵⁾において統計学的に有意な差が認められ、本剤 4 mg のプラセボに対する優越性が検証された。また、副次評価項目である投与 12 週時の HAQ-DI 及び DAS28-hsCRP のベースラインからの変化量、投与 12 週時の SDAI 寛解率（SDAI ≤ 3.3）は、表 29 のとおりであった。

日本人部分集団における成績は、表 30 のとおりであった。

表 29 投与 12 週時の ACR20%改善率等（mITT 集団）

	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
ACR20%改善率 ^{a)}	48.9 (85/174)	55.4 (98/177)	27.3 (48/176)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	21.6 [11.7, 31.5]	28.1 [18.2, 37.9]	—
p 値 ^{c), d)}	—	p=0.001	—
HAQ-DI 変化量 ^{d)}	-0.38±0.51 (174)	-0.42±0.49 (177)	-0.20±0.50 (176)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{e)}	-0.20 [-0.30, -0.10]	-0.23 [-0.33, -0.13]	—
p 値 ^{e), f)}	—	p=0.001	—
DAS28-hsCRP 変化量 ^{d)}	-1.53±1.34 (174)	-1.81±1.43 (177)	-0.85±1.19 (176)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{e)}	-0.66 [-0.93, -0.39]	-0.95 [-1.22, -0.69]	—
p 値 ^{e), f)}	—	p=0.001	—
SDAI 寛解率（SDAI ≤ 3.3） ^{a)}	2.3 (4/174)	5.1 (9/177)	1.7 (3/176)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	0.6 [-2.3, 3.5]	3.4 [-0.4, 7.1]	—
p 値 ^{e), f)}	—	p=0.140	—

%（例数）又は平均値±標準偏差（例数）

- a) NRI
- b) Newcombe-Wilson 法（連続修正なし）
- c) 地域、生物製剤の使用歴（<3, ≥3）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
- d) mBOCF
- e) ベースライン値、地域、生物製剤の使用歴（<3, ≥3）及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル
- f) ACR20%改善率、HAQ-DI 変化量かつ DAS28-hsCRP 変化量、SDA 寛解率における 4mg 群とプラセボ群との対比較、ACR20%改善率、HAQ-DI 変化量かつ DAS28-hsCRP 変化量、SDA 寛解率における 2mg 群とプラセボ群との対比較の順に階層が設定された gatekeeping 法により多重性を調整

表 30 投与 12 週時の ACR20%改善率等（日本人部分集団）

	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
ACR20%改善率 ^{a)}	50.0 (3/6)	75.0 (6/8)	50.0 (3/6)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	0.0 [-56.6, 56.6]	25.0 [-25.0, 75.0]	—
HAQ-DI 変化量 ^{c)}	-0.31±0.50 (6)	-0.44±0.53 (8)	-0.25±0.54 (6)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{d)}	-0.01 [-0.73, 0.71]	-0.15 [-0.78, 0.48]	—
DAS28-hsCRP 変化量 ^{c)}	-1.06±1.88 (6)	-1.73±1.32 (8)	-1.01±1.24 (6)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{d)}	-0.44 [-2.58, 1.70]	-0.77 [-2.58, 1.03]	—
SDAI 寛解率（SDAI ≤ 3.3） ^{a)}	0 (0/6)	12.5 (1/8)	0 (0/6)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	0	12.5 [-10.4, 35.4]	—

%（例数）又は平均値±標準偏差（例数）

- a) NRI
- b) Newcombe-Wilson 法（連続修正なし）
- c) mBOCF
- d) ベースライン値、生物製剤の使用歴（<3, ≥3）及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

投与 24 週時又は 4 mg 投与への変更前までの有害事象は、2 mg 群 70.7%（123/174 例）、4 mg 群 77.4%（137/177 例）、プラセボ群 63.6%（112/176 例）に認められ、主な事象は、表 31 のとおりであった。

²⁵⁾ 本試験の主要解析は、4 mg 群とプラセボ群との比較であり、2 mg 群とプラセボ群の比較は副次解析とされた。

表 31 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（投与 24 週時又は 4 mg 投与への変更前まで、安全性解析対象集団）

事象名	2 mg 群 (174 例)	4 mg 群 (177 例)	プラセボ群 (176 例)
頭痛	17 (9.8)	13 (7.3)	11 (6.3)
上気道感染	16 (9.2)	10 (5.6)	8 (4.5)
鼻咽頭炎	12 (6.9)	9 (5.1)	7 (4.0)
下痢	10 (5.7)	7 (4.0)	12 (6.8)
背部痛	8 (4.6)	6 (3.4)	6 (3.4)
副鼻腔炎	8 (4.6)	4 (2.3)	1 (0.6)
尿路感染	7 (4.0)	10 (5.6)	6 (3.4)
悪心	7 (4.0)	10 (5.6)	5 (2.8)
高血圧	7 (4.0)	9 (5.1)	6 (3.4)
上腹部痛	7 (4.0)	4 (2.3)	1 (0.6)
発熱	7 (4.0)	3 (1.7)	1 (0.6)
気管支炎	6 (3.4)	10 (5.6)	6 (3.4)
疲労	6 (3.4)	3 (1.7)	5 (2.8)
RA	5 (2.9)	9 (5.1)	10 (5.7)
インフルエンザ	4 (2.3)	8 (4.5)	2 (1.1)
胃腸炎	4 (2.3)	7 (4.0)	3 (1.7)
血中 CPK 増加	4 (2.3)	6 (3.4)	1 (0.6)
関節痛	3 (1.7)	5 (2.8)	8 (4.5)
带状疱疹	2 (1.1)	7 (4.0)	2 (1.1)
咳嗽	2 (1.1)	5 (2.8)	6 (3.4)
高コレステロール血症	1 (0.6)	7 (4.0)	2 (1.1)

例数 (%)

死亡は、4 mg 群 1 例（脳底動脈血栓症）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、2 mg 群 4.0%（7/174 例）、4 mg 群 10.2%（18/177 例）、プラセボ群 7.4%（13/176 例）に認められ、主な事象は、表 32 のとおりであった。

中止に至った有害事象は、2 mg 群 5.2%（9/174 例）、4 mg 群 8.5%（15/177 例）、プラセボ群 4.5%（8/176 例）に認められた。

副作用は、2 mg 群 35.6%（62/174 例）、4 mg 群 36.7%（65/177 例）、プラセボ群 23.9%（42/176 例）に認められた。

表 32 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象
（投与 24 週時又は 4 mg 投与への変更前まで、安全性解析対象集団）

事象名	2 mg 群 (174 例)	4 mg 群 (177 例)	プラセボ群 (176 例)
関節リウマチ	0	2 (1.1)	3 (1.7)
冠動脈疾患	0	2 (1.1)	0
尿路感染	0	2 (1.1)	0
蜂巣炎	0	0	2 (1.1)
高血圧	0	0	2 (1.1)

例数 (%)

投与 24 週時又は 4 mg 投与への変更前までの日本人部分集団における有害事象は、2 mg 群 66.7%（4/6 例）、4 mg 群 75.0%（6/8 例）、プラセボ群 83.3%（5/6 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、高脂血症（4 mg 群 2 例）、上気道の炎症（4 mg 群 2 例）であった。

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、2 mg 群 16.7%（1/6 例、慢性扁桃炎/毛包炎）、4 mg 群 12.5%（1/8 例、上気道の炎症）に認められた。

副作用は、2 mg 群 33.3%（2/6 例）、4 mg 群 50.0%（4/8 例）、プラセボ群 50.0%（3/6 例）に認められた。

7.2.2 cDMARDs 効果不十分な RA 患者を対象とした国際共同試験 (I4V-MC-JADX 試験 [2013 年 1 月～2014 年 12 月])

cDMARDs で効果不十分な RA 患者²⁶⁾ (目標症例数 660 例 [各群 220 例]) を対象に、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、米国、韓国等の 22 カ国で実施された。

用法・用量は、一定用量の cDMARDs 併用下²⁷⁾で、本剤 2、4 mg²⁸⁾又はプラセボを 1 日 1 回、24 週間経口投与することと設定された。投与 16 週時にノンレスポnder²⁹⁾と判定された患者、投与 20 週時に治験担当医師に増量が必要と判断された患者は、盲検下で 4 mg 投与に変更することとされた (図 6)。4 mg への変更は 1 回のみとし、投与 16 週時に変更した症例のうち、投与 20 週時でもノンレスポnderの基準を満たした患者は、本試験を中止することと設定された。投与 24 週時の来院後、長期投与試験 (I4V-MC-JADY 試験) に移行可能と設定された。

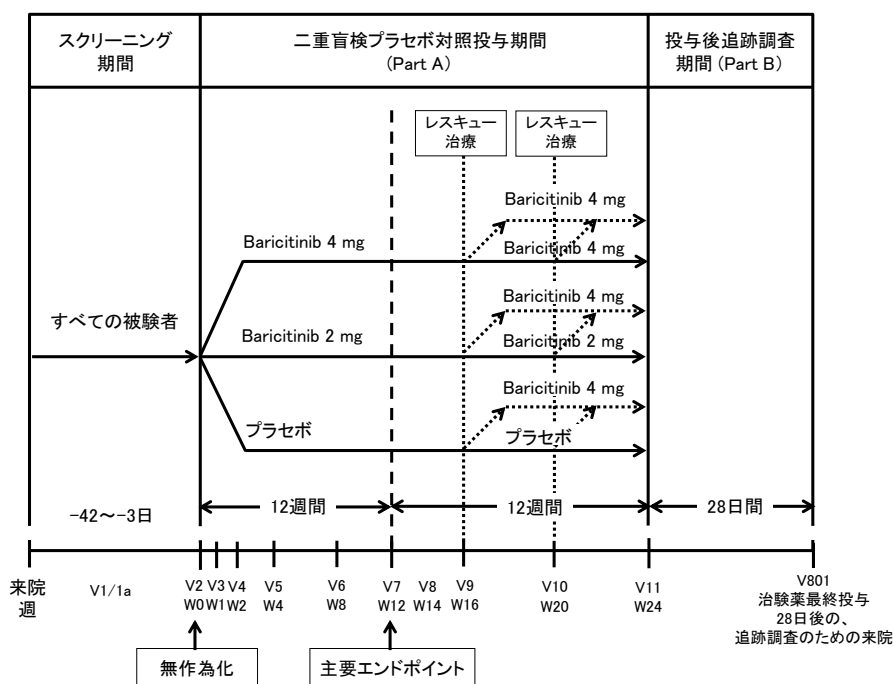


図 6 JADX 試験の試験デザイン

無作為化された 684 例 (2 mg 群 229 例、4 mg 群 227 例、プラセボ群 228 例) 全例が、安全性解析対象集団及び mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。投与 24 週までの中止例は、2 mg 群 9.1% (19/229 例)、4 mg 群 10.8% (23/227 例)、プラセボ群 16.2% (28/228 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (2 mg 群 4.8% [10/229 例]、4 mg 群 5.7% [12/227 例]、プラセボ群 4.0% [7/228 例]) 等であった。効果不十分のため投与 16 週時以降に 4 mg 投与に変更した患者は、2 mg 群 9.2% (21/229 例)、4 mg 群 6.6% (15/227 例)、プラセボ群 24.1% (55/228 例) であった。

²⁶⁾ 主な選択基準: ①腫脹及び圧痛関節数がいずれも 6 以上、②CRP (又は hsCRP) が基準値上限の 1.2 倍以上、③1 種類の cDMARDs を試験参加前に 12 週間以上使用しており、試験参加前 8 週間以上は継続的に一定量を使用している、又は試験参加時に cDMARD が投与されていない場合、試験参加 4 週間より以前に投与された cDMARDs に効果不十分又は忍容性がない、④生物製剤の使用歴なし、を満たす疾患活動性を有する RA 患者。

²⁷⁾ 安全上の理由による用量調整は可能と設定された。

²⁸⁾ 4 mg 群に割り付けられた患者のうち、eGFR が 40 mL/min/1.73 mm² 以上 60 mL/min/1.73 mm² 未満の患者には、2 mg を 1 日 1 回経口投与することと設定された。

²⁹⁾ 圧痛関節数及び腫脹関節数が投与 14 及び 16 週時のいずれにおいてもベースラインと比較して 20%以上改善しなかった患者。

mITT 集団のうち、日本人部分集団は 21 例（2 mg 群 6 例、4 mg 群 7 例、プラセボ群 8 例）であった。投与 24 週までの中止例は、2 mg 群 33.3%（2/6 例）、4 mg 群 14.3%（1/7 例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（2 mg 群 1 例、4 mg 群 1 例）等であった。効果不十分のため投与 16 週時以降に 4 mg 投与に変更した患者は、プラセボ群 37.5%（3/8 例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 12 週時の ACR20%改善率は、表 33 のとおりであり（各評価項目の定義は「10. その他」の項参照）、4 mg 群及び 2 mg 群とプラセボ群との対比較³⁰⁾において統計学的に有意な差が認められ、本剤 4 mg のプラセボに対する優越性が検証された。また、副次評価項目である投与 12 週時の HAQ-DI 及び DAS28-hsCRP のベースラインからの変化量、投与 12 週時の SDAI 寛解率（SDAI $\leq$ 3.3）は、表 33 のとおりであった。

日本人部分集団における成績は、表 34 のとおりであった。

表 33 投与 12 週時の ACR20%改善率等（mITT 集団）

	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
ACR20%改善率 ^{a)}	65.9 (151/229)	61.7 (140/227)	39.5 (90/228)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)} p 値 ^{c), d)}	26.5 [17.6, 35.3] p=0.001	22.2 [13.2, 31.2] p=0.001	—
HAQ-DI 変化量 ^{d)}	-0.52 $\pm$ 0.59 (229)	-0.52 $\pm$ 0.60 (227)	-0.30 $\pm$ 0.45 (228)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{e)} p 値 ^{c), d)}	-0.21 [-0.30, -0.11] p=0.001	-0.20 [-0.30, -0.10] p=0.001	—
DAS28-hsCRP 変化量 ^{d)}	-1.83 $\pm$ 1.22 (229)	-1.92 $\pm$ 1.21 (227)	-1.05 $\pm$ 1.23 (228)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{e)} p 値 ^{c), d)}	-0.75 [-0.97, -0.53] p=0.001	-0.84 [-1.07, -0.62] p=0.001	—
SDAI 寛解率（SDAI $\leq$ 3.3） ^{a)}	9.2 (21/229)	8.8 (20/227)	0.9 (2/228)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)} p 値 ^{c), d)}	8.3 [4.4, 12.2] p=0.001	7.9 [4.1, 11.8] p=0.001	—

%（例数）又は平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）

a) NRI

b) Newcombe-Wilson 法（連続修正なし）

c) 地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

d) mBOCF

e) ベースライン値、地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

f) ①ACR20%改善率、②HAQ-DI 変化量かつ DAS28-hsCRP 変化量における 4mg 群とプラセボ群との対比較、③-a. SDAI 寛解率における本剤 4mg 群とプラセボ群との対比較等、③-b. ACR20%改善率、HAQ-DI 変化量かつ DAS28-hsCRP 変化量における 2mg 群とプラセボ群との対比較、④SDAI 寛解率における 4mg 群とプラセボ群との対比較等の順に階層が設定された gatekeeping 法により多重性を調整

表 34 投与 12 週時の ACR20%改善率等（日本人部分集団、mITT 集団）

	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
ACR20%改善率 ^{a)}	83.3 (5/6)	100.0 (7/7)	50.0 (4/8)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	33.3 [-12.4, 79.0]	50.0 [15.4, 84.6]	—
HAQ-DI 変化量 ^{c)}	-0.81 $\pm$ 0.73 (6)	-0.89 $\pm$ 0.50 (7)	-0.28 $\pm$ 0.33 (8)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{d)}	-0.74 [-1.57, -0.10]	-0.68 [-1.26, -0.10]	—
DAS28-hsCRP 変化量 ^{c)}	-2.53 $\pm$ 1.27 (6)	-2.91 $\pm$ 0.83 (7)	-1.11 $\pm$ 0.97 (8)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{d)}	-1.15 [-2.60, 0.31]	-1.71 [-2.87, -0.54]	—
SDAI 寛解率（SDAI $\leq$ 3.3） ^{a)}	0 (0/6)	28.6 (2/7)	0 (0/8)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	0	28.6 [-4.9, 62.0]	—

%（例数）又は平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）

a) NRI

b) Newcombe-Wilson 法（連続修正なし）

c) mBOCF

d) ベースライン値、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

投与 24 週時又は 4 mg 投与への変更前までの有害事象は、2 mg 群 67.2%（154/229 例）、4 mg 群 71.4%（162/227 例）、プラセボ群 70.6%（161/228 例）に認められ、主な事象は、表 35 のとおりであった。

³⁰⁾ 本試験の主要解析は、4 mg 群とプラセボ群との比較であり、2 mg 群とプラセボ群の比較は副次解析とされた。

死亡は、プラセボ群 2 例（くも膜下出血、肺炎／腎不全／皮下気腫各 1 例）に認められ、くも膜下出血の 1 例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、2 mg 群 2.6%（6/229 例、心房細動、胃腸炎、片頭痛、心的外傷後ストレス障害、急性呼吸窮迫症候群／急性呼吸不全／肺炎、乾癬各 1 例）、4 mg 群 5.3%（12/227 例、狭心症、急性胆嚢炎／敗血症、播種性結核／消化不良、ウイルス感染／下気道感染／細菌感染、動物咬傷、脛骨骨折、筋力低下／筋肉痛／筋炎、アレルギー性気管支炎、間質性肺疾患、胸水／肺炎、肺塞栓症／脊椎痛、そう痒性皮疹各 1 例）、プラセボ群 4.8%（11/228 例、心筋梗塞、貧血／腸憩室／胃腸出血、気管支炎、尿路感染、ブドウ球菌性創感染／転倒／膝蓋骨骨折、心室性頻脈／上肢骨折／転倒、背部痛、滑液嚢腫、くも膜下出血、うつ病／自殺念慮、肺炎／腎不全／皮下気腫各 1 例）に認められた。

中止に至った有害事象は、2 mg 群 5.2%（12/229 例）、4 mg 群 6.2%（14/227 例）、プラセボ群 3.9%（9/228 例）に認められた。

副作用は、2 mg 群 24.9%（57/229 例）、4 mg 群 30.4%（69/227 例）、プラセボ群 23.7%（54/228 例）に認められた。

表 35 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象
（投与 24 週時又は 4 mg 投与への変更前まで、安全性解析対象集団）

事象名	2 mg 群 (229 例)	4 mg 群 (227 例)	プラセボ群 (228 例)
頭痛	15 (6.6)	9 (4.0)	8 (3.5)
上気道感染	14 (6.1)	24 (10.6)	18 (7.9)
尿路感染	12 (5.2)	9 (4.0)	5 (2.2)
鼻咽頭炎	10 (4.4)	18 (7.9)	18 (7.9)
高血圧	10 (4.4)	6 (2.6)	2 (0.9)
下痢	10 (4.4)	4 (1.8)	10 (4.4)
咳嗽	9 (3.9)	9 (4.0)	3 (1.3)
背部痛	9 (3.9)	5 (2.2)	11 (4.8)
血中 CPK 増加	8 (3.5)	15 (6.6)	0 (0)
悪心	7 (3.1)	5 (2.2)	8 (3.5)
便秘	7 (3.1)	5 (2.2)	3 (1.3)
嘔吐	7 (3.1)	4 (1.8)	4 (1.8)
咽頭炎	6 (2.6)	8 (3.5)	3 (1.3)
気管支炎	6 (2.6)	7 (3.1)	12 (5.3)
貧血	6 (2.6)	4 (1.8)	7 (3.1)
高コレステロール血症	5 (2.2)	9 (4.0)	2 (0.9)
胃腸炎	5 (2.2)	9 (4.0)	1 (0.4)
口腔咽頭痛	4 (1.7)	9 (4.0)	2 (0.9)
浮動性めまい	3 (1.3)	7 (3.1)	4 (1.8)
うつ病	0 (0)	1 (0.4)	8 (3.5)

例数 (%)

投与 24 週時又は 4 mg 投与への変更前までの日本人部分集団における有害事象は、2 mg 群 83.3%（5/6 例）、4 mg 群 100%（7/7 例）、プラセボ群 50.0%（4/8 例）に認められ、主な事象は、表 36 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、4 mg 群 14.3%（1/7 例、間質性肺疾患）に認められ、治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は、2 mg 群 16.7%（1/6 例、脂肪肝）、4 mg 群 14.3%（1/7 例、間質性肺疾患）に認められた。

副作用は、2 mg 群 50.0%（3/6 例）、4 mg 群 85.7%（6/7 例）、プラセボ群 25.0%（2/8 例）に認められた。

表 36 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象
(投与 24 週時又は 4 mg 投与への変更前まで、日本人部分集団)

事象名	2 mg 群 (6 例)	4 mg 群 (7 例)	プラセボ群 (8 例)
肝機能異常	2 (33.3)	1 (14.3)	0 (0)
血中 CPK 増加	1 (16.7)	2 (28.6)	0 (0)
鼻咽頭炎	1 (16.7)	2 (28.6)	2 (25.0)
上気道感染	0 (0)	3 (42.9)	0 (0)
上腹部痛	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)
湿疹	0 (0)	1 (14.3)	2 (25.0)
気管支炎	0 (0)	0 (0)	2 (25.0)

例数 (%)

7.2.3 MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした国際共同試験 (I4V-MC-JADV 試験 [2012 年 10 月～2015 年 9 月])

MTX で効果不十分な RA 患者³¹⁾ (目標例数 1,280 例 [4 mg 群 480 例、アダリムマブ群 320 例、プラセボ群 480 例]) を対象に、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 (遺伝子組換え) を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、米国、韓国等の 28 カ国で実施された。

本試験は、図 7 のとおり、2 期 (投与 24 週時まで: 二重盲検プラセボ及び実薬投与期間 [Part A]、投与 24～52 週: 二重盲検実薬投与期間 [Part B]) から構成された。用法・用量は、一定用量の MTX 併用³²⁾で、本剤 4 mg³³⁾又はプラセボを 1 日 1 回、52 週間経口投与、かつ、アダリムマブ (遺伝子組換え) 40 mg 又はプラセボを 2 週間間隔、52 週間皮下投与することと設定された。投与 16 週時にノンレスポonder³⁴⁾と判定された患者は、盲検下で 4 mg 1 日 1 回投与に変更することとされた。4 mg 投与への変更は 1 回のみとし、変更後 4 週間以降でノンレスポonderの基準を満たした患者は、本試験を中止することとされた。投与 24 週時以降、プラセボ群に割り付けられた患者は 4 mg を投与することとされた。投与 52 週時の来院後、長期投与試験 (I4V-MC-JADY 試験) に移行可能と設定された。

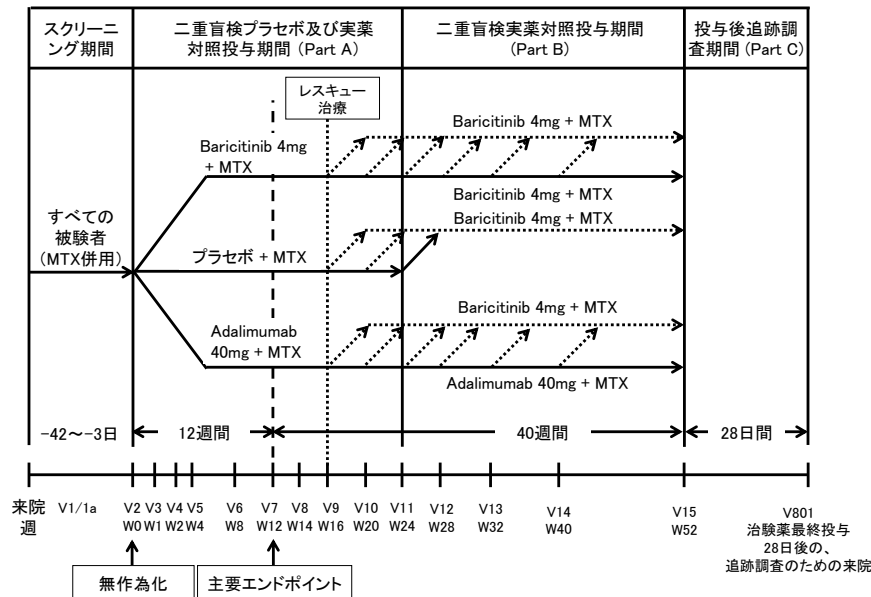


図 7 JADV 試験の試験デザイン

³¹⁾ 主な選択基準: ①腫脹及び圧痛関節数がいずれも 6 以上、②CRP (又は hsCRP) が 0.6 mg/dL 以上、③MTX を試験参加前に 12 週間以上使用しており、試験参加前 8 週間以上 7.5～25 mg/週の範囲で一定かつ不変、④生物製剤の使用歴なし、を満たす疾患活動性を有する RA 患者。

³²⁾ 安全上の理由による用量調整は可能と設定された。

³³⁾ eGFR が 40 mL/min/1.73 mm² 以上 60 mL/min/1.73 mm² 未満の患者には、本剤 2 mg を 1 日 1 回経口投与することと設定された。

³⁴⁾ 圧痛関節数及び腫脹関節数が投与 14 及び 16 週時のいずれにおいてもベースラインと比較して 20%以上改善しなかった患者。

無作為化された 1,307 例のうち、治験薬が投与された 1,305 例（4 mg 群 487 例、アダリムマブ群 330 例、プラセボ群 488 例）が安全性解析対象集団及び mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。投与 24 週までの中止例は、4 mg 群 6.0%（29/487 例）、アダリムマブ群 7.3%（24/330 例）、プラセボ群 10.9%（53/488 例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（4 mg 群 3.7% [18/487 例]、アダリムマブ群 2.1% [7/330 例]、プラセボ群 3.3% [16/488 例]）等であった。効果不十分のため投与 16 週時以降 24 週までに 4 mg 投与に変更した患者は、4 mg 群 7.2%（35/487 例）、アダリムマブ群 12.1%（40/330 例）、プラセボ群 26.2%（128/488 例）であった。

mITT 集団のうち、日本人部分集団は 249 例（4 mg 群 93 例、アダリムマブ群 63 例、プラセボ群 93 例）であった。投与 24 週までの中止例は、4 mg 群 6.5%（6/93 例）、アダリムマブ群 4.8%（3/63 例）、プラセボ群 8.6%（8/93 例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（4 mg 群 6 例、アダリムマブ群 2 例、プラセボ群 4 例）等であった。効果不十分のため投与 16 週時以降 24 週までに 4 mg 投与に変更した患者は、4mg 群 8.6%（8/93 例）、アダリムマブ群 14.3%（9/63 例）、プラセボ群 34.4%（32/93 例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 12 週時の ACR20%改善率は、表 37 のとおりであり（各評価項目の定義は「10. その他」の項参照）、4 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、本剤 4 mg のプラセボに対する優越性が検証された。また、副次評価項目である投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量、投与 12 週時の HAQ-DI 及び DAS28-hsCRP のベースラインからの変化量、投与 12 週時の SDAI 寛解率（SDAI $\leq$ 3.3）は、表 37 のとおりであった。

日本人部分集団における成績は、表 38 のとおりであった。

表 37 投与 12 週時の ACR20%改善率等（mITT 集団、mTSS のみ投与 24 週時）

	4 mg 群	アダリムマブ群	プラセボ群
ACR20%改善率 ^{a)}	69.6 (339/487)	61.2 (202/330)	40.2 (196/488)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)} p 値 ^{c), d)}	29.4 [23.5, 35.4] p=0.001	21.0 [14.2, 27.9]	—
アダリムマブ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	8.4 [1.7, 15.1]	—	—
mTSS 変化量 ^{d)}	0.35 $\pm$ 1.59 (470)	0.29 $\pm$ 1.47 (312)	0.84 $\pm$ 2.32 (452)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{e)} p 値 ^{e), g)}	-0.49 [-0.73, -0.25] p=0.001	-0.56 [-0.83, -0.29]	—
HAQ-DI 変化量 ^{f)}	-0.65 $\pm$ 0.59 (487)	-0.56 $\pm$ 0.54 (330)	-0.33 $\pm$ 0.51 (488)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{e)} p 値 ^{e), g)}	-0.31 [-0.38, -0.25] p=0.001	-0.21 [-0.28, -0.14]	—
DAS28-hsCRP 変化量 ^{f)}	-2.27 $\pm$ 1.22 (487)	-1.98 $\pm$ 1.28 (330)	-1.01 $\pm$ 1.12 (488)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{e)} p 値 ^{e), g)}	-1.23 [-1.37, -1.09] p=0.001	-0.95 [-1.11, -0.79]	—
SDAI 寛解率（SDAI $\leq$ 3.3） ^{a)}	8.4 (41/487)	7.3 (24/330)	1.8 (9/488)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)} p 値 ^{e), g)}	6.6 [3.8, 9.3] p=0.001	5.4 (2.4, 8.5)	—

%（例数）又は平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）

a) NRI

b) Newcombe-Wilson 法（連続修正なし）、ACR20%改善率（4 mg 群とアダリムマブ群の比較）の非劣性マージン-12%

c) 地域、ベースラインの骨びらんスコア（1-2 部位かつ血清反応陽性、3 部位以上）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

d) 線形外挿法

e) 地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんスコア（1-2 部位かつ血清反応陽性、3 部位以上）及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

f) mBOCF

g) ①ACR20%改善率における 4 mg 群とプラセボ群との対比較、②mTSS 変化量・HAQ-DI 変化量における 4 mg 群とプラセボ群との対比較、③DAS28-hsCRP 変化量、SDAI 寛解率（SDAI $\leq$ 3.3）における 4mg 群とプラセボ群との対比較又は ACR20%改善率、DAS28-hsCRP 変化量における 4 mg 群とアダリムマブ群との対比較等について検定手順が設定された graphical approach により多重性を調整

表 38 投与 12 週時の ACR20%改善率（日本人部分集団、mTSS のみ投与 24 週時）

	4 mg 群	アダリムマブ群	プラセボ群
ACR20%改善率 ^{a)}	66.7 (62/93)	60.3 (38/63)	34.4 (32/93)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	32.3 [18.7, 45.9]	25.9 [10.4, 41.4]	—
アダリムマブ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	6.3 [-9.1, 21.8]	—	—
mTSS 変化量 ^{c)}	0.35±1.40 (91)	0.11±0.60 (61)	1.30±2.80 (90)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{d)}	-0.95 [-1.52, -0.38]	-1.27 [-1.91, -0.63]	—
HAQ-DI 変化量 ^{c)}	-0.57±0.50 (93)	-0.53±0.49 (63)	-0.25±0.44 (93)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{d)}	-0.30 [-0.43, -0.17]	-0.27 [-0.42, -0.13]	—
DAS28-hsCRP 変化量 ^{c)}	-2.23±1.19 (93)	-2.04±1.14 (63)	-0.86±0.94 (93)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{d)}	-1.38 [-1.69, -1.07]	-1.21 [-1.56, -0.87]	—
SDAI 寛解率 ^{a)}	12.9 (12/93)	12.7 (8/63)	1.1 (1/93)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	11.8 [4.7, 19.0]	11.6 [3.1, 20.1]	—

%（例数）又は平均値±標準偏差（例数）

a) NRI

b) Newcombe-Wilson 法（連続修正なし）

c) 線形外挿法

d) ベースライン値、ベースラインの骨びらんスコア（1-2 部位かつ血清反応陽性, 3 部位以上）及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

e) mBOCF

投与 24 週時又は 4 mg 投与への変更前までの有害事象は、4 mg 群 71.3%（347/487 例）、アダリムマブ群 67.9%（224/330 例）、プラセボ群 60.5%（295/488 例）に認められ、主な事象は、表 39 のとおりであった。投与 52 週時又は 4 mg 投与への変更前までの有害事象は、4 mg 群 78.9%（384/487 例）、アダリムマブ群 76.7%（253/330 例）に認められた。

表 39 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象
（投与 24 週時又は 4 mg 投与への変更前まで、安全性解析対象集団）

事象名	4 mg 群 (487 例)	アダリムマブ群 (330 例)	プラセボ群 (488 例)
鼻咽頭炎	37 (7.6)	34 (10.3)	35 (7.2)
尿路感染	21 (4.3)	13 (3.9)	17 (3.5)
気管支炎	19 (3.9)	8 (2.4)	15 (3.1)
貧血	18 (3.7)	4 (1.2)	15 (3.1)
上気道感染	15 (3.1)	13 (3.9)	14 (2.9)
高コレステロール血症	15 (3.1)	2 (0.6)	7 (1.4)
頭痛	14 (2.9)	13 (3.9)	12 (2.5)
咽頭炎	12 (2.5)	12 (3.6)	14 (2.9)
高血圧	9 (1.8)	11 (3.3)	13 (2.7)
背部痛	9 (1.8)	10 (3.0)	9 (1.8)
RA	5 (1.0)	4 (1.2)	15 (3.1)

例数 (%)

死亡は、4 mg 群 2 例（肺炎、循環虚脱各 1 例）、アダリムマブ群 1 例（急性呼吸不全）、プラセボ群 2 例（急性心筋梗塞、肺炎各 1 例）に認められたが、プラセボ群の肺炎を除き、治験薬との因果関係は否定された。

投与 24 週時又は 4 mg 投与への変更前までの重篤な有害事象は、4 mg 群 4.7%（23/487 例）、アダリムマブ群 1.8%（6/330 例）、プラセボ群 4.5%（22/488 例）に認められ、主な事象は、表 40 のとおりであった。投与 52 週時まで又は 4 mg への変更前までには、4 mg 群 7.8%（38/487 例）、アダリムマブ群 3.9%（13/330 例）に認められた。投与 52 週時まで（4 mg への変更前まで）に 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、4 mg 群において蜂巣炎 3 例、貧血、心筋梗塞、带状疱疹及び尿路感染各 2 例であった。

投与 24 週時又は 4 mg 投与への変更前までの中止に至った有害事象は、4 mg 群 5.1%（25/487 例）、アダリムマブ群 2.1%（7/330 例）、プラセボ群 3.5%（17/488 例）に認められた。投与 52 週時まで又は 4 mg への変更前までには、4 mg 群 7.4%（36/487 例）、アダリムマブ群 4.5%（15/330 例）に認められた。

投与 24 週時又は 4 mg 投与への変更前までの副作用は、4 mg 群 31.8% (155/487 例)、アダリムマブ群 27.9% (92/330 例)、プラセボ群 20.7% (101/488 例) に認められた。投与 52 週時まで (4 mg への変更前まで) には、4 mg 群 39.8% (194/487 例)、アダリムマブ群 33.6% (111/330 例) に認められた。

表 40 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象
(投与 24 週時又は 4 mg 投与への変更前まで、安全性解析対象集団)

事象名	4 mg 群 (487 例)	アダリムマブ群 (330 例)	プラセボ群 (488 例)
蜂巣炎	2 (0.4)	0	0
貧血	2 (0.4)	0	0
帯状疱疹	2 (0.4)	0	0
胆管結石	0	0	2 (0.4)
胃腸炎	0	0	2 (0.4)

例数 (%)

投与 24 週時又は 4 mg 投与への変更前までの日本人部分集団における有害事象は、4 mg 群 86.0% (80/93 例)、アダリムマブ群 82.5% (52/63 例)、プラセボ群 71.0% (66/93 例) に認められ、主な事象は、表 41 のとおりであった。投与 52 週時又は 4 mg 投与への変更前までの有害事象は、4 mg 群 94.6% (88/93 例)、アダリムマブ群 93.7% (59/63 例) に認められた。

死亡は認められなかった。投与 24 週時又は 4 mg 投与への変更前までの重篤な有害事象は、4 mg 群 3.2% (3/93 例、帯状疱疹、大腿骨頸部骨折及び尺骨骨折、間質性肺疾患各 1 例)、アダリムマブ群 1.6% (1/63 例、低血圧)、プラセボ群 3.2% (3/93 例、大腸ポリープ、腎盂腎炎及びピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、卵巣癌各 1 例) に認められた。投与 52 週時まで又は 4 mg への変更前までには、4 mg 群 5.4% (5/93 例、好中球減少症、帯状疱疹、大腿骨頸部骨折及び尺骨骨折、大腿骨骨折、間質性肺疾患各 1 例)、アダリムマブ群 4.8% (3/63 例、心筋梗塞、黄斑線維症及び網膜剥離、低血圧各 1 例) に認められた。

投与 24 週時又は 4 mg 投与への変更前までの中止に至った有害事象は、4 mg 群 6.5% (6/93 例、帯状疱疹 4 例、B 型肝炎 DNA 測定陽性、間質性肺疾患各 1 例)、アダリムマブ群 3.2% (2/63 例、帯状疱疹、リンパ増殖性障害各 1 例)、プラセボ群 4.3% (4/93 例、リンパ球数減少、RA、卵巣癌、皮膚壊死各 1 例) に認められた。投与 52 週時まで又は 4 mg への変更前までには、4 mg 群 9.7% (9/93 例、帯状疱疹 5 例、間質性肺疾患 2 例、好中球減少症、B 型肝炎 DNA 測定陽性各 1 例)、アダリムマブ群 7.9% (5/63 例、帯状疱疹 2 例、リンパ増殖性障害、クラミジア性肺炎、心筋梗塞各 1 例) に認められた。

投与 24 週時又は 4 mg 投与への変更前までの副作用は、4 mg 群 46.2% (43/93 例)、アダリムマブ群 42.9% (27/63 例)、プラセボ群 34.4% (32/93 例) に認められた。投与 52 週時まで (4 mg への変更前まで) には、4 mg 群 62.4% (58/93 例)、アダリムマブ群 55.6% (35/63 例) に認められた。

表 41 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象
(投与 24 週時又は 4 mg 投与への変更前まで、日本人部分集団)

事象名	4 mg 群 (93 例)	アダリムマブ群 (63 例)	プラセボ群 (93 例)
鼻咽頭炎	16 (17.2)	14 (22.2)	14 (15.1)
肝機能異常	6 (6.5)	6 (9.5)	0 (0.0)
便秘	5 (5.4)	2 (3.2)	0 (0.0)
ALT 増加	4 (4.3)	3 (4.8)	0 (0.0)
血中 CPK 増加	4 (4.3)	1 (1.6)	1 (1.1)
带状疱疹	4 (4.3)	1 (1.6)	0 (0.0)
気管支炎	4 (4.3)	0 (0.0)	4 (4.3)
咽頭炎	4 (4.3)	0 (0.0)	4 (4.3)
高脂血症	3 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.1)
リンパ球数減少	3 (3.2)	1 (1.6)	4 (4.3)
湿疹	3 (3.2)	1 (1.6)	3 (3.2)
口内炎	3 (3.2)	1 (1.6)	3 (3.2)
齲蝕	3 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)
熱傷	3 (3.2)	0 (0.0)	2 (2.2)
挫傷	3 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
胃食道逆流性疾患	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	2 (2.2)	3 (4.8)	4 (4.3)
悪心	2 (2.2)	3 (4.8)	1 (1.1)
AST 増加	2 (2.2)	2 (3.2)	0 (0.0)
発疹	1 (1.1)	2 (3.2)	2 (2.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	2 (3.2)	0 (0.0)
皮下出血	1 (1.1)	2 (3.2)	0 (0.0)
上気道感染	1 (1.1)	1 (1.6)	3 (3.2)
背部痛	0 (0.0)	3 (4.8)	0 (0.0)
RA	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (2.2)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.1)
そう痒症	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.4)
歯髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)

例数 (%)

7.2.4 cDMARDs 未治療又は投与開始直後の RA 患者を対象とした国際共同試験 (I4V-MC-JADZ 試験 [2013 年 1 月～2015 年 8 月])

cDMARDs 未治療又は MTX 投与開始直後 (投与開始 3 週まで) の RA 患者³⁵⁾ (目標症例数 550 例 [本剤 4 mg 単独群 150 例、4 mg/MTX 併用群 200 例、MTX 単独群 200 例]) を対象に、4 mg 単独投与の MTX 単独投与に対する非劣性を検証するため、実薬を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、米国、韓国等の 17 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 4 mg³⁶⁾を 1 日 1 回及びプラセボを週 1 回、4 mg²⁷⁾を 1 日 1 回及び MTX³⁷⁾を週 1 回、又は MTX²⁸⁾を週 1 回及びプラセボを 1 日 1 回、52 週間経口投与することと設定された。投与 24 週時以降にノンレスポonder³⁸⁾と判定された患者は、盲検下で本剤 4 mg/MTX 併用投与に変更することとされた (図 8)。4 mg/MTX 併用投与への変更は 1 回のみとし、変更後 4 週間以降に、徴候及び症状が改善しなかった患者は、本試験を中止することとされた。投与 52 週時の来院後、長期投与試験 (I4V-MC-JADY 試験) に移行可能と設定された。

³⁵⁾ 主な選択基準: ①リウマトイド因子及び/又は抗環状シトルリン化ペプチド (抗-CCP) 抗体陽性、②腫脹及び圧痛関節数がいずれも 6 以上、③CRP (又は hsCRP) が基準値上限の 1.2 倍以上、④MTX 未治療又は投与開始直後 (投与開始 3 週まで)、かつ他の cDMARDs 又は生物製剤の使用歴なし、を満たす疾患活動性を有する RA 患者。

³⁶⁾ eGFR が 40 mL/min/1.73 mm² 以上 60 mL/min/1.73 mm² 未満の患者には、2 mg を 1 日 1 回経口投与することと設定された。

³⁷⁾ MTX の投与は 10 mg/週で開始し、4 週ごとに 5 mg 増量して最高 20 mg/週と設定された。なお、低用量 MTX を投与すべきことが臨床的に示唆された場合は、7.5 mg/週で開始し、4 週ごとに 2.5 mg 増量して最高 12.5 mg/週と設定され、日本において登録された患者には、低用量の MTX を投与することと設定された。

³⁸⁾ 圧痛関節数及び腫脹関節数がベースラインと比較して 20%以上改善しなかった患者。

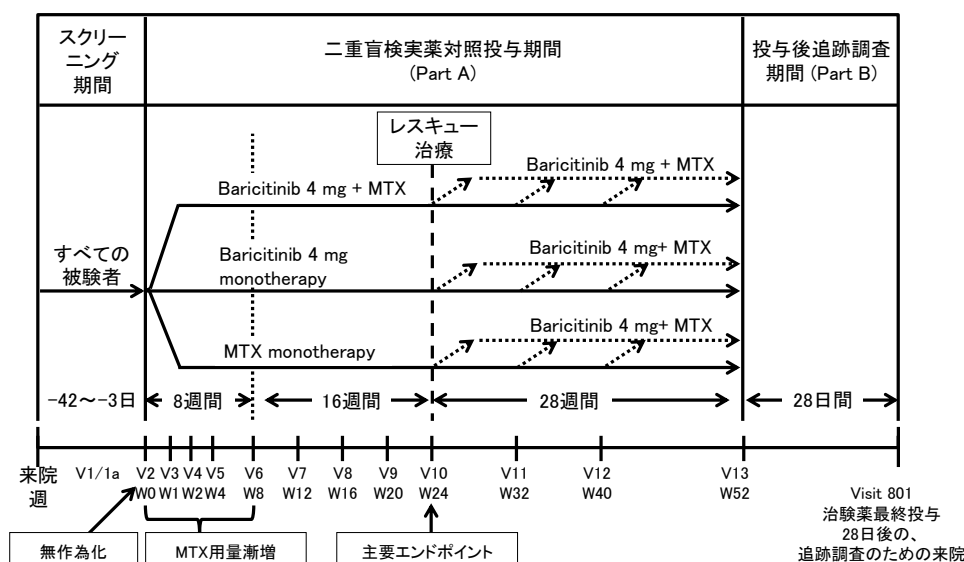


図 8 JADZ 試験の試験デザイン

無作為化された 588 例のうち、治験薬が投与された 584 例（4 mg 単独群 159 例、4 mg/MTX 併用群 215 例、MTX 単独群 210 例）が、安全性解析対象集団及び mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。投与 24 週までの中止例は、4 mg 単独群 8.8%（14/159 例）、4 mg/MTX 併用群 10.7%（23/215 例）、MTX 単独群 13.3%（28/210 例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（4 mg 単独群 3.8%〔6/159 例〕、4 mg/MTX 併用群 6.5%〔14/215 例〕、MTX 単独群 1.0%〔2/210 例〕）、患者の判断（4 mg 単独群 2.5%〔4/159 例〕、4 mg/MTX 併用群 2.8%〔6/215 例〕、MTX 単独群 4.8%〔10/210 例〕）等であった。効果不十分のため投与 24 週時以降に 4 mg/MTX 併用投与に変更した患者は、4 mg 単独群 4.4%（7/159 例）、4 mg/MTX 併用群 2.8%（6/215 例）、MTX 単独群 12.4%（26/210 例）であった。

mITT 集団のうち、日本人部分集団は 104 例（4 mg 単独群 29 例、4 mg/MTX 併用群 39 例、MTX 単独群 36 例）であった。投与 24 週までの中止例は、4 mg 単独群 13.8%（4/29 例）、4 mg/MTX 併用群 15.4%（6/39 例）、MTX 単独群 11.1%（4/36 例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（4 mg 単独群 4 例、4 mg/MTX 併用群 6 例、MTX 単独群 1 例）であった。効果不十分のため投与 24 週時以降に 4 mg/MTX 併用投与に変更した患者は、4 mg 単独群 13.8%（4/29 例）、4 mg/MTX 併用群 2.6%（1/39 例）、MTX 単独群 11.1%（4/36 例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 24 週時の ACR20%改善率は、表 42 のとおりであり（各評価項目の定義は「10. その他」の項参照）、4 mg 単独群と MTX 単独群の群間差の 95%信頼区間の下限（5.5%）が非劣性マージンの -12%³⁹⁾を上回ったことから、MTX 単独群に対する本剤 4 mg 単独群の非劣性が検証された。また、副次評価項目である投与 24 週時の HAQ-DI、DAS28-hsCRP 及び mTSS のベースラインからの変化量、投与 24 週時の SDAI 寛解率（SDAI ≤ 3.3）は、表 42 のとおりであった。

日本人部分集団における成績は、表 43 のとおりであった。

³⁹⁾ RA 患者を対象に、生物製剤単独投与と MTX 単独投与を比較した臨床試験で用いられた非劣性マージンが 10%（Arthritis Rheum. 2009; 60: 2272-83）又は 12%（Ann Rheum Dis. 2010; 69: 88-96）であったことを踏まえて設定した。

表 42 投与 24 週時の ACR20%改善率等 (mITT 集団)

	4 mg 単独群	4 mg/MTX 併用群	MTX 単独群
ACR20%改善率 ^{a)}	76.7 (122/159)	78.1 (168/215)	61.9 (130/210)
MTX 単独群との差 [95%信頼区間] ^{b)} p 値 ^{c), g)}	14.8 [5.5, 24.1]	16.2 [7.7, 24.8] p=0.001	—
HAQ-DI 変化量 ^{d)}	-1.01±0.74 (159)	-0.92±0.74 (215)	-0.73±0.71 (210)
MTX 単独群との差 [95%信頼区間] ^{e)} p 値 ^{e), g)}	-0.29 [-0.41, -0.16] p=0.001	-0.23 [-0.35, -0.12] p=0.001	—
DAS28-hsCRP 変化量 ^{d)}	-2.74±1.39 (159)	-2.82±1.58 (215)	-2.01±1.51 (210)
MTX 単独群との差 [95%信頼区間] ^{e)} p 値 ^{e), g)}	-0.69 [-0.98, -0.40] p=0.001	-0.78 [-1.05, -0.51] p=0.001	—
mTSS 変化量 ^{d)}	0.43±1.18 (152)	0.32±1.14 (198)	0.64±1.81 (191)
MTX 単独群との差 [95%信頼区間] ^{e)} p 値 ^{e), g)}	-0.22 [-0.52, 0.08] p=0.158	-0.32 [-0.60, -0.04] p=0.026	—
SDAI 寛解率 ^{a)}	22.0 (35/159)	22.8 (49/215)	10.5 (22/210)
MTX 単独群との差 [95%信頼区間] ^{b)} p 値 ^{c), g)}	11.5 [3.9, 19.2] p=0.003	12.3 [5.3, 19.3] p=0.001	—

% (例数) 又は平均値±標準偏差 (例数)

a) NRI

b) Newcombe-Wilson 法 (連続修正なし)

c) 地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

d) mBOCF

e) ベースライン値、地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

f) 線形外挿法

g) 4 mg 単独群と MTX 単独群との対比較: ①ACR20%改善率、②DAS28-hsCRP 変化量、③HAQ-DI 変化量、④mTSS 変化量、⑤SDAI 寛解率 (SDAI≤3.3)、4mg+MTX 併用群と MTX 単独群との対比較: ①ACR20%改善率、②DAS28-hsCRP 変化量、③HAQ-DI 変化量、④mTSS 変化量、⑤SDAI 寛解率 (SDAI≤3.3) について検定手順が設定された graphical approach により多重性を調整

表 43 投与 24 週時の ACR20%改善率等 (日本人部分集団)

	4 mg 単独群	4 mg/MTX 併用群	MTX 単独群
ACR20%改善率 ^{a)}	72.4 (21/29)	71.8 (28/39)	69.4 (25/36)
MTX 単独群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	3.0 [-19.2, 25.1]	2.4 [-18.3, 23.0]	—
HAQ-DI ^{c)}	-0.97±0.69 (29)	-0.73±0.70 (39)	-0.70±0.68 (36)
MTX 単独群との差 [95%信頼区間] ^{d)}	-0.14 [-0.44, 0.16]	-0.12 [-0.39, 0.16]	—
DAS28-hsCRP 変化量 ^{c)}	-2.50±1.48 (29)	-2.60±1.67 (39)	-2.07±1.43 (36)
MTX 単独群との差 [95%信頼区間] ^{d)}	-0.31 [-1.08, 0.46]	-0.48 [-1.18, 0.22]	—
mTSS 変化量 ^{c)}	0.91±1.78 (27)	0.24±0.96 (37)	0.85±1.38 (34)
MTX 単独群との差 [95%信頼区間] ^{d)}	0.02 [-0.70, 0.74]	-0.62 [-1.27, 0.03]	—
SDAI 寛解率 ^{a)}	27.6 (8/29)	28.2 (11/39)	16.7 (6/36)
MTX 単独群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	10.9 [-9.4, 31.2]	11.5 [-7.1, 30.2]	—

% (例数) 又は平均値±標準偏差 (例数)

a) NRI

b) Newcombe-Wilson 法 (連続修正なし)

c) mBOCF

d) ベースライン値、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

e) 線形外挿法

投与 52 週時又は 4 mg/MTX 併用投与への変更前までの有害事象は、4 mg 単独群 71.1% (113/159 例)、4 mg/MTX 併用群 77.7% (167/215 例)、MTX 単独群 71.9% (151/210 例) に認められ、主な事象は、表 44 のとおりであった。

死亡は、MTX 単独群 3 例 (溺死、肺塞栓症、肺線維症各 1 例) に認められ、溺死及び肺線維症の 2 例は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、4 mg 単独群 7.5% (12/159 例)、4 mg/MTX 併用群 7.9% (17/215 例)、MTX 単独群 9.5% (20/210 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認めた重篤な有害事象は、帯状疱疹 (4 mg 単独群 0.6% [1/159 例]、MTX 単独群 1.0% [2/210 例])、転倒 (MTX 単独群 1.0% [2/210 例]) 及び脊椎圧迫骨折 (MTX 単独群 1.0% [2/210 例]) であった。中止に至った有害事象は、4 mg 単独群 6.9% (11/159 例)、4 mg/MTX 併用群 10.7% (23/215 例)、MTX 単独群 5.2% (11/210 例) に認められた。

副作用は、4 mg 単独群 31.4% (50/159 例)、4 mg/MTX 併用群 45.6% (98/215 例)、MTX 単独群 34.8% (73/210 例) に認められた。

表 44 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象
(投与 52 週時又は 4 mg/MTX 併用投与への変更前まで、安全性解析対象集団)

事象名	4 mg 単独群 (159 例)	4 mg/MTX 併用群 (215 例)	MTX 単独群 (210 例)
鼻咽頭炎	16 (10.1)	21 (9.8)	17 (8.1)
上気道感染	12 (7.5)	16 (7.4)	15 (7.1)
胃腸炎	10 (6.3)	6 (2.8)	4 (1.9)
悪心	7 (4.4)	20 (9.3)	13 (6.2)
インフルエンザ	7 (4.4)	11 (5.1)	4 (1.9)
尿路感染	6 (3.8)	14 (6.5)	8 (3.8)
うつ病	6 (3.8)	2 (0.9)	4 (1.9)
気管支炎	5 (3.1)	9 (4.2)	4 (1.9)
咳嗽	5 (3.1)	6 (2.8)	13 (6.2)
頭痛	5 (3.1)	6 (2.8)	3 (1.4)
嘔吐	5 (3.1)	5 (2.3)	6 (2.9)
血中 CPK 増加	4 (2.5)	10 (4.7)	2 (1.0)
疲労	4 (2.5)	8 (3.7)	5 (2.4)
背部痛	3 (1.9)	9 (4.2)	5 (2.4)
消化不良	3 (1.9)	8 (3.7)	1 (0.5)
下痢	3 (1.9)	5 (2.3)	12 (5.7)
RA	3 (1.9)	1 (0.5)	7 (3.3)
高血圧	2 (1.3)	13 (6.0)	7 (3.3)
脂質異常症	2 (1.3)	8 (3.7)	2 (1.0)
咽頭炎	2 (1.3)	7 (3.3)	4 (1.9)
便秘	2 (1.3)	7 (3.3)	3 (1.4)
筋痙攣	2 (1.3)	7 (3.3)	1 (0.5)
ALT 増加	1 (0.6)	13 (6.0)	5 (2.4)
肝機能異常	1 (0.6)	8 (3.7)	5 (2.4)
副鼻腔炎	1 (0.6)	7 (3.3)	5 (2.4)
鼻炎	1 (0.6)	2 (0.9)	7 (3.3)
AST 増加	0 (0)	7 (3.3)	3 (1.4)
外陰部腫カンジダ症 ^{a)}	0 (0)	6 (3.8)	1 (0.7)

例数 (%)

a) 女性のみに発現する事象のため、分母の解析対象例数が調整された (4 mg 単独群 121 例、4 mg/MTX 併用群 156 例、MTX 単独群 148 例)

投与 52 週時又は 4 mg/MTX 併用投与への変更前までの日本人部分集団における有害事象は、4 mg 単独群 96.6% (28/29 例)、4 mg/MTX 併用群 92.3% (36/39 例)、MTX 単独群 83.3% (30/36 例) に認められ、主な事象は、表 45 のとおりであった。

死亡は、MTX 単独群 1 例 (溺死) に認められ、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、4 mg 単独群 10.3% (3/29 例、十二指腸潰瘍、带状疱疹、子宮頸部癌各 1 例)、4 mg/MTX 併用群 10.3% (4/39 例、カンピロバクター胃腸炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎／自然気胸、過量投与各 1 例)、MTX 単独群 13.9% (5/36 例、带状疱疹 2 例、出血性胃潰瘍、溺死、脳出血各 1 例) に認められ、このうち 4 mg 単独群の十二指腸潰瘍及び MTX 単独群の出血性胃潰瘍及び脳出血の各 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、4 mg 単独群 17.2% (5/29 例)、4 mg/MTX 併用群 20.5% (8/39 例)、MTX 単独群 11.1% (4/36 例) に認められた。

副作用は、4 mg 単独群 58.6% (17/29 例)、4 mg/MTX 併用群 74.4% (29/39 例)、MTX 単独群 50.0% (18/36 例) に認められた。

表 45 いずれかの群で 3 例以上の発現が認められた有害事象
(投与 52 週又は 4 mg/MTX 併用投与への変更前まで、日本人部分集団)

事象名	4 mg 単独群 (29 例)	4 mg/MTX 併用群 (39 例)	MTX 単独群 (36 例)
鼻咽頭炎	8 (27.6)	10 (25.6)	9 (25.0)
胃腸炎	4 (13.8)	1 (2.6)	1 (2.8)
帯状疱疹	3 (10.3)	3 (7.7)	2 (5.6)
肝機能異常	1 (3.4)	8 (20.5)	5 (13.9)
鉄欠乏性貧血	1 (3.4)	4 (10.3)	1 (2.8)
血中 CPK 増加	1 (3.4)	3 (7.7)	2 (5.6)
便秘	0 (0)	3 (7.7)	2 (5.6)
リンパ球数減少	0 (0)	3 (7.7)	1 (2.8)
脂質異常症	0 (0)	3 (7.7)	1 (2.8)
外陰部膣カンジダ症 ^{a)}	0 (0)	3 (13.0)	0 (0)

例数 (%)

a) 女性のみに発現する事象のため、分母の解析対象例数が調整された (4 mg 単独群 23 例、4 mg/MTX 併用群 23 例、MTX 単独群 27 例)

7.2.5 RA 患者を対象とした長期投与試験 (I4V-MC-JADY 試験 [2013 年 6 月～2016 年 9 月 1 日データ カットオフ])

海外第Ⅱ相試験 (JADA 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験及び JADW 試験) を完了した RA 患者 (目標症例数約 2,400～3,500 例) を対象に、本剤の長期投与における安全性を検討する非盲検非対照試験が、日本、米国等の 37 カ国で実施された。

用法・用量は、表 46 のとおり、先行して参加した試験の投与群により、本剤 2 mg 又は 4 mg を 1 日 1 回経口投与することと設定され、投与期間は最長 48 カ月と設定された。基準⁴⁰⁾に合致した患者は、4 mg 投与に変更することとされた。

表 46 先行試験における投与群別の JADY 試験における治験薬の投与内容

先行試験	先行試験における投与群	JADY 試験開始時の治療内容
JADZ 試験	4 mg 単独群	4 mg QD (単独投与)
	4 mg/MTX 併用群	
	MTX 単剤群	
JADV 試験	4 mg 群	4 mg QD
	アダリムマブ群	
JADX 試験	2 mg 群	2 mg QD
	4 mg 群	4 mg QD
	プラセボ群	
JADW 試験	2 mg 群	2 mg QD
	4 mg 群	4 mg QD
	プラセボ群	
JADA 試験	4 mg 群	4 mg QD (非盲検下)
JAGS 試験	4 mg 群	4 mg QD

- a) JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験及び JADW 試験でレスキュー治療として 4 mg 投与に変更した患者には、非盲検下で本剤 4 mg QD が投与された。
b) eGFR が 40 mL/min/1.73 mm² 以上 60 mL/min/1.73 mm² 未満の患者には、本剤 2 mg QD が投与された。

総投与症例 2,656 例 (JADA 試験 : 83 例、JADW 試験 : 448 例、JADX 試験 : 583 例、JADV 試験 : 1,091 例、JADZ 試験 : 451 例) 全例が、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は 16.9% (449/2,656 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (6.5% [172/2,656 例]) であった。

先行試験で 4 mg 投与への変更がなく、データカットオフ時点 (2016 年 9 月 1 日) までに本試験参加後 48 週間経過している患者の、先行試験で割り付けられた初回投与群別の有効性の評価項目である ACR20%改善率 (各評価項目の定義は「10. その他」の項参照) は、表 47 のとおりであった。

⁴⁰⁾ JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験の患者 : JADY 試験に参加 3 カ月以降で、CDAI スコア>10 となった時点。JADZ 試験の患者 : JADY 試験に参加後、治験担当医師の判断による。

表 47 ベースライン及び投与 48 週時における ACR20%改善率 (NRI)

		JADZ 試験			JADV 試験		
		4 mg→4 mg	4 mg/MTX 併用 →4 mg	MTX→ 4 mg	4 mg→ 4 mg	アダリムマブ→ 4 mg	プラセボ→ 4 mg ^{b)}
ACR20% 改善率	ベース ライン ^{a)}	90.3 (112/124) [83.8, 94.4]	93.3 (152/163) [88.3, 96.2]	83.8 (114/136) [76.7, 89.1]	89.5 (340/380) [86.0, 92.2]	85.3 (203/238) [80.2, 89.2]	86.5 (243/281) [82.0, 90.0]
	投与 48 週時	84.7 (105/124) [77.3, 90.0]	86.5 (141/163) [80.4, 90.9]	88.2 (120/136) [81.7, 92.6]	87.1 (330/379) [83.3, 90.1]	86.1 (205/238) [81.2, 90.0]	82.6 (232/281) [77.7, 86.6]
		JADX 試験			JADW 試験		
		2 mg→2 mg	4 mg→4 mg	プラセボ→ 4 mg	2 mg→2 mg	4 mg→4 mg	JADA 試験 4 mg→ 4 mg
ACR20% 改善率	ベース ライン ^{a)}	75.0 (135/180) [68.2, 80.8]	80.6 (145/180) [74.2, 85.7]	66.2 (92/139) [58.0, 73.5]	66.7 (78/117) [57.7, 74.6]	66.9 (83/124) [58.3, 74.6]	56.3 (49/87) [45.9, 66.3]
	投与 48 週時	73.9 (133/180) [67.0, 79.8]	70.6 (127/180) [63.5, 76.7]	77.0 (107/139) [69.3, 83.2]	62.4 (73/117) [53.4, 70.6]	58.1 (72/124) [49.3, 66.4]	67.8 (59/87) [57.4, 76.7]

% (例数)

a) JADY 試験の開始時

b) JADV 試験では、プラセボ群の患者は投与 24 週時に 4 mg 投与に変更された。

全本剤投与例 (4 mg 投与に変更後を含む) の有害事象は、77.6% (2,062/2,656 例) に認められ、主な事象は、表 48 のとおりであった。

表 48 3%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団、2,656 例)

事象名	本剤群
気管支炎	227 (8.5)
尿路感染	213 (8.0)
鼻咽頭炎	212 (8.0)
上気道感染	182 (6.9)
帯状疱疹	135 (5.1)
背部痛	128 (4.8)
RA	124 (4.7)
高血圧	114 (4.3)
血中 CPK 増加	109 (4.1)
インフルエンザ	104 (3.9)
関節痛	103 (3.9)
副鼻腔炎	96 (3.5)
咽頭炎	95 (3.6)
咳嗽	82 (3.1)
高コレステロール血症	80 (3.0)
変形性関節症	80 (3.0)

例数 (%)

死亡は、18 例 (心肺停止 3 例、心停止、凝血異常、肺塞栓症、急性心筋梗塞、心不全、播種性結核、膵腺癌、呼吸不全、肺炎、肺扁平上皮癌、死亡、腹部感染、急性呼吸不全、遠隔転移を伴う肺扁平上皮癌、肺の悪性新生物各 1 例) に認められ、このうち播種性結核、膵腺癌、肺扁平上皮癌、腹部感染、遠隔転移を伴う肺扁平上皮癌、肺の悪性新生物の 6 例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、14.8% (394/2,656 例) に認められ、主な事象は、表 49 のとおりであった。中止に至った有害事象は、5.6% (150/2,656 例) に認められた。

副作用は、33.7% (894/2,656 例) に認められた。

表 49 5 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、2,656 例）

事象名	本剤群
変形性関節症	28 (1.1)
肺炎	23 (0.9)
帯状疱疹	12 (0.5)
肺塞栓症	12 (0.5)
尿路感染	11 (0.4)
心房細動	10 (0.4)
RA	10 (0.4)
転倒	9 (0.3)
深部静脈血栓症	8 (0.3)
胆石症	7 (0.3)
蜂巣炎	6 (0.2)
血腫	6 (0.2)
失神	6 (0.2)
急性心筋梗塞	5 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	5 (0.2)

例数 (%)

全本剤投与例（4 mg 投与に変更後を含む）の日本人部分集団における有害事象は、88.7%（291/328 例）に認められ、主な事象は、表 50 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。重篤な有害事象は、12.8%（42/328 例）に認められ、2 例以上認められた事象は、帯状疱疹 2.4%（8/328 例）並びに感染性腸炎及び肺炎各 0.6%（2/328 例）であった。中止に至った有害事象は、6.1%（20/328 例）に認められた。

副作用は、58.2%（191/328 例）に認められた。

表 50 3%以上に認められた有害事象（日本人部分集団、328 例）

事象名	本剤群
鼻咽頭炎	79 (24.1)
帯状疱疹	29 (8.8)
血中 CPK 増加	20 (6.1)
挫傷	20 (6.1)
上気道の炎症	19 (5.8)
インフルエンザ	18 (5.5)
高血圧	16 (4.9)
便秘	15 (4.6)
齲齒	15 (4.6)
肝機能異常	15 (4.6)
咽頭炎	15 (4.6)
気管支炎	14 (4.3)
脂質異常症	12 (3.7)
脂肪肝	12 (3.7)
歯周炎	12 (3.7)
発疹	12 (3.7)
抜歯	12 (3.7)
貧血	11 (3.4)
胃腸炎	11 (3.4)
高脂血症	11 (3.4)
慢性胃炎	10 (3.0)
上部消化管内視鏡検査	10 (3.0)
頭痛	10 (3.0)
リンパ球減少症	10 (3.0)
リンパ球数減少	10 (3.0)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 開発計画について

申請者は本剤の開発計画について、以下のように説明している。

一般社団法人日本リウマチ学会、ACR 及び EULAR の診療ガイドラインでは、RA と診断された場合には、臨床症状の寛解や低疾患活動性を達成するために、速やかに抗リウマチ薬による治療を開始することが推奨され、未治療患者には、通常、MTX の単独投与、MTX と他の cDMARDs との併用投与又は cDMARDs の単独投与が実施されている。さらに、MTX や他の cDMARDs に効果不十分な患者には、MTX と共に TNF 阻害薬等の生物製剤による治療を開始し、効果不十分な患者は他の生物製剤に切り替えることが推奨されている（日本リウマチ学会診療ガイドライン 2014、Ann Rheum Dis 2014 ; 73: 492-509、Ann Rheum Dis 2017; 0: 1-18）。以上の治療体系を踏まえ、第Ⅲ相試験では MTX（JADV 試験）、cDMARDs（JADX 試験）又は TNF 阻害薬（JADW 試験）で効果不十分な RA 患者をそれぞれ対象として、本剤と MTX 又は cDMARDs との併用時の有効性及び安全性について検討した。さらに、MTX 不耐容等の患者の選択肢の一つとすることを想定し、MTX や他の cDMARDs による治療歴のない RA 患者に対する有効性及び安全性を確認するため、早期 RA 患者を対象とした JADZ 試験を実施し、本剤単剤投与の有効性及び安全性を検討した。

第Ⅱ相試験（JADC 試験及び JADA 試験）において、4 mg を超える用量では有効性の用量反応関係が比較的平坦であり、4 mg を超える用量群では有害事象の発現率がより高く、ヘモグロビン値の減少が認められた。また、1 日 2 回投与のベネフィットは 1 日 1 回投与を上回らなかった。日本人 RA 患者対象の JADN 試験では、投与 12 週時の ACR20/50/70%改善率は本剤 2 mg 以上の投与群でほぼ同様の成績であったが（7.1.1 の項参照）、表 51 のとおり、1 mg 群及び 2 mg 群と比較して 4 mg 群で早期から症状改善を示し、また、DAS28-hsCRP のベースラインからの変化量の経時推移も 4 mg 群でより早期に改善を示した。以上の結果を踏まえ、日本人 RA 患者を含め、本剤の第Ⅲ相試験の用法・用量として 1 回 4 mg、1 日 1 回経口投与が適切であると判断した。さらに、4 mg が至適用量であることを確認するため、4 つの第Ⅲ相試験のうち 2 試験（JADX 試験及び JADW 試験）では、低用量の 1 回 2 mg、1 日 1 回経口投与も設定した。

本邦と海外では治療アルゴリズムを含め、RA の治療体系に大きな違いはないと考えられたこと、健康被験者及び RA 患者では、日本人と外国人で本剤の薬物動態に有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある明らかな違いは認められていないこと（6.R.1 の項参照）、また、国内 JADN 試験と海外 JADA 試験での用量反応関係は類似しており、得られた結果についても大きな違いは認められなかったことから、本邦を含めた国際共同第Ⅲ相試験を実施して、臨床データパッケージを構築し、国内 RA 患者の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

表 51 JADN 試験における ACR20%改善率及び DAS28-hsCRP のベースラインからの変化量の維持推移（FAS）

		1 mg 群	2 mg 群	4 mg 群	8 mg 群	プラセボ群
ACR20%改善率 ^{a)}	投与 2 週時	20.8 (5/24)	37.5 (9/24)	50.0 (12/24)	50.0 (12/24)	18.4 (9/49)
	投与 4 週時	41.7 (10/24)	45.8 (11/24)	62.5 (15/24)	66.7 (16/24)	30.6 (15/49)
	投与 8 週時	54.2 (13/24)	66.7 (16/24)	79.2 (19/24)	91.7 (22/24)	28.6 (14/49)
	投与 12 週時	66.7 (16/24)	83.3 (20/24)	66.7 (16/24)	87.5 (21/24)	30.6 (15/49)
DAS28-hsCRP のベースラインからの変化量 ^{b)}	投与 2 週時	-0.61±0.62 (24)	-0.98±0.80 (24)	-1.20±0.65 (24)	-1.29±0.79 (24)	-0.41±0.67 (49)
	投与 4 週時	-1.11±0.96 (23)	-1.32±0.97 (24)	-1.66±0.92 (24)	-1.54±0.99 (24)	-0.44±1.03 (49)
	投与 8 週時	-1.33±1.06 (23)	-1.58±1.23 (24)	-1.93±0.96 (24)	-1.94±0.90 (24)	-0.47±1.19 (48)
	投与 12 週時	-1.52±0.99 (23)	-2.02±1.07 (24)	-2.14±1.09 (23)	-1.96±0.95 (24)	-0.61±1.22 (48)

%（例数）又は平均値±標準偏差（例数）

a) NRI

b) OC

機構は、以上の説明を了承し、日本人が参加した国際共同第Ⅲ相試験の成績を中心に、提出された臨床データパッケージより本剤の RA 患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

7.R.1.2 RA の臨床症状に対する有効性について

申請者は、RA の臨床症状に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

本邦を含む国際共同第Ⅲ相試験として、cDMARDs 及び生物製剤未治療又は MTX 投与開始直後の患者を対象とした JADZ 試験、MTX で効果不十分な患者を対象とした JADV 試験、cDMARDs で効果不十分な患者を対象とした JADX 試験、及び TNF 阻害薬で効果不十分な患者を対象とした JADW 試験の 4 試験を実施した。これら試験における主要評価項目の結果は、表 52 のとおりであり、4 mg 群のプラセボに対する有効性が検証され、多くの副次評価項目についても、4 mg 群又は 2 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた（7.2 の項参照）。

また、JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験及び JADW 試験の主要評価項目である ACR20%改善率について、全体集団及び日本人集団の結果は、表 52 のとおりであり、いずれの試験においても両集団の結果は類似していた。以上より、国際共同第Ⅲ相試験の成績に基づき、日本人 RA 患者における有効性を評価することは可能と考える。

表 52 国際共同第Ⅲ試験の全体集団及び日本人集団における ACR20%改善率（mITT 集団）^{a)}

	全体集団	日本人集団
JADZ 試験		
4 mg 単独群	76.7 (122/159)	72.4 (21/29)
4 mg/MTX 併用群	78.1 (168/215)	71.8 (28/39)
MTX 単独群	61.9 (130/210)	69.4 (25/36)
JADV 試験		
4 mg 群	69.6 (339/487)	66.7 (62/93)
アダリムマブ群	61.2 (202/330)	60.3 (38/63)
プラセボ群	40.2 (196/488)	34.4 (32/93)
JADX 試験		
2 mg 群	65.9 (151/229)	83.3 (5/6)
4 mg 群	61.7 (140/227)	100.0 (7/7)
プラセボ群	39.5 (90/228)	50.0 (4/8)
JADW 試験		
2 mg 群	48.9 (85/174)	50.0 (3/6)
4 mg 群	55.4 (98/177)	75.0 (6/8)
プラセボ群	27.3 (48/176)	50.0 (3/6)

%（例数）

a) NRI

機構は、以下のように考える。

本剤 4 mg について、JADV 試験、JADX 試験及び JADW 試験より投与 12 週時の ACR20%改善率のプラセボに対する本剤 4 mg の優越性が検証されたこと、及び JADZ 試験より投与 24 週時の ACR20%改善率において MTX 単独投与に対する本剤 4 mg 単独投与の非劣性が検証されたこと、並びにいずれの試験においても本剤 4 mg の他の有効性評価項目の結果は、対照群と比較して改善傾向が認められたことから、本剤 4 mg の RA 患者の臨床症状に対する有効性は示されていると判断した。

また、本剤 2 mg について、JADX 試験及び JADW 試験は、プラセボに対する本剤 2 mg の優越性を検証する計画ではなく、4 mg 群と比較して 2 mg 群の臨床症状に対する有効性は低い傾向が認められている。しかし、両試験において投与 12 週時の ACR20%改善率でプラセボ群を上回る傾向が認められ、他の有効性評価項目でもプラセボ群と比較して本剤 2 mg において改善傾向が認められていることから、本剤 2 mg についても RA の臨床症状に対する一定の有効性は期待できると判断した。

以上の臨床試験成績に加えて、いずれの臨床試験においても、日本人部分集団における有効性評価項目の結果は全体集団と類似した成績が得られたことから、日本人 RA 患者における臨床症状に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

7.R.1.3 関節の構造的損傷の抑制効果について

申請者は、本剤の RA による関節破壊の進展抑制効果について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験において、JADZ 試験及び JADV 試験では、本剤 4 mg の投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量を主な副次評価項目として評価し、JADX 試験では探索的に評価した。各試験の投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量は、表 53 のとおりであり、JADV 試験における 4 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、JADZ 試験では本剤 4 mg/MTX 併用群と MTX 単独群との対比較で統計学的に有意な差が認められ、本剤 4 mg 単独群と MTX 単独群との対比較では統計学的に有意な差は認められなかったものの mTSS 変化量の抑制傾向が認められた。探索的な評価であるものの、JADX 試験ではプラセボと比較して 2 mg 群及び 4 mg 群において、mTSS 変化量の抑制傾向が認められた。mTSS の進行が認められなかった患者の割合は、表 53 のとおりであり、同様の傾向が認められた。各試験の mTSS のベースラインからの変化量の累積分布は、図 9 のとおりであった。

また、日本人部分集団の成績は、JADZ 試験、JADV 試験、及び JADX 試験それぞれで、表 53 のとおりであった。

以上の結果から、本剤単独投与又は MTX との併用投与による関節の構造的損傷の進展抑制効果が示されていると考える。

表 53 投与 24 週時における mTSS のベースラインからの変化量及び構造的損傷の進行がなかった患者数

	JADZ 試験			JADV 試験			JADX 試験		
	4 mg 単独群	4 mg /MTX 併用群	MTX 単独群	4 mg 群	アダリムマブ群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
全体集団 (mITT 集団)	152 例	198 例	191 例	470 例	312 例	452 例	208 例	198 例	190 例
mTSS のベースラインからの変化量 ^{a)}	0.43±1.18	0.32±1.14	0.64±1.81	0.35±1.59	0.29±1.47	0.84±2.32	0.43±1.19	0.27±0.97	0.80±2.86
プラセボ群又は MTX 単独群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	-0.22 [-0.52, 0.08]	-0.32 [-0.60, -0.04]	—	-0.49 [-0.73, -0.25]	—	—	-0.38 [-0.74, -0.01]	-0.55 [-0.92, -0.19]	—
≤0	115 (75.7)	160 (80.8)	130 (68.1)	382 (81.3)	258 (82.7)	318 (70.4)	149 (71.6)	159 (80.3)	141 (74.2)
≤SDC	134 (88.2)	177 (89.4)	165 (86.4)	430 (91.5)	291 (93.3)	367 (81.2)	180 (86.5)	184 (92.9)	158 (83.2)
日本人部分集団	27 例	37 例	34 例	91 例	61 例	90 例	5 例	7 例	8 例
mTSS のベースラインからの変化量 ^{a)}	0.91±1.78	0.24±0.96	0.85±1.38	0.35±1.40	0.11±0.60	1.30±2.80	0.00±0.35	0.79±1.65	0.11±0.66
プラセボ群又は MTX 単独群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	0.02 [-0.70, 0.74]	-0.62 [-1.27, 0.03]	—	-0.95 [-1.52, -0.38]	-1.27 [-1.91, -0.63]	—	0.06 [-1.69, 1.80]	0.75 [-0.53, 2.03]	—
≤0	17 (63.0)	30 (81.1)	18 (52.9)	75 (82.4)	54 (88.5)	54 (60.0)	4 (80.0)	4 (57.1)	6 (75.0)
≤SDC	21 (77.8)	34 (91.9)	26 (76.5)	84 (92.3)	58 (95.1)	66 (73.3)	5 (100)	6 (85.7)	7 (87.5)

平均値±標準偏差、又は、例数 (%)

a) 直線外挿法にて欠損値を補完。各群の症例数は解析に含まれた症例数。

b) JADZ 試験：ベースライン値、地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

JADV 試験：地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんスコア（1-2 部位かつ血清反応陽性、3 部位以上）及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

JADX 試験：ベースライン値、地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

c) JADZ 試験：ベースライン値、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

JADV 試験：ベースライン値、ベースラインの骨びらんスコア（1-2 部位かつ血清反応陽性、3 部位以上）及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

JADX 試験：ベースライン値、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

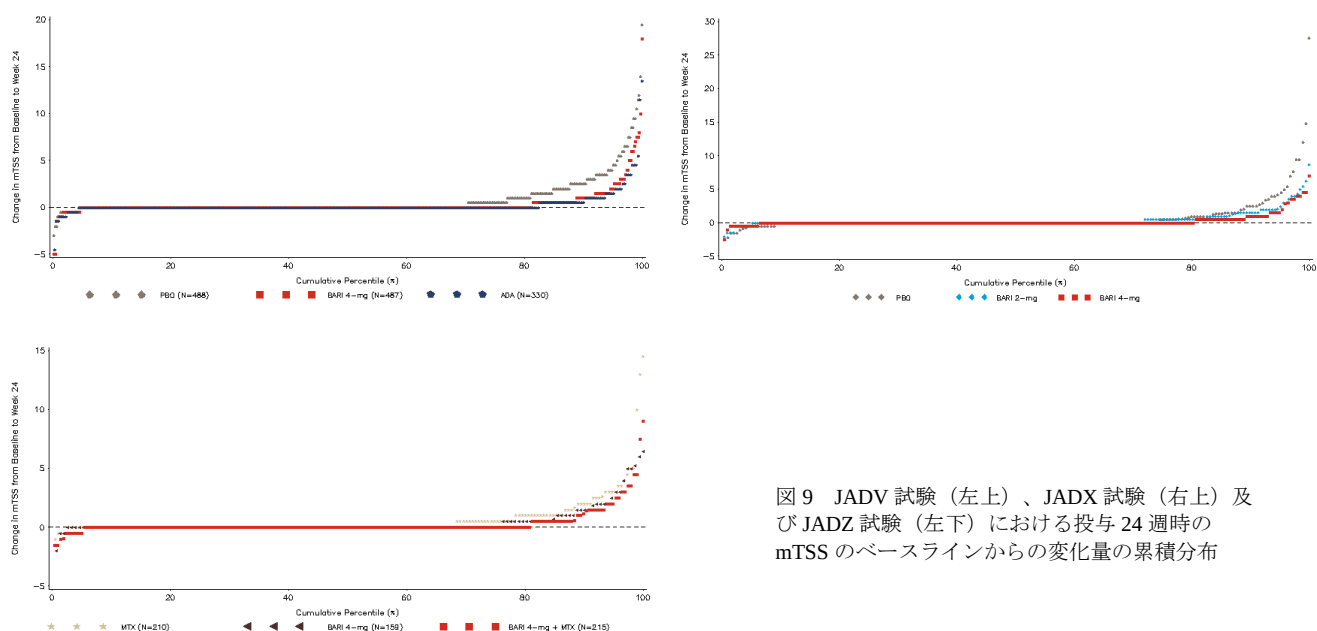


図9 JADV試験（左上）、JADX試験（右上）及びJADZ試験（左下）における投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量の累積分布

機構は、以下のように考える。

mTSSのベースラインからの変化量について、JADZ試験ではMTX単独群に対して本剤4mg/MTX併用群において、JADV試験及びJADX試験ではプラセボ群に対して4mg群において、それぞれより低い傾向が認められたことから、本剤4mgの関節の構造的損傷の抑制効果は一定程度期待できる。一方、JADX試験では2mg群のmTSSのベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して低い傾向が認められているものの、関節の構造的損傷の進行が認められなかった患者の割合はプラセボ群と大きな差はなかった。以上より、2mgの関節の構造的損傷の抑制効果は、4mgと比較して低い可能性がある。

本剤の有効性について、2mg1日1回投与では、4mg1日1回投与と比較して低い傾向が認められていることから、用法・用量については、各用量のベネフィットとリスクを踏まえ、慎重に選択することが重要と考える（用法・用量については、7.R.5の項参照）

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 安全性の概要

申請者は、本剤の安全性について、国内外のRA患者を対象とした臨床試験を併合したデータ等に基づき、以下のように説明している。本剤の安全性評価については、評価資料とした各臨床試験の安全性成績、並びに併合解析BARI 4-mg RA PC⁴¹⁾、併合解析BARI 2-mg vs 4-mg RA⁴²⁾及び併合解析All BARI RA⁴³⁾を主に用いて評価している。

各併合解析における有害事象の概要は、表54のとおりであった。

⁴¹⁾ 無作為割り付けされた4mg群とプラセボ群が設定された6試験（JADA、JADC、JADN〔以上、投与12週時までのデータ〕、JADV、JADW、JADX試験〔以上、投与16週までのデータ〕）を併合。

⁴²⁾ 無作為割り付けされた2mg群と4mg群がある4試験（JADA試験、JADN試験〔以上、投与12週時までのデータ〕、JADW試験、JADX試験〔以上、投与16週までのデータ〕）を併合。

⁴³⁾ RA患者を対象とした全ての臨床試験を用い、本剤を投与された全用量群を併合。（2015年8月10日データカットオフ）

表 54 併合解析における有害事象の概要

	BARI 4-mg RA PC ^{a)}		BARI 2-mg vs 4-mg RA ^{a)}			All BARI RA ^{b)}
	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 の本剤全用量群併合
全体集団	997 例	1,070 例	479 例	479 例	551 例	3,411 例
曝露量 (人・年)	292.2	300.4	137.6	137.3	150.0	4,210.0
有害事象	635 (63.7)	610 (57.0)	294 (61.4)	315 (65.8)	326 (59.2)	2,617 (76.7)
重篤な有害事象	39 (3.9)	40 (3.7)	15 (3.1)	22 (4.6)	22 (4.0)	382 (11.2)
中止に至った有害事象	37 (3.7)	30 (2.8)	17 (3.5)	22 (4.6)	17 (3.1)	250 (7.3)
副作用	286 (28.7)	224 (20.9)	122 (25.5)	148 (30.9)	121 (22.0)	1,339 (39.3)
日本人部分集団	132 例	156 例	36 例	39 例	63 例	510 例
曝露量 (人・年)	38.2	42.6	8.6	10.1	15.4	534.0
有害事象	97 (73.5)	91 (58.3)	24 (66.7)	28 (71.8)	34 (54.0)	448 (87.8)
重篤な有害事象	2 (1.5)	3 (1.9)	2 (5.6)	0	1 (1.6)	49 (9.6)
中止に至った有害事象	5 (3.8)	5 (3.2)	1 (2.8)	1 (2.6)	2 (3.2)	62 (12.2)
副作用	59 (44.7)	44 (28.2)	14 (38.9)	25 (64.1)	17 (27.0)	329 (64.5)

例数 (%)

a) 投与 12 又は 16 週時まで

b) 2015 年 8 月 10 日データカットオフ

併合解析 BARI 4-mg RA PC において、4 mg 群で 5%以上に認められた有害事象は鼻咽頭炎（4 mg 群 5.3% [53 例]、プラセボ群 4.8% [51 例]、以下同順）であった。また、プラセボ群と比較して 4 mg 群で発現率が高い傾向が認められた事象は、血中 CPK 増加（3.5% [35 例]、0.6% [6 例]）、高コレステロール血症（2.8% [28 例]、1.3% [14 例]）であった。併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において、いずれかの本剤群で 5%以上に認められた有害事象は、上気道感染（2 mg 群 5.6% [27 例]、4 mg 群 6.5% [31 例]、プラセボ群 4.5% [25 例]、以下同順）、鼻咽頭炎（3.3% [16 例]、5.2% [25 例]、4.7% [26 例]）、血中 CPK 増加（2.3% [11 例]、5.0% [24 例]、0.5% [3 例]）、頭痛（6.3% [30 例]、4.2% [20 例]、4.0% [22 例]）であった。2 mg 群と比較して 4 mg 群で発現率が高い傾向が認められた有害事象は、血中 CPK 増加（2.3% [11 例]、5.0% [24 例]、0.5% [3 例]）、AST 増加（0.4% [2 例]、2.1% [10 例]、0.7% [4 例]）であった。また、併合解析 All BARI RA（2015 年 8 月 10 日データカットオフ）において 5%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（10.0% [341 例]）、上気道感染（8.1% [277 例]）、気管支炎（7.5% [257 例]）、尿路感染（7.4% [251 例]）、血中 CPK 増加（5.0% [172 例]）であった。

本剤投与全例のうち、死亡は 22 例（0.6%、0.3/100 人・年、2016 年 9 月 1 日データカットオフ）に認められ、死因の内訳は、心肺停止 3 例、肺炎 2 例、肺の悪性新生物、膵腺癌、肺扁平上皮癌、遠隔転移を伴う肺扁平上皮癌、心筋梗塞、循環虚脱、脳底動脈血栓症、肺塞栓症、心停止、凝血異常、急性心筋梗塞、心不全、呼吸不全、急性呼吸不全、死亡、播種性結核、腹部感染各 1 例であった。

重篤な有害事象の発現率は、併合解析 BARI 4-mg RA PC 及び併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において、プラセボ群と比較して、2 mg 群及び 4 mg 群の発現率に明らかな差は認められなかった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた事象は、併合解析 BARI 4-mg RA PC では帯状疱疹 3 例、蜂巣炎及び冠動脈疾患各 2 例（4 mg 群）であり、併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA では肺炎、喘息各 2 例（2 mg 群）、冠動脈疾患 2 例（4 mg 群）であった。また、併合解析 All BARI RA（2015 年 8 月 10 日データカットオフ）において 10 例以上に認められた事象は、帯状疱疹及び肺炎各 0.6%（20 例）、変形性関節症 0.5%（17 例）、転倒 0.4%（15 例）、尿路感染症 0.4%（13 例）であった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、2 mg 群と 4 mg 群、プラセボ群の間に明らかな差は認められなかった。いずれかの投与群で 1%以上に認められた事象は、いずれの併合解析においても帯状疱疹であった（併合解析 BARI 4-mg RA PC では 4 mg 群 1.0% [10 例]、プラセボ群 0.3% [3 例]、併合解析

BARI 2-mg vs 4-mg RA では 2 mg 群 1.0% [5 例]、4 mg 群 1.0% [5 例]、プラセボ群 0.4% [2 例]、併合解析 All BARI RA [2015 年 8 月 10 日データカットオフ] では 1.7% [58 例])。

日本人部分集団の安全性について、併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA 及び併合解析 All BARI RA (2015 年 8 月 10 日データカットオフ) における日本人部分集団の有害事象の発現率は、全体集団と比較して高い傾向が認められた。投与中止に至った有害事象の発現率は、全体集団に比べ日本人部分集団において高い傾向が認められたが、主に日本人部分集団で带状疱疹の発現率が高かったことによるものと考えられた。また、肝機能検査値異常は、多くが日本人患者であった。日本人患者で認められた事象の多くは、軽度又は中等度であり、全体集団と比較して、忍容性に影響するような明らかな安全性プロファイルの違いは認められなかった。

7.R.2.2 本剤投与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状況、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。本剤 2 mg 及び 4 mg の安全性についてより詳細に検討するため、7.R.2.1 項に示した 3 種類の併合解析に加え、長期に本剤が投与されたデータを含む併合解析を実施するよう申請者に求め、併合解析 Modified Bari 4-mg RA⁴⁴⁾ (2016 年 9 月 1 日データカットオフ) 及び併合解析 Modified Ext BARI 2-mg vs 4-mg⁴⁵⁾ (2016 年 9 月 1 日データカットオフ) が追加提出された。

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。

各併合解析における重篤な感染症の発現率は、表 55 のとおりであった。併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において、4 mg 群の発現率は 2 mg 群と比較して高い傾向が認められたものの、プラセボ群と同程度であった。併合解析 Modified Ext BARI 2-mg vs. 4-mg における 4 mg 群の発現率は、2 mg 群と比較して高い傾向が認められたが、併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA の発現率と比較して大きく上昇する傾向は認められなかった。また、併合解析 Modified 4-mg RA での発現率は、併合解析 BARI 4-mg RA PC、併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA の発現率を上回らず、長期投与に伴い重篤な感染症の曝露量当たりの発現率が上昇する可能性は示唆されなかった。

表 55 併合解析における重篤な感染症の曝露量当たりの発現率

	BARI 4-mg RA PC ^{a)}		BARI 2-mg vs 4-mg RA ^{a)}			Modified Ext BARI 2-mg vs 4 mg ^{b)}		Modified 4-mg RA ^{b)} (2,658 例)	ALL BARI-RA ^{b)} (3,492 例)
	4 mg 群 (997 例)	プラセボ群 (1,070 例)	2 mg 群 (479 例)	4 mg 群 (479 例)	プラセボ群 (551 例)	2 mg 群 (479 例)	4 mg 群 (479 例)		
例数 (%)	11 (1.1)	13 (1.2)	5 (1.0)	7 (1.5)	7 (1.3)	18 (3.8)	29 (6.1)	140 (5.3)	194 (5.6)
発現率 (/100 人・年) [95%信頼区間]	3.76 [1.88, 6.74]	4.33 [2.30, 7.40]	3.64 [1.18, 8.50]	5.09 [2.05, 10.48]	4.67 [1.88, 9.62]	3.27 [1.94, 5.17]	5.45 [3.59, 7.93]	3.04 [2.55, 3.58]	2.94 [2.54, 3.39]

a) 投与 16 週時まで

b) 2016 年 9 月 1 日データカットオフ

また、併合解析 Modified Ext BARI 2-mg vs 4-mg 及び Modified 4-mg RA における重篤な感染症の民族別及び年齢別の曝露量当たりの発現率は、表 56 のとおりであった。併合解析 Modified Ext BARI 2-mg vs

⁴⁴⁾ 併合解析 All BARI RA から、4 mg 以外の他用量投与時の影響を除くため、本剤 4 mg で投与開始された患者、並びにプラセボや他の薬剤から本剤 4 mg 投与に変更した患者のデータを併合。本剤の他の用量から 4 mg に変更した患者は含めず、また、本剤 4 mg から他の用量に変更した場合はその時点でデータ打ち切りとされた。

⁴⁵⁾ 併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA に、プラセボ対照期を超える期間及びその後に移行した長期投与試験 (JADY 試験) のデータを追加。2 mg 群が設定されていない JADA 試験の 24 週以降及び JADN 試験の 12 週以降のデータは除外された。

4-mg における 4 mg 群のアジア人部分集団での発現率は他の民族と比較して高かったが、併合解析 Modified 4-mg RA から民族間で重篤な感染症の発現率に大きな差は認められなかった。併合解析 Modified 4-mg RA における 4 mg 群の日本人部分集団の発現率についても、アジア人部分集団及び全体集団と概ね同程度であった。

併合解析 Modified 4-mg RA を 65 歳以上、65 歳未満で層別したとき、65 歳以上の部分集団において発現率が高かった。一般的に高齢者では感染症の発現リスクは高いことから、本剤でも年齢で層別化した場合に重篤な感染症の発現率に差が認められた可能性がある（Ann Rheum Dis 2011; 70: 1914-20、Mod Rheumatol 2014; 24: 572-9）。

表 56 重篤な感染症の年齢別及び人種別の曝露量当たりの発現率

	Modified Ext BARI 2-mg vs 4 mg ^{a)}		Modified 4-mg RA ^{a)}
	2 mg 群	4 mg 群	
65 歳未満	12/397 (3.0) 2.66 [1.37, 4.64]	22/392 (5.6) 5.57 [3.49, 8.44]	94/2,179 (4.3) 2.45 [1.98, 3.00]
65 歳以上	6/82 (7.3) 5.96 [2.19, 12.97]	5/87 (5.7) 4.95 [1.61, 11.54]	46/479 (9.6) 5.90 [4.32, 7.87]
日本人	2/36 (5.6) 8.48 [1.03, 30.62]	2/39 (5.1) 8.50 [1.03, 30.72]	23/407 (5.7) 3.54 [2.24, 5.31]
アジア人 (日本人を含む)	6/102 (5.9) 5.62 [2.06, 12.23]	12/101 (11.9) 13.82 [7.14, 24.13]	45/698 (6.4) 4.11 [3.00, 5.50]
白人	11/340 (3.2) 2.71 [1.35, 4.84]	13/332 (3.9) 3.54 [1.89, 6.06]	81/1,729 (4.7) 2.59 [2.06, 3.22]
その他	1/37 (2.7) 2.57 [0.07, 14.33]	2/42 (4.8) 5.06 [0.61, 18.26]	13/226 (5.8) 3.39 [1.81, 5.80]

上段：例数（%）、下段：発現率（/100 人・年） [95%信頼区間]

a) 2016 年 9 月 1 日データカットオフ

JADV 試験における投与 24 週時までの重篤な感染症の発現率は、4 mg 群とアダリムマブ群及びプラセボ群との発現率に明らかな差は認められなかった。また、JADV 試験及び JADZ 試験における投与 52 週時までの重篤な感染症の発現率は表 57 のとおりであり、いずれの本剤群もアダリムマブ群又は MTX 単独群を大きく上回らなかった。さらに、公表文献における他剤の RA 患者を対象とした臨床試験での重篤な感染症の発現率は、cDMARDs では 0.8～3.79/100 人・年、TNF 阻害薬では 2.68～18.1/100 人・年、TNF 阻害薬以外の生物製剤では 0～5.2/100 人・年であり、本剤を投与した患者での重篤な感染症の発現リスクは、他の抗リウマチ薬を使用している RA 患者における背景発現率を上回るものではないと考えられた。

表 57 JADV 試験及び JADZ 試験における重篤な感染症の曝露量当たりの発現率
(投与 52 週又は効果不十分による 4 mg 投与への変更前まで)

	JADV 試験		JADZ 試験		
	4 mg 群 (487 例)	アダリムマブ群 (330 例)	4 mg 単独群 (159 例)	4 mg/MTX 併用群 (215 例)	MTX 単独群 (210 例)
例数 (%)	10 (2.1)	5 (1.5)	6 (3.8)	5 (2.3)	8 (3.8)
発現率 (/100 人・年) [95%信頼区間]	2.29 [1.10, 4.21]	1.79 [0.58, 4.19]	4.13 [1.51, 8.98]	2.61 [0.85, 6.10]	4.61 [1.99, 9.08]

併合解析 All BARI RA（2015 年 8 月 10 日データカットオフ）において、日和見感染の可能性のある事象が 10 例⁴⁶⁾同定された（食道カンジダ症 5 例、ニューモシスチス肺炎 3 例、コクシジオイデスによる創傷感染及び血中 β -D-グルカン増加各 1 例）。ニューモシスチス肺炎 3 例は、いずれも日本人女性の報告であったが、胸部 CT 画像及び β -D-グルカンの軽度上昇によって診断され、いずれも無症候性又は軽度の症状のみであった。

⁴⁶⁾ 症例の詳細を評価した結果、16 例から 10 例となった。

以上より、本剤投与により JAK-STAT シグナル経路が阻害され、免疫応答能が影響を受ける可能性があり、臨床試験では他の抗リウマチ薬と同程度の重篤な感染症の発現が認められていることを踏まえ、本剤投与時には感染症の発現や増悪に注意する旨の注意喚起や、感染症のリスク因子を有する患者に対する注意喚起を行うこと等を予定している。

機構は、本剤の重篤な感染症の発現リスクについて、以下のように考える。

本剤の作用機序から免疫抑制作用による感染症発現の可能性があり、臨床試験において日和見感染を含む一定数の重篤な感染症の発現が認められ、死亡も認められている。4 mg 群の重篤な感染症の発現率はプラセボ群、アダリムマブ群又は MTX 単独群を大きく上回る傾向は認められず、併合解析の発現率は公表文献における他の RA 患者を対象とした臨床試験での重篤な感染症の発現率と概ね同程度である。ただし、併合解析 Modified Ext BARI 2-mg vs 4 mg では、2 mg 群の重篤な感染症の発現率（3.27/100 人・年）と比較して、4 mg 群（5.45/100 人・年）で発現率が高い傾向が認められ、特に日本人を含むアジア人部分集団では 4 mg 群で高い発現率（13.82/100 人・年）が認められており、本剤は重篤な感染症の発現リスクを用量依存的に上昇させる可能性がある。

以上を踏まえ、本剤投与による重篤な感染症のリスクは JAK 阻害作用を有する類薬及び RA に使用される生物製剤と同程度と考えられ、これらの薬剤と同様、本剤投与時の重篤な感染症発現に関して厳重な安全対策を実施する必要があると考える。また、臨床試験における検討例数は限られており、現時点では長期投与に伴うリスク上昇の有無や類薬との感染症の発現リスクの差異も不明であることから、製造販売後調査等において、長期投与時を含めた本剤の重篤な感染症の発現状況について引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要があると考える。

(2) 帯状疱疹

申請者は、帯状疱疹の発現状況について、以下のように説明している。

各併合解析における帯状疱疹の発現率は、表 58 のとおりであった。併合解析 BARI 4-mg RA PC 及び併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA における 4 mg 群の帯状疱疹の発現率は、プラセボ群と比較して高い傾向が認められた。長期投与データを含む併合解析 Modified Ext BARI 2-mg vs 4 mg 及び Modified 4-mg RA において、曝露量当たりの発現率が増加する傾向は認められなかった。併合解析 All BARI RA（2016 年 9 月 1 日データカットオフ）で発現が認められた 212 例のうち、重篤な事象は 27 例であり、ほとんどの症例は軽度又は中等度であった。神経麻痺を伴う症例は 4 例（0.1%）、原発部位とそれに隣接した皮膚分節を超えた播種を伴う症例は 18 例（0.5%）であり、内臓播種を伴う症例は認められなかった。JADZ 試験及び JADV 試験における帯状疱疹の発現率⁴⁷⁾は、表 59 のとおりであり、アダリムマブ群や MTX 単独群よりも本剤群で発現率が高かった。

併合解析 All BARI RA（2016 年 9 月 1 日データカットオフ）における日本人部分集団の帯状疱疹の発現率は 6.5/100 人・年であり、全体集団と比較して高かった。また、JADZ 試験及び JADV 試験における全体集団と日本人部分集団の帯状疱疹の発現率は、表 59 のとおりであり、全体集団よりも日本人部分集団で帯状疱疹の発現率が高かった。

JAK 阻害作用を有するトファシチニブの第Ⅲ相試験では、欧米人での発現率 2.7～3.7/100 人・年と比較してアジア人の帯状疱疹発現率は 7.7/100 人・年（うち、日本/韓国では 9.2/100 人・年）と 2 倍以上高かったこと（Arthritis Rheumatol 2014; 66: 2675-84）、また、本剤の帯状疱疹の発現率は外国人と比較し日本人

⁴⁷⁾ 投与 52 週時又は効果不十分による本剤 4 mg 投与への変更前まで。

で高い傾向があったものの、MTX 単独群及びアダリムマブ群でも外国人と比較して日本人で高かったことを踏まえると、日本人 RA 患者において帯状疱疹の発現率が高いことが影響した可能性が考えられる。

以上より、帯状疱疹の発現リスクについては、添付文書において注意喚起する予定である。

表 58 併合解析における帯状疱疹の曝露量当たりの発現率

	BARI 4-mg RA PC ^{a)}		BARI 2-mg vs 4-mg RA ^{a)}			Modified Ext BARI 2-mg vs 4 mg ^{b)}		Modified 4-mg RA ^{b)} (2,658 例)	ALL BARI RA ^{b)} (3,492 例)
	4 mg 群 (997 例)	プラセボ群 (1,070 例)	2 mg 群 (479 例)	4 mg 群 (479 例)	プラセボ群 (551 例)	2 mg 群 (479 例)	4 mg 群 (479 例)		
例数 (%)	18 (1.8)	4 (0.4)	6 (1.3)	10 (2.1)	2 (0.4)	15 (3.1)	20 (4.2)	146 (5.5)	212 (6.1)
発現率 (/100 人・年) [95%信頼区間]	4.32 [2.56, 6.82]	0.99 [0.27, 2.53]	3.11 [1.14, 6.76]	5.18 [2.48, 9.52]	1.02 [0.12, 3.68]	2.72 [1.52, 4.49]	4.02 [2.45, 6.20]	3.18 [2.68, 3.74]	3.22 [2.80, 3.68]

a) 投与 24 週時点まで

b) 2016 年 9 月 1 日データカットオフ

表 59 JADZ 試験及び JADV 試験における帯状疱疹の発現率（投与 52 週まで）

	JADZ 試験			JADV 試験	
	4 mg 単独群	4 mg/MTX 併用群	MTX 単独群	4 mg 群	アダリムマブ群
全体集団	2.5 (4/159)	2.3 (5/215)	1.0 (2/210)	2.3 (11/487)	1.5 (5/330)
日本人集団	10.3 (3/29)	7.7 (3/35)	5.6 (2/36)	5.4 (5/93)	3.2 (2/63)

% (例数)

機構は、帯状疱疹については用量依存的な発現率の上昇が認められ、4 mg 群では MTX 単独群やアダリムマブ群より高い発現率が認められていること、また、日本人における帯状疱疹の発現率は外国人に比べて高い傾向があることを踏まえると、JAK 阻害作用を有する類薬と同様に、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意し、症状や兆候が認められた場合には速やかに適切な処置を行うよう注意喚起する必要があると考える。また、長期投与時を含めた本剤投与時の帯状疱疹の発現状況について、製造販売後調査等において引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要があると考える。

(3) ウイルス再活性化

申請者は、B 型肝炎ウイルス (HBV)、サイトメガロウイルス (CMV)、エプスタイン・バーウイルス (EBV) 等のウイルス再活性化の発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験では、除外基準⁴⁰⁾を設定し、スクリーニング期間に HBV 検査を行った。4 つの第Ⅲ相試験 (JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験及び JADZ 試験) において、スクリーニング期に HBV 抗体検査が陽性で、試験期間中に HBV DNA が測定された本剤投与 227 例のうち、16 例で HBV DNA が検出された。このうち 3 例が定量下限 (29 IU/mL 未満) 以上の値 (31 IU/mL、36 IU/mL、257 IU/mL) を示し、抗ウイルス薬による治療が施行された。また、JADV 試験において効果不十分により 4 mg 投与に変更した 1 例に HBV DNA が検出された。多くの患者は一回の検出であり、明らかな HBV の再活性化を呈した患者は認められなかった。JADY 試験において CMV 感染 1 例 (4 歳女性)、JADV 試験において EBV 感染 1 例 (6 歳男性) が報告されたが、いずれも本剤 4 mg 投与が継続され、転帰は回復であった。

⁴⁰⁾ 以下のいずれかに該当する患者は除外することとされた。①B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) が陽性、②B 型肝炎コア抗体 (HBcAb) が陽性であるが、B 型肝炎表面抗体 (HBsAb) が陰性、③一部の実施国では、HBsAb 陽性及び HBV デオキシリボ核酸 (DNA) 陽性 (日本: ①HBsAg が陽性、②HBcAb が陽性及び／又は HBsAb が陽性で、かつ HBV DNA が陽性)

報告例や背景情報が限られており、ウイルスの再活性化と本剤投与との関連を結論付けるのは困難であるが、本剤の薬理作用及び類薬の注意喚起も踏まえ、本剤投与開始前のスクリーニング検査の実施、及びキャリアや既往感染者に対しては慎重に投与すること等を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

臨床試験では、HBV キャリアや HBV DNA が検出された HBV 既感染患者は除外され、持続的な HBV DNA の検出を認めた症例や、HBV 再活性化に伴う *de novo* の B 型肝炎を呈した患者は認められなかったが、本剤群の複数の患者から試験期間中に HBV DNA が検出された。本剤の作用機序、臨床試験における帯状疱疹の発現状況、並びに CMV 感染例及び EBV 感染例が認められていること等を踏まえると、本剤投与により HBV をはじめとしたウイルス再活性化が惹起される可能性は否定できない。したがって、JAK 阻害作用を有する類薬と同様に、本剤投与時のウイルス再活性化の可能性及びスクリーニングやモニタリングの必要性を十分に注意喚起する必要がある。臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後調査等において、長期投与時を含めた本剤のウイルス再活性化リスクについて、引き続き検討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についても、製造販売後調査等において検討する必要があると考える。

(4) 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。

併合解析 All BARI RA (2016 年 1 月 1 日データカットオフ) において結核感染は 7 例認められ、その後 2016 年 4 月 26 日までに個別症例報告により 2 例が収集され、計 9 例に認められている。いずれも 4 mg 群で発現が認められ、併合解析 All BARI RA の発現率は 0.14/100 人・年、併合解析 Modified 4-mg RA における発現率は、0.44/100 人・年であった。JADV 試験においてアダリムマブ群 1 例に発現が認められ、発現率は 3.6/100 人・年であった。

併合解析 All BARI RA (2016 年 1 月 1 日データカットオフ) で認められた 7 例のうち 4 例は肺外結核、1 例は粟粒結核であった。個別症例報告を含む 9 例はいずれも結核の発現率の高い地域(アルゼンチン、台湾、ロシア、韓国、インド、南アフリカ)からの報告であり、これらの地域で報告されている RA 患者の結核発現率(100 人・年当たり)は、アルゼンチン 0.10~0.24、台湾 0.20~0.49、ロシア 0.34~0.84、南アフリカ 0.34~0.86、インド 0.67~1.67、南アフリカ 3.34~8.34 であり、臨床試験での結核発現率と大きな差は認められなかった(Arthritis Rheum. 2009; 61(3): 300-304)。また、結核を発現した全例が cDMARDs を併用しており、4 例はステロイドも併用していた。

以上より、結核の発症と本剤投与との関連を明確に結論付けることは困難であるが、免疫応答に影響を与えるという本剤の作用機序と類薬の注意喚起を踏まえると、本剤の使用に際しては結核感染の有無を確認すること、活動性結核の患者には投与しないこと等を添付文書において注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

4 mg 群で結核の発現が認められており、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において本剤投与後に活動性結核が認められた例も報告されていること、また、本剤の作用機序より結核感染防御に関連する主要なサイトカインを広範に抑制し、結核が発病する可能性も否定できないことを考慮すると、JAK 阻害作用を有する類薬及び RA に使用される生物製剤と同様に、本剤についても結核の発現に対して厳

重なる必要がある。すなわち、投与開始前の結核のスクリーニングの実施、結核等の感染症に対する診療経験を有する医師との連携等、類薬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。また、長期投与時を含めた本剤投与時の結核の発現状況について、製造販売後調査等において引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

② 悪性腫瘍について

申請者は、悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

各併合解析における悪性黒色腫を除く皮膚癌（NMSC）を除外した悪性腫瘍の発現率は、表 60 のとおりであった。併合解析 Modified Ext BARI 2-mg vs 4-mg RA における NMSC 以外の悪性腫瘍の発現率の点推定値は本剤 2 mg 群と比較し 4 mg 群で高かったが、両群ともに発現例は非常に少なく、2 mg 群と 4 mg 群での 95%信頼区間は大きく重なっていた。また、JADZ 試験における投与 52 週時までの NMSC 以外の悪性腫瘍の発現率は表 61 のとおりであり、いずれの本剤群もアダリムマブ群又は MTX 単独群と大きな差は認められなかった。

併合解析 All BARI RA（2015 年 8 月 10 日データカットオフ）において、NMSC は 17 例（0.5%）に認められ、3 例以上に発現した NMSC は基底細胞癌 10 例、扁平上皮癌 5 例であった。その後、2016 年 1 月 1 日のデータカットオフまでに、2 例の NMSC（基底細胞癌、扁平上皮癌各 1 例）が報告された。

申請データパッケージに含まれる全臨床試験（2016 年 1 月 1 日データカットオフ）において、リンパ増殖性疾患は 3 例報告され、うち本剤投与例は 2 例であり、1 例はアダリムマブ投与例であった。

表 60 併合解析における NMSC 以外の悪性腫瘍の発現率

	BARI 4-mg RA PC ^{a)}		Modified Ext BARI 2-mg vs 4-mg RA ^{b)}		Modified 4-mg RA ^{b)} (2,658 例)	All BARI RA ^{b)} (3,492 例)
	4 mg 群 (997 例)	プラセボ群 (1,070 例)	2 mg 群 (479 例)	4 mg 群 (479 例)		
例数 (%)	2 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.6)	6 (1.3)	37 (1.4)	52 (1.5)
発現率 (/100 人・年) [95%信頼区間]	0.48 [0.06, 1.72]	0.49 [0.06, 1.78]	0.53 [0.11, 1.56]	1.19 [0.44, 2.58]	0.79 [0.55, 1.08]	0.77 [0.58, 1.01]

a) 投与 24 週時まで

b) 2016 年 9 月 1 日データカットオフ

表 61 JADV 試験及び JADZ 試験における NMSC 以外の悪性腫瘍の曝露量当たりの発現率
(投与 52 週時又は効果不十分による 4 mg 投与への変更前まで)

	JADV 試験		JADZ 試験		
	4 mg 群 (487 例)	アダリムマブ群 (330 例)	4 mg 単独群 (159 例)	4 mg/MTX 併用群 (215 例)	MTX 単独群 (210 例)
例数 (%)	3 (0.6)	0	1 (0.6)	3 (1.4)	1 (0.5)
発現率 (/100 人・年) [95%信頼区間]	0.68 [0.14, 2.00]	0	0.68 [0.02, 3.79]	1.55 [0.32, 4.53]	0.57 [0.01, 3.18]

また、併合解析 All BARI RA（2016 年 9 月 1 日データカットオフ）における期間ごとの NMSC 以外の悪性腫瘍の発現率は表 62 のとおりであった。検討例数は限られるものの、本剤の長期使用に伴い、NMSC 以外の悪性腫瘍の発現率が上昇する傾向は認められなかった。

表 62 併合解析 All BARI RA における期間ごとの NMSC 以外の悪性腫瘍の発現率（2016 年 9 月 1 日データカットオフ）

	全体 (3,492 例)	0-24 週 (3,492 例)	24-48 週 (3,162 例)	48-72 週 (2,818 例)	72-96 週 (2,380 例)	96-120 週 (1,999 例)	120-144 週 (1,429 例)	>144 週 (707 例)
例数 (%)	52 (1.5)	7 (0.2)	10 (0.3)	12 (0.4)	7 (0.3)	5 (0.3)	10 (0.7)	1 (0.1)
発現率 (/100 人・年) [95%信頼区間]	0.77 [0.58, 1.01]	0.46 [0.18, 0.94]	0.74 [0.35, 1.36]	1.00 [0.52, 1.74]	0.69 [0.28, 1.43]	0.62 [0.20, 1.44]	2.09 [1.00, 3.84]	0.28 [0.01, 1.54]

観察研究における、MTX と他の cDMARDs 又は生物製剤併用下の RA 患者での NMSC 以外の悪性腫瘍の発現率は 0.67～1.77/100 人・年、TNF 阻害薬と他の生物製剤での発現率は 0.74～1.30/100 人・年であった。併合解析 ALL BARI RA（2015 年 8 月 10 日データカットオフ）（評価対象患者数：3,464 例、観察人年：4,304 人・年）における NMSC 以外の悪性腫瘍の発現率は 0.72/100 人・年であり、観察研究と他の臨床試験における発現率を上回る傾向は認められなかった（Ann Rheum Dis 2009; 68: 1819-26、Arthritis Rheum 2007; 56: 2886-95 他）。また、NMSC 以外の悪性腫瘍について、SEER（Surveillance Epidemiology and End Result）を用いて、年齢・性別で調整して算出した併合解析 ALL BARI RA における本剤群の SIR（標準化罹患比）〔95%信頼区間〕は 0.96〔0.67, 1.35〕であった。併合解析 Ext BARI 2-mg vs. 4-mg RA（2015 年 8 月 10 日データカットオフ）における SIR〔95%信頼区間〕は、4 mg 群 1.30〔0.42, 3.02〕、2 mg 群では 0.59〔0.071, 2.14〕であった。一方、報告されている既存の抗リウマチ薬投与下の RA 患者集団における NMSC 以外の悪性腫瘍の SIR は 1.05〔1.01, 1.09〕（Arthritis Res Ther 2008; 10: R45）、生物製剤投与下の RA 患者集団における SIR は 1.0〔1.0, 1.1〕（Arthritis Rheum 2007; 56: 2886-95）であり、本剤の併合解析における SIR は既存の抗リウマチ薬投与下の RA 患者集団における SIR と大きな違いは認められなかった。

以上より、他の cDMARDs 又は生物製剤と比較して、本剤投与による NMSC 以外の悪性腫瘍の発現率の上昇傾向は認められていない。しかしながら、本剤投与時の NMSC 以外の悪性腫瘍の発現率は、既存の抗リウマチ薬投与下での悪性腫瘍発現率と同程度と推測されることから、RA に使用される類薬及び生物製剤と同様に、添付文書において注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

臨床試験における観察期間は限られており、現時点までに得られているデータからは、本剤の悪性腫瘍発現リスクについて結論付けることは困難である。表 62 のとおり、本剤の長期投与に伴う NMSC 以外の悪性腫瘍の発現率の上昇傾向は認められておらず、臨床試験における悪性腫瘍の発現率は、RA 患者における既存の報告と比較して大きな違いは認められていない。しかしながら、併合解析 Modified Ext BARI 2-mg vs 4-mg RA における悪性腫瘍の発現率は、2 mg 群 3/479 例（0.53/100 人・年）に対して、4 mg 群では 6/479 例（1.19/100 人・年）と高い傾向があること、NMSC についても一定数の発現が認められていること、本剤の薬理作用も踏まえると、JAK 阻害作用を有する類薬や RA に使用される生物製剤と同様に、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。また、リンパ増殖性疾患については、過度の免疫抑制下での発現が知られていること、臨床試験において用量依存的傾向は認められていないものの、免疫抑制作用との関連が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ていることを踏まえると、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いて、本剤投与によるリンパ増殖性疾患の発現リスクが上昇する可能性も否定できない。以上より、JAK 阻害作用を有する類薬と同様に、本剤が悪性腫瘍及びリンパ増殖性疾患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。類薬及び RA に対する既存の生物製剤と同様に、添付文書の警告においても悪性腫瘍の発現について注意喚起する必要がある。また、本剤投与と悪性腫瘍やリンパ増殖性疾患の発現状況の関係について、既存薬との比較が可能な長期調査の実施を検討し、引き続きリスクを注視していく必要がある。

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。

消化管穿孔は、RA 患者で稀に報告される重篤な有害事象であり（Arthritis Rheum 2011; 63: 346-51、Ann Rheum Dis 2014; 73: 252-5）、ステロイド又は NSAIDs の使用、憩室炎合併、加齢及び重度の併存疾患がリスク因子として知られている。

併合解析 BARI 4-mg RA PC、併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において、投与 16 週までに消化管穿孔 SMQ の基本語に該当する事象は認められなかった。併合解析 All BARI RA（2016 年 1 月 1 日データカットオフ）（3,492 例）で、消化管穿孔 SMQ の基本語に該当する事象が 6 例（0.2%、腹壁膿瘍 2 例、憩室穿孔、虫垂破裂、肛門膿瘍、直腸膿瘍各 1 例）で報告された。6 例中消化管穿孔と判定された 2 例（憩室穿孔、虫垂破裂各 1 例）はいずれも重篤であり、転帰は回復であった。消化管穿孔の EAIR は 0.04/100 人・年であり、RA 患者で報告されている発現率（0.17/100 人・年）（Arthritis Care Res 2012; 64: 1819-28）及び類薬での発現率（0.13/100 人・年）（J Rheumatol 2014; 41: 837-52）、ステロイド非併用時の生物製剤での発現率（0.05/100 人・年）、ステロイド併用時の生物製剤での発現率（0.11/100 人・年）（Arthritis Rheum 2011; 63: 346-51）と比較して、大きな違いは認められなかった。

機構は、以下のように考える。

消化管穿孔は致命的な転帰に至る可能性のある重篤な事象であり、本剤と同様に IL-6 を介したシグナル伝達を阻害するトシリズマブ（遺伝子組換え）及び類薬のトファシチニブが投与された RA 患者において、下部消化管穿孔の発現率の上昇が示唆されている（Arthritis Rheumatol 2016; 68: 2612-7）。RA 患者において頻用される NSAIDs 及びステロイドは消化管穿孔のリスクを有することが知られており、これらの薬剤に本剤を併用することにより消化管穿孔の発現リスクがより上昇する可能性がある。したがって、トシリズマブ（遺伝子組換え）及びトファシチニブと同様に、消化管穿孔のリスク因子と考えられる腸管憩室を有する患者を慎重投与に設定すること等の注意喚起が必要である。また、臨床試験での検討症例は限られること、長期投与に伴うリスク上昇については情報が限られていることから、製造販売後調査等において、発現症例の患者背景等の情報を集積するとともに、長期投与時を含めた消化管穿孔の発現状況について引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

④ 間質性肺疾患等について

申請者は、間質性肺疾患等の発現状況について、以下のように説明している。

各併合解析における間質性肺疾患及び肺線維症の発現状況は、表 63 のとおりであった。全臨床試験の本剤 4 mg 投与例では、重篤な事象が 5 例（うち日本人症例 3 例）に認められ、全例が回復又は軽快した。多くの発現例では、既往歴又は併用薬が影響した可能性も考えられた。併合解析 All BARI RA（2016 年 1 月 1 日データカットオフ）における間質性肺疾患及び肺線維症の発現率は、文献及び他の抗リウマチ薬の臨床試験にて報告された当該有害事象の発現率（それぞれ 0～4.7/100 人・年〔Curtis et al. Arthritis Res Ther 2015; 17: 319〕及び 0.1%未満～1.0%〔平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書等〕）を上回るものではなかった。

以上より、本剤投与により間質性肺疾患及び肺線維症の発現リスクが増加する可能性はないと判断した。

表 63 併合解析における間質性肺疾患及び肺線維症の発現

		BARI 4-mg RA PC ^{a)}		BARI 2-mg vs 4-mg RA ^{a)}			All BARI RA ^{b)}
		4 mg 群 (997 例)	プラセボ群 (1,070 例)	2 mg 群 (479 例)	4mg 群 (479 例)	プラセボ群 (551 例)	第 I 相～第 III 相試験の 本剤全用量群併合 (3,492 例)
間質性肺疾患	有害事象	2 (0.20) 0.49 [0.06, 1.76]	0	0	0	0	10 (0.29) 0.19 [0.09, 0.36]
	中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	2 (0.06) 0.04 [0.00, 0.14]
	重篤な有害事象	0	0	0	0	0	2 (0.06) 0.04 [0.00, 0.14]
肺線維症	有害事象	0	0	0	0	0	3 (0.09) 0.06 [0.01, 0.17]
	中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
	重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0

上段：例数（％）、下段：発現率（/100 人・年） [95%信頼区間]

a) 投与 24 週時まで

b) 2016 年 1 月 1 日データカットオフ

機構は、以下のように考える。

臨床試験において間質性肺疾患及び肺線維症が認められ、日本人 RA 患者で重篤例も認められていること、本剤と他の抗リウマチ薬との併用によりこれらの発現リスクがさらに高まる可能性も否定できないことから、本剤投与時に間質性肺疾患が発現する可能性について注意喚起する必要がある。また、日本人では外国人と比較して薬剤性肺障害の発現率が高いことが報告されており（薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第 1 版、メディカルレビュー社; 2012. P7-10）、臨床試験における日本人例数及び評価期間は間質性肺疾患の発現リスクを評価する上で十分とは言えないことから、長期投与時を含めた本剤投与時の間質性肺疾患の発現状況について、製造販売後調査等において引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要があると考える。

⑤ 脂質異常及び心血管イベントについて

申請者は、脂質異常及び心血管イベントについて、以下のように説明している。

RA 患者では、類薬のトファシチニブ（Arthritis Rheumatol 2015; 67: 117-27）、トシリズマブ（遺伝子組換え）（Nat Rev Rheumatol 2013; 9: 513-23）及び MTX（Arthritis Rheum 2013; 65: 1430-8）等で、総コレステロール、LDL コレステロール及び HDL コレステロールの上昇が認められている。また、RA 患者では炎症により引き起こされるアテローム性動脈硬化の加速により、心血管疾患のリスクが高いことが報告されている（J Rheumatol 2011; 38: 1601-6、Rheum Dis Clin North Am 2014; 40: 27-49）。本剤の臨床試験で脂質検査値の上昇が認められたことから、RA 患者における本剤投与の影響を明らかにするために脂質レベルの変化及び心血管イベントについて検討した。

3 つの第 III 相試験（JADV 試験、JADX 試験及び JADW 試験）及び長期投与試験である JADY 試験において、4 mg 群の LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの経時変化は、図 10 のとおりであり、LDL コレステロール及び HDL コレステロールは、本剤の投与開始 12 週間以内に増加し、その後は高値のまま安定して推移した。トリグリセリドは、本剤の投与開始 12 週間以内に増加し、その後減少した。

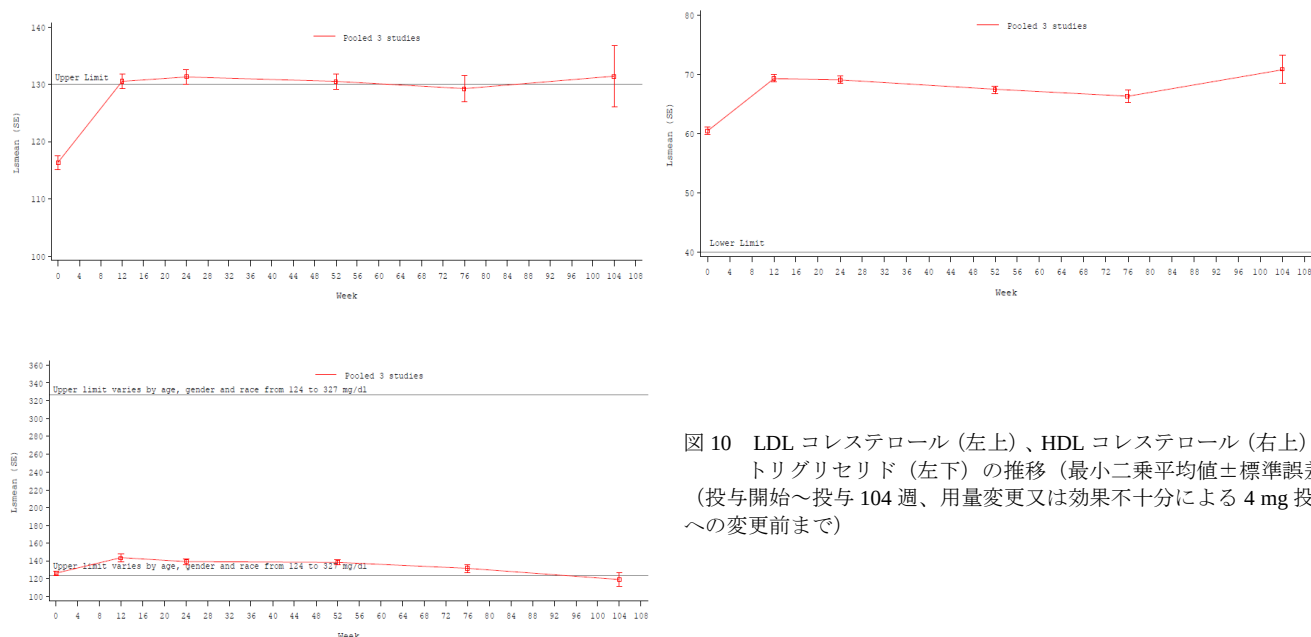


図 10 LDL コレステロール (左上)、HDL コレステロール (右上)、トリグリセリド (左下) の推移 (最小二乗平均値±標準誤差) (投与開始～投与 104 週、用量変更又は効果不十分による 4 mg 投与への変更前まで)

各併合解析における高脂血症関連有害事象 (高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症等) の発現率は、表 64 のとおりであり、プラセボ群及び 2 mg 群と比較して 4 mg 群で高い傾向が認められたが、重篤な事象や投与中止に至った事象は認められなかった。日本人部分集団の高脂血症関連有害事象の発現率は、併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA では、2 mg 群 11.1% (4 例)、4 mg 群 23.1% (9 例)、プラセボ群 3.2% (2 例)、併合解析 All BARI RA (2015 年 8 月 10 日データカットオフ) では 15.2/100 人・年であり、全体集団と比較して高い傾向が認められた。

表 64 併合解析における高脂血症関連有害事象

	BARI 4-mg RA PC ^{a)}		BARI 2-mg vs 4-mg RA ^{a)}			All BARI RA ^{b)}
	4 mg 群 (997 例)	プラセボ群 (1,070 例)	2 mg 群 (479 例)	4mg 群 (479 例)	プラセボ群 (551 例)	第 I 相～第 III 相試験の 本剤全用量群併合 (3,464 例)
1 つ以上の有害事象	69 (6.9) 23.6 [18.4, 29.9]	37 (3.5) 12.3 [8.7, 17.0]	20 (4.2) 14.6 [8.9, 22.5]	37 (7.7) 26.9 [18.9, 37.1]	23 (4.2) 15.3 [9.7, 23.0]	370 (10.7) 8.8 [7.9, 9.7]
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

上段：例数 (%)、下段：発現率 (/100 人・年) [95%信頼区間]

a) 投与 16 週時まで

b) 2015 年 8 月 10 日データカットオフ

治験依頼者が設置した外部臨床評価委員会 (Clinical Endpoint Committee: CEC) によって判定された各併合解析における MACE 及びその他の心血管イベントの発現率は、表 65 のとおりであり、本剤群の発現率はプラセボ群を上回らず、長期投与データを含む併合解析 All BARI RA (2015 年 8 月 10 日データカットオフ) において発現率の増加傾向は認められなかった。また、併合解析 All BARI RA (2015 年 8 月 10 日データカットオフ) での投与期間別の MACE の発現率は、表 66 のとおりであり、MACE の発現率は投与期間によらず概ね一定であった。併合解析 All BARI RA (2015 年 8 月 10 日データカットオフ) における MACE の発現率 (0.46/100 人・年) は、同様の患者集団における観察研究 (Arthritis Rheumatol 2015; 67: 327-9) の MACE の発現率 (TNF 阻害薬 : 1.1/100 人・年、MTX : 1.0/100 人・年、cDMARDs : 1.5/100 人・年 [Arthritis Care & Research 2014; 66: 355-63]) を上回ることはなかった。なお、併合解析

All BARI RA（2016 年 9 月 1 日データカットオフ）における MACE の発現率は、0.51/100 人・年であった。

以上より、本剤投与により脂質検査値異常が発現すること、本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認し、臨床上必要と認められた場合には適切な処置を実施することを注意喚起する予定である。

表 65 併合解析における MACE 及び MACE 以外の心血管イベント^{a)}

	BARI 4-mg RA PC ^{b)}		BARI 2-mg vs 4-mg RA ^{b)}			All BARI RA ^{c)}
	4 mg 群 (891 例)	プラセボ群 (892 例)	2 mg 群 (404 例)	4 mg 群 (403 例)	プラセボ群 (404 例)	第Ⅲ相試験の 本剤全用量群併合 (2,862 例)
MACE の発症	2 (0.2) 0.75 [0.09, 2.70]	2 (0.2) 0.77 [0.09, 2.77]	0	2 (0.5) 1.66 [0.20, 6.01]	2 (0.5) 1.71 [0.21, 6.16]	16 (0.6) 0.46 [0.26, 0.74]
MACE 以外の心 血管イベントの 発症	2 (0.2) 0.75 [0.09, 2.70]	3 (0.3) 1.15 [0.24, 3.36]	1 (0.2) 0.84 [0.02, 4.66]	2 (0.5) 1.66 [0.20, 6.01]	2 (0.5) 1.71 [0.21, 6.16]	25 (0.9) 0.72 [0.47, 1.07]

上段：例数（%）、下段：発現率（/100 人・年） [95%信頼区間]

a) 各併合解析セットの患者のうち、CEC による評価が行われた第Ⅲ相試験（JADW 試験、JADX 試験、JADV 試験、JADZ 試験）及び JADY 試験以外の試験の対象患者は除外

b) 投与 16 週時まで

c) 2015 年 8 月 10 日データカットオフ（追跡調査期間を含む）

表 66 併合解析 All BARI RA における期間ごとの MACE の発現率（2015 年 8 月 10 日データカットオフ）

	全体 (2,861 例)	0-24 週 (2,861 例)	24-48 週 (2,509 例)	48-72 週 (2,011 例)	72-96 週 (1,180 例)	>96 週 (469 例)
例数 (%)	16 (0.6)	5 (0.2)	5 (0.2)	5 (0.2)	1 (0.1)	0
発現率 (/100 人・年) [95%信頼区間]	0.46 [0.26, 0.74]	0.40 [0.13, 0.94]	0.48 [0.16, 1.13]	0.68 [0.22, 1.58]	0.27 [0.01, 1.50]	0

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承するが、臨床試験における検討例数及び観察期間は限られていることから、本剤投与による長期的な脂質異常が心血管系に及ぼす影響は不明である。日本人部分集団では高脂血症関連有害事象の発現率が高い傾向が認められている。RA 患者では高脂血症の副作用が知られているステロイドが本剤と併用される可能性があり、また RA 自体が動脈硬化のリスク因子である可能性も示唆され、RA 患者では心血管系イベントの発現リスクが高いことが知られている。そのため、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上昇させる可能性も否定できないことから、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関連事象との関連を引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要があると考える。

⑥ 骨髄抑制について

申請者は、骨髄抑制関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

血液増殖促進因子であるエリスロポエチン、G-CSF、GM-CSF 及びトロンボポエチンは、JAK-STAT 経路を介して情報伝達することから、本剤によるシグナル伝達経路の抑制は、赤血球、白血球又は血小板の産生能を低下する可能性があると考えられる。臨床試験では、血液学的検査値に関する除外基準や投与中止又は休薬基準⁴⁹⁾を設定した。

⁴⁹⁾ 除外基準：ヘモグロビン 10.0 g/dL 未満、総白血球数 2500/μL 未満、好中球絶対数 1200/μL 未満、リンパ球数 750/μL 未満、血小板数 100,000/μL 未満。中止基準：白血球数 1000/μL 未満、好中球絶対数 500/μL 未満、リンパ球数 200/μL 未満、ヘモグロビン 6.5 g/dL 未満。休薬基準：白血球数 2000/μL 未満、好中球絶対数 1000/μL 未満、リンパ球数 500/μL 未満、血小板数 75,000/μL 未満、ヘモグロビン 8 g/dL 未満。

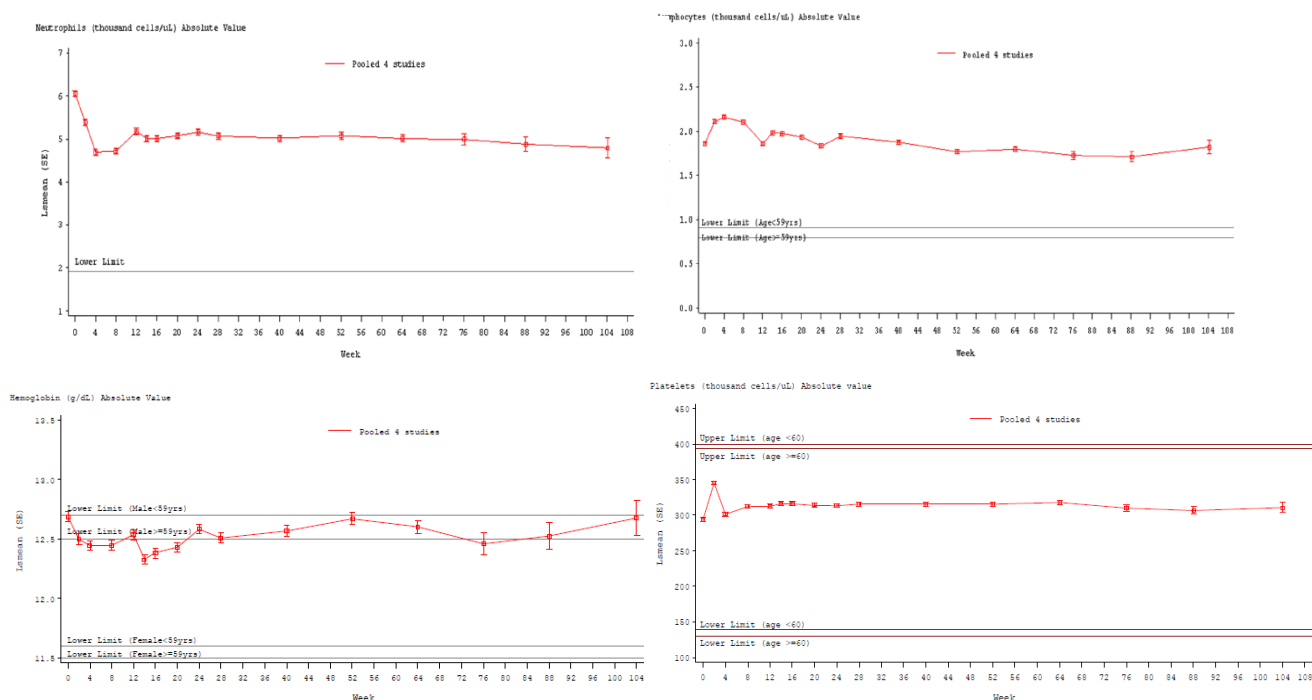


図 11 好中球数（左上）、リンパ球数（右上）、ヘモグロビン値（左下）、血小板数（右下）の推移（最小二乗平均値±標準誤差）
（投与開始～投与 104 週、用量変更又は効果不十分による 4 mg 投与への変更前まで）

(1) 白血球数（好中球数、リンパ球数）

申請者は、白血球数への影響について、以下のように説明している。

第Ⅱ相試験（JADA 試験）、3 つの第Ⅲ相試験（JADV 試験、JADX 試験及び JADW 試験）及び長期投与試験である JADY 試験における、4 mg 群の好中球数及びリンパ球数の経時変化は、図 11 のとおりであった。好中球数は、投与開始後 1 ヶ月間は減少し、その後ベースライン値を下回り、投与期間中は安定して推移した。リンパ球数は、投与開始後 1 週で上昇し、その後ベースライン値に回復し、12 週から 24 週までにベースライン値を下回ったものの 24 週以降は安定して推移した。

併合解析における好中球数及びリンパ球数減少を示した患者の割合は、表 67 のとおりであった。好中球数減少の発現率は、プラセボ群と比較して 2 mg 群と 4 mg 群で高く、4 mg 群でより高い傾向が認められた。CTCAE（Ver.3）でグレード 3 以上の患者は少数ではあったが、プラセボ群より本剤群で高い傾向が認められた。リンパ球数減少の発現率は、本剤群とプラセボ群で明らかな差は認められなかった。

表 67 併合解析における好中球数及びリンパ球数減少を示した患者

	BARI 4-mg RA PC ^{a)}		BARI 2-mg vs 4-mg RA ^{a)}			All BARI RA ^{b)} 第 I 相～第 III 相試験 の本剤全用量群併合
	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	
好中球数低値を示した患者	78/943 (8.3)	27/1,016 (2.7)	31/474 (6.5)	35/467 (7.5)	15/535 (2.8)	403/3,236 (12.5)
好中球数減少の CTCAE グレードの悪化	88/957 (9.2)	30/1,029 (2.9)	35/477 (7.3)	38/474 (8.0)	17/544 (3.1)	455/3,286 (13.8)
好中球数減少の CTCAE グレード 2 以下から グレード 3 以上への悪化	3/957 (0.3)	0	3/477 (0.6)	1/474 (0.2)	0	23/3,286 (0.7)
好中球減少症 (PT)	5/997 (0.5) 1.71 [0.56, 3.99]	0	0	2/479 (0.4) 1.45 [0.18, 5.25]	0	33/3,464 (1.0) 0.78 [0.54, 1.10]
好中球数減少 (PT)	3/997 (0.3) 1.03 [0.21, 3.00]	1/1,070 (0.1) 0.33 [0.01, 1.85]	0	3/479 (0.6) 2.18 [0.45, 6.37]	1/551 (0.2) 0.67 [0.02, 3.71]	11/3,464 (0.3) 0.26 [0.13, 0.47]
リンパ球数低値を示した患者	71/920 (7.7)	89/966 (9.2)	29/444 (6.5)	38/442 (8.6)	48/499 (9.6)	469/3,225 (14.5)
リンパ球数減少の CTCAE グレードの悪化	151/988 (15.3)	196/1,059 (18.5)	66/477 (13.8)	78/474 (16.5)	97/544 (17.8)	970/3,406 (28.5)
リンパ球数減少の CTCAE グレード 2 以下 からグレード 3 以上への悪化	7/987 (0.7)	9/1,052 (0.9)	4/476 (0.8)	3/473 (0.6)	2/541 (0.4)	66/3,403 (1.9)
リンパ球数減症 (PT)	6/997 (0.6) 2.05 [0.75, 4.47]	4/1,070 (0.4) 1.33 [0.36, 3.41]	2/479 (0.4) 1.46 [0.18, 5.26]	3/479 (0.6) 2.18 [0.45, 6.37]	1/551 (0.2) 0.67 [0.02, 3.71]	33/3,464 (1.0) 0.78 [0.54, 1.10]
リンパ球減少数 (PT)	3/997 (0.3) 1.03 [0.21, 3.00]	8/1,070 (0.7) 2.66 [1.15, 5.25]	3/479 (0.6) 2.18 [0.45, 6.39]	2/479 (0.4) 1.45 [0.18, 5.25]	2/551 (0.4) 1.33 [0.16, 4.82]	41/3,464 (1.2) 0.97 [0.70, 1.32]

上段：例数 (%)、下段：発現率 (/100 人・年) [95%信頼区間]

a) 投与 16 週時まで

b) 2015 年 8 月 10 日データカットオフ

併合解析 BARI 4-mg RA PC における、リンパ球数減少及び好中球数減少の CTCAE の最大グレード別の感染症の発現率は、表 68 のとおりであった。好中球数減少については、グレード悪化に伴い感染症の発現率及び重篤な感染症の発現率が増加する明らかな傾向は認められなかった。リンパ球数減少については、4 mg 群においてグレード悪化に伴い感染症の発現率の増加が認められた。

以上より、好中球減少及びリンパ球減少の発現リスク及び感染症との関連について情報提供し、好中球又はリンパ球の低値を示した患者には慎重に投与すること、また、本剤投与中は定期的にモニタリングを実施し、低値を示した場合には休薬や投与中止すること等を注意喚起する予定である。

表 68 リンパ球数減少及び好中球数減少に関する CTCAE の最大グレード別の感染症の発現状況
(併合解析 BARI 4-mg RA PC、投与 24 週時まで)

		感染症		重篤な感染症	
		4 mg 群	プラセボ群	4 mg 群	プラセボ群
好中球数減少	0 (2000 /mm ³ 以上)	313/853 (36.7)	279/985 (28.3)	13/853 (1.5)	16/985 (1.6)
	1 (1500~2000 /mm ³ 未満)	32/74 (43.2)	10/34 (29.4)	1/74 (1.4)	0/34
	2 (1000~1500 /mm ³ 未満)	11/27 (40.7)	0/9	0/27	0/9
	3 (500~1000 /mm ³ 未満)	1/3 (33.3)	1/1 (100.0)	0/3	0/1
	4 (500 /mm ³ 未満)	0/0	0/0	0/0	0/0
リンパ球数減少	0 (1100 /mm ³ 以上)	246/704 (34.9)	201/710 (28.3)	8/704 (1.1)	12/710 (1.7)
	1 (800~1100 /mm ³ 未満)	81/205 (39.5)	65/233 (27.9)	2/205 (1.0)	2/233 (0.9)
	2 (500~800 /mm ³ 未満)	31/71 (43.7)	30/103 (29.1)	3/71 (4.2)	1/103 (1.0)
	3 (200~500 /mm ³ 未満)	4/8 (50.0)	3/13 (23.1)	1/8 (12.5)	1/13 (7.7)
	4 (200 /mm ³ 未満)	0/0	0/0	0/0	0/0

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

好中球数減少を認めた患者の割合は用量依存的に上昇する傾向が認められていること及び CTCAE グレード悪化に伴いリンパ球数減少を認めた患者の感染症発現率が上昇する傾向が認められていることか

ら、本剤投与時の好中球数減少及びリンパ球減少の発現リスク及び感染症との関連について、情報提供する必要がある。また、臨床試験の除外基準や休薬・中止基準も踏まえ、本剤投与開始前及び投与中に重度の好中球数減少及びリンパ球数減少を認める患者には、本剤を投与しないよう注意喚起する必要がある。なお、臨床試験における評価例数及び評価期間は限られており、好中球数減少及びリンパ球数減少に伴う感染症の発現リスクを評価する上で十分とは言えないことから、使用実態下における本剤投与時の好中球数及びリンパ球数の減少と感染症の発現状況について、製造販売後調査等において引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

(2) ヘモグロビン

申請者は、ヘモグロビン値への影響について、以下のように説明している。

第Ⅱ相試験（JADA 試験）、3つの第Ⅲ相試験（JADV 試験、JADX 試験及び JADW 試験）及び長期投与試験である JADY 試験における、4 mg 群のヘモグロビン値の経時変化は、図 11 のとおりであり、本剤投与開始後からヘモグロビン値が減少し、12 週後に最低値を示し、その後ベースライン値に戻った。

併合解析におけるヘモグロビン減少を示した患者の割合は、表 69 のとおり、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたものの、CTCAE グレード 3 以上は少数であった。また、貧血等の有害事象の発現率は、いずれの群も大きな違いは認められなかった。

以上より、ヘモグロビン減少の発現リスクについて情報提供し、ヘモグロビン減少を示した患者には慎重に投与すること、また、本剤投与中は定期的なモニタリングを実施し、低値を示した場合には本剤投与を開始しないこと等を注意喚起する予定である。

表 69 併合解析におけるヘモグロビン減少を示した患者

	BARI 4-mg RA PC ^{a)}		BARI 2-mg vs 4-mg RA ^{a)}			All BARI RA ^{b)} 第Ⅰ相～第Ⅲ相 試験の本剤全用 量群併合
	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4mg 群	プラセボ群	
ヘモグロビン低値を示した患者	191/696 (27.4)	183/747 (24.5)	86/343 (25.1)	95/360 (26.4)	95/407 (23.3)	829/2,451 (33.8)
ヘモグロビン減少（貧血）の CTCAE グレードの悪化	262/988 (26.5)	233/1,059 (22.0)	125/477 (26.2)	142/474 (30.0)	122/544 (22.4)	1,131/3,408 (33.2)
CTCAE グレード 2 以下からグレード 3 以上への悪化	0/988	2/1,059 (0.2)	2/477 (0.4)	0/473	1/544 (0.2)	16/3,407 (0.5)
貧血	20/997 (2.0) 6.84 [4.18, 10.57]	22/1,070 (2.1) 7.32 [4.59, 11.09]	8/479 (1.7) 5.83 [2.52, 11.48]	6/479 (1.3) 4.36 [1.60, 9.49]	8/551 (1.5) 5.33 [2.30, 10.51]	97/3,464 (2.8) 2.30 [1.87, 2.81]
出血性貧血	0	1/1,070 (0.1) 0.33 [0.01, 1.85]	0	0	1/551 (0.2) 0.67 [0.02, 3.71]	2/3,464 (0.1) 0.05 [0.01, 0.17]
正色素性正球性貧血	0	1/1,070 (0.1) 0.33 [0.01, 1.85]	0	0	0	4/3,464 (0.1) 0.09 [0.03, 0.24]
ヘモグロビン減少	2/997 (0.2) 0.68 [0.08, 2.47]	2/1,070 (0.2) 0.67 [0.08, 2.41]	3/479 (0.6) 2.18 [0.45, 6.39]	2/479 (0.4) 1.45 [0.18, 5.25]	2/551 (0.4) 1.33 [0.16, 4.82]	15/3,464 (0.4) 0.36 [0.20, 0.59]
ヘマトクリット減少	0	2/1,070 (0.2) 0.67 [0.08, 2.41]	2/479 (0.4) 1.46 [0.18, 5.26]	0	1/551 (0.2) 0.67 [0.02, 3.71]	7/3,464 (0.2) 0.17 [0.07, 0.34]
赤血球数減少	3/997 (0.3) 1.03 [0.21, 3.00]	0	2/479 (0.4) 1.46 [0.18, 5.26]	2/479 (0.4) 1.45 [0.18, 5.25]	0	10/3,464 (0.3) 0.24 [0.11, 0.44]

上段：例数（%）、下段：発現率（/100 人・年） [95%信頼区間]

a) 投与 16 週時まで

b) 2015 年 8 月 10 日データカットオフ

機構は、以下のように考える。

図 11 のとおり、4 mg 群では投与開始から 24 週時前後までヘモグロビン値の減少が認められ、ヘモグロビン低値及びヘモグロビン減少の CTCAE グレード悪化を認めた患者の割合は、プラセボ群と比較し

て本剤群でわずかに高く、用量依存的な発現率の上昇傾向も認められていたことから、本剤投与時のヘモグロビン減少について情報提供する必要がある。また、本剤投与開始前及び投与中に重度のヘモグロビン減少を認める患者には、本剤を投与しないよう注意喚起する必要がある。使用実態下におけるヘモグロビン低値及び貧血等の関連する有害事象の発現状況について、製造販売後調査等において引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

(3) 血小板数

申請者は、血小板数への影響について、以下のように説明している。

第Ⅱ相試験（JADA 試験）、3つの第Ⅲ相試験（JADV 試験、JADX 試験及びJADW 試験）及び長期投与試験であるJADY 試験における、4 mg 群の血小板数の経時変化は、図 11 のとおりであり、血小板数（平均値）は投与開始 2 週間以内に上昇した後、ベースライン値に近い値まで減少し、その後は投与期間を通じて安定した推移を示した。

血小板数の異常値を示した患者の割合は、表 70 のとおりであった。併合解析 BARI 4-mg RA PC 及び BARI 2-mg vs 4-mg RA において、血小板数の高値を示した患者の割合は、プラセボ群及び 2 mg 群と比較して、4 mg 群で高かった。CTCAE グレード 3 以上の事象は認められなかった。併合解析 All BARI RA（2015 年 8 月 10 日データカットオフ）において、血小板数が 60 万/mm³以下から 60 万/mm³を超える血小板数増加（血小板増加症）を発現した患者は 2.4%（80 例）であった。血小板数増加を認めた 80 例では、本剤投与開始時から血小板数が高値である患者が多く、半数以上の患者で 40 万/mm³を超えていた。上記 80 例において、深部静脈血栓症、末梢動脈血栓症、末梢血管障害各 1 例が認められた。本剤投与前及び投与後の血小板数の推移、有害事象の発現時期やリスク因子の存在等を考慮すると、血小板数増加とこれら 3 例の当該事象との因果関係はないと判断された。血小板増加症による休薬は 2 例、投与中止は 5 例であった。また、脳血管発作により 1 例が休薬した。

表 70 併合解析における血小板数異常を示した患者

	BARI 4-mg RA PC ^{a)}		BARI 2-mg vs 4-mg RA ^{a)}			All BARI RA ^{b)} 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 の本剤全用量群併合
	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4mg 群	プラセボ群	
血小板数低値を示した患者	8/977 (0.8)	12/1,039 (1.2)	2/470 (0.4)	4/469 (0.9)	6/530 (1.1)	42/3,364 (1.2)
血小板数高値を示した患者	201/854 (23.5)	82/923 (8.9)	65/420 (15.5)	98/426 (23.0)	37/482 (7.7)	775/2,996 (25.9)

例数 (%)

a) 投与 16 週時まで

b) 2015 年 8 月 10 日データカットオフ

機構は、以下のとおり考える。

血小板数の増加が認められた患者の割合は、用量依存的に上昇する傾向が認められていることを踏まえると、本剤投与時の血小板数増加の発現リスクについて情報提供するとともに、血小板増加症の患者に対して本剤を投与する際には注意が必要である。また、使用実態下における血小板数増加及び関連する有害事象の発現状況について、製造販売後調査等において引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。なお、血栓塞栓症との関連は明らかではないが、血小板数増加が認められた一部の症例で重篤な血栓塞栓症の発現が認められていること、本剤投与との因果関係は否定されているが 1 例で肺塞栓症による死亡が認められていることから、血栓塞栓症の発現に関しても注意喚起する必要がある。

⑦ 肝機能への影響について

申請者は、肝機能への影響について、以下のように説明している。

本剤の開発初期の臨床試験で、ALT 及び AST の平均値上昇や数例で高値が認められた。同様の報告は、類薬のトファシチニブ（J Rheumatol 2014; 41: 837-52、Arthritis Care Res 2011; 63: 1150-8 等）や MTX（Ann Rheum Dis 2009; 68: 1100-4）でも認められ、また RA 患者でも一般に認められている（Br J Rheumatol 1997; 36: 210-3）。臨床試験では、肝機能検査値に関する除外基準や投与中止又は休薬基準⁵⁰⁾を設定した。

併合解析における肝機能検査値の要約及び肝障害に関連する可能性のある事象⁵¹⁾の発現率は、表 71 のとおりであった。肝障害に関連する可能性のある事象は、プラセボ群と比較して本剤群で高く、2 mg 群と比較して 4 mg 群で高い傾向が認められた。併合解析 All BARI RA（2015 年 8 月 10 日データカットオフ）における 24 週までに ALT 値が基準値上限の 5 倍以上に上昇した患者 30 例のうち、24 例で投与中止又は休薬され、これらの処置により 23 例では ALT 上昇の回復が認められた。併合解析 All BARI RA（2015 年 8 月 10 日データカットオフ）の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、肝障害に関連する可能性のある事象の発現率は、7.1%（241/3,411 例）であり、重篤な事象は 0.2%（7 例）に認められた。重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、重篤な事象、投与中止又は休薬に至った有害事象は少なかった。また、日本人部分集団では、肝障害に関連する可能性のある事象は、17.6%（90/510 例）に認められ、全体集団と比較して高い傾向が認められた。

以上より、本剤投与時の肝機能検査値の上昇について情報提供し、肝機能障害を有する患者には慎重に投与すること、本剤投与中に肝機能検査値の上昇が認められ薬剤性肝障害が疑われる患者には本剤の投与を中止すること等を注意喚起する予定である。

表 71 併合解析における肝機能に関するパラメータ及び肝機能関連事象

	BARI 4-mg RA PC ^{a)}		BARI 2-mg vs 4-mg RA ^{a)}			All BARI RA ^{b)}
	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	第Ⅰ相～第Ⅲ相試験の本剤全用量群併合
ALT						
≥3x ULN	15/988 (1.5)	14/1,059 (1.3)	8/477 (1.7)	6/474 (1.3)	2/544 (0.4)	98/3,407 (2.9)
≥5x ULN	7/988 (0.7)	4/1,059 (0.4)	3/477 (0.6)	4/474 (0.8)	0	29/3,407 (0.9)
≥10x ULN	2/988 (0.2)	0	1/477 (0.2)	1/474 (0.2)	0	7/3,407 (0.2)
ALT（ベースラインが正常値だった患者）						
≥3x ULN	10/902 (1.1)	10/932 (1.1)	2/431 (0.5)	1/435 (0.2)	0	60/3,109 (1.9)
≥5x ULN	4/902 (0.4)	4/932 (0.4)	0	1/435 (0.2)	0	15/3,109 (0.5)
≥10x ULN	1/902 (0.1)	0	0	0	0	3/3,109 (0.1)
ビリルビン						
≥2x	0	1/1059 (0.1)	0	0	0	1/3,407 (0.0)
有害事象						
肝機能に関する有害事象	42 (4.2) 14.37 [10.36, 19.43]	25 (2.3) 8.32 [5.39, 12.29]	13 (2.7) 9.47 [5.04, 16.19]	21 (4.4) 15.26 [9.45, 23.33]	9 (1.6) 6.00 [2.74, 11.39]	241 (7.0) 5.72 [5.02, 6.49]
肝機能に関する重篤な有害事象	3 (0.3) 1.03 [0.21, 3.00]	0	0	1 (0.2) 0.73 [0.02, 4.05]	0	7 (0.2) 0.17 [0.07, 0.34]
肝機能に関する中止に至った有害事象	4 (0.4) 1.37 [0.37, 3.50]	0	1 (0.2) 0.73 [0.02, 4.06]	2 (0.4) 1.45 [0.18, 5.25]	0	16 (0.5) 0.38 [0.22, 0.62]

上段：例数（%）、下段：発現率（/100 人・年） [95%信頼区間]

a) ALT 及びビリルビンは投与 24 週時点まで、有害事象は投与 16 週時点まで

b) 2015 年 8 月 10 日データカットオフ

⁵⁰⁾ 除外基準：直近の AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍超、直近の総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上の慢性肝疾患の既往がある又は合併している患者。中止基準：ALT 又は AST が基準値上限の 8 倍超、休薬後 2 週間以上継続して ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超かつ疲労、悪心、嘔吐、右上腹部痛又は圧痛、発熱、発疹及び／又は好酸球増加症（>5%）が発現。休薬基準：ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超。

⁵¹⁾ 以下に示す SMQ によって検索された MedDRA PT を肝障害に関連する可能性のある有害事象として評価した。① 広義及び狭義の肝臓関連の臨床検査、徴候及び症状 SMQ（SMQ20000008）、② 広義及び狭義の肝由来の胆汁うっ滞及び黄疸 SMQ（SMQ20000009）、③ 広義及び狭義の非感染性肝炎 SMQ（SMQ20000010）、④ 広義及び狭義の肝障害、肝線維症及び肝硬変及びその他の肝障害 SMQ（SMQ20000013）、⑤ 広義及び狭義の肝臓関連の凝固及び出血 SMQ（SMQ20000015）

機構は、以下のとおり考える。

肝障害に関連する可能性のある事象の発現率は、用量依存的な上昇傾向が認められていること、また日本人部分集団では全体集団と比較して発現率がより高い傾向が認められていることを踏まえ、本剤投与時の肝機能への影響について情報提供するとともに、肝機能障害を有する患者には慎重に投与すること、投与中に肝機能検査値異常が認められた場合には休薬又は投与中止を考慮すること等を注意喚起する必要があると考える。また、RA 患者では MTX や NSAIDs 等の肝機能障害のリスクを有する薬剤が本剤と併用される可能性があることから、本剤又は併用薬により肝機能障害のリスクがより高まる可能性は否定できない。使用実態下における本剤投与時の肝機能への影響について、製造販売後調査等において更に検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

⑧ CPK 増加について

申請者は、CPK 増加について、以下のように説明している。

本剤の開発初期の臨床試験で CPK 平均値増加や数例で CPK 高値が認められ、同様の報告は類薬のトファシチニブでも認められている（J Rheumatol 2014; 41: 837-52）。

第Ⅱ相試験（JADA 試験）、3つの第Ⅲ相試験（JADV 試験、JADX 試験及び JADW 試験）及び長期投与試験である JADY 試験における、4 mg 群の CPK の経時変化は、図 12 のとおりであり、本剤投与後 4～8 週間以内に上昇し、その後は高値のまま安定した推移を示した。

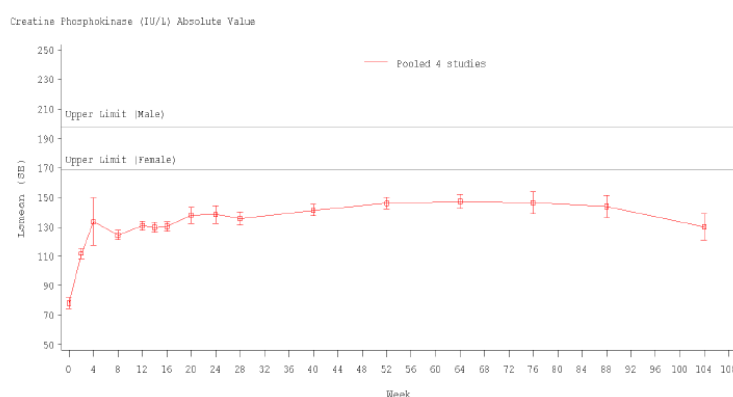


図 12 CPK 値の推移（最小二乗平均値±標準誤差）

（投与開始～投与 104 週、用量変更又は効果不十分による 4 mg 投与への変更前まで）

各併合解析における CPK 高値を示した患者の割合及び筋肉症状に関する事象の発現率は、表 72 のとおりであった。CPK 高値を示した患者の割合及び CPK の CTCAE グレードの悪化が認められた患者の割合は、プラセボ群よりも 2 mg 群で高く、4 mg 群でさらに高かった。併合解析 All BARI RA（2015 年 8 月 10 日データカットオフ）において多く認められた筋肉症状に関連する事象は、筋攣縮 2.0%（68/3,464 例）、筋肉痛 1.0%（33/3,464 例）であったが、CPK 増加と筋肉痛の発現時期には明確な関連性は認められなかった。臨床検査値の CPK 高値又は筋肉症状による投与中止例は 0.2%（8/3,464 例）に認められた。CTCAE グレード 3 の患者、投与中止又は休薬に至る患者は限られていたこと、また、筋肉症状を伴わないことが多く、また、横紋筋融解症として確定された事象はなかったことから、本剤投与による CPK 上昇は臨床的に問題となるものではないと考える。

表 72 併合解析における CPK 高値を示した患者及び筋肉症状に関する事象

	BARI 4-mg RA PC ^{a)}		BARI 2-mg vs 4-mg RA ^{a)}			All BARI RA ^{b)}
	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	第 I 相～第 III 相試験の本剤全用量群併合
CPK 高値を示した患者	302/893 (33.8)	79/954 (8.3)	90/451 (20.0)	153/438 (34.9)	48/494 (9.7)	1,322/3,059 (43.2)
CPK 増加の CTCAE グレードの悪化	322/957 (33.6)	85/1,029 (8.3)	95/476 (20.0)	166/474 (35.0)	51/544 (9.4)	1,396/3,234 (43.2)
CPK 増加の CTCAE グレード 2 以下からグレード 3 以上への悪化	8/956 (0.8)	3/1,028 (0.3)	4/476 (0.8)	7/474 (1.5)	3/543 (0.6)	60/3,226 (1.9)
筋肉症状に関する有害事象	16/997 (1.6) 5.48 [3.13, 8.89]	12/1,070 (1.1) 3.99 [2.06, 6.98]	11/479 (2.3) 8.01 [4.00, 14.34]	10/479 (2.1) 7.27 [3.49, 13.37]	6/551 (1.1) 4.00 [1.47, 8.71]	110/3,464 (3.2) 2.61 [2.15, 3.15]
筋肉症状に関する重篤な有害事象	0	0	0	0	0	2/3,464 (0.1) 0.05 [0.01, 0.17]
筋肉症状に関する中止に至った有害事象	0	1/1,070 (0.1) 0.33 [0.01, 1.85]	0	0	1/551 (0.2) 0.67 [0.02, 3.71]	1/3,464 (0.0) 0.02 [0, 0.13]

上段：例数 (%)、下段：発現率 (/100 人・年) [95%信頼区間]

a) 投与 16 週時まで

b) 2015 年 8 月 10 日データカットオフ

機構は、以下のように考える。

現時点では横紋筋融解症として確定された症例はなく、筋肉症状に関する重篤な事象及び中止に至った事象は極めて限られている。しかしながら、CPK 高値は多くの患者に認められていること、CPK 増加は用量依存的に認められ、持続的な CPK 高値が認められた患者に対する本剤の長期投与時の影響は明らかではないことから、製造販売後調査等において、CPK 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更に検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

⑨ 腎機能への影響について

申請者は、腎機能への影響について、以下のように説明している。

血清クレアチニン (Cr) 値の可逆的かつ用量依存的な増加が、類薬のトファシチニブや開発中の JAK 阻害作用を有する化合物で認められている (Arthritis Rheumatol 2015; 67: 334-43、J Rheumatol 2014; 41: 837-52)。類薬では RA 患者での GFR の軽度低下が認められ、投与中止によりベースライン値に回復したことが報告されている (Arthritis Res Ther 2015; 17: 95)。

第 II 相試験 (JADA 試験)、3 つの第 III 相試験 (JADV 試験、JADX 試験及び JADW 試験) 及び長期投与試験である JADY 試験における、4 mg 群の血清 Cr 値の経時変化は、図 13 のとおりであり、投与 2 週時から 12 週時にかけて増加が認められ、その後は投与期間を通じて高値のまま安定した推移を示した。

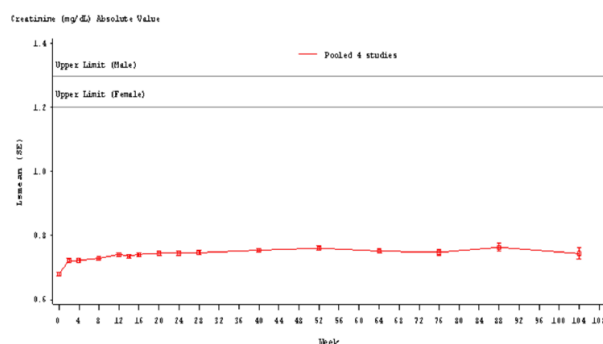


図 13 血清 Cr 値の推移 (最小二乗平均値±標準誤差)
(投与開始～投与 104 週、用量変更又は効果不十分による 4 mg 投与への変更前まで)

併合解析における血清 Cr 高値を示した患者は、表 73 のとおりであり、いずれの投与群も大きな違いは見られなかった。併合解析 All BARI RA（2015 年 8 月 10 日データカットオフ）において、グレード 3 以上の患者は 0.1%（4/3,211 例）であった。腎関連事象により投与中止又は休薬した患者 6 例のうち、2 例は治験開始時から中等度の腎機能障害を有していた。試験終了後、追跡調査が行われた患者（979 例）の血清 Cr 値（平均値及び中央値）は、最終投与時の値（73.0 及び 71.0 $\mu\text{mol/L}$ ）から追跡調査時（69.9 及び 68.0 $\mu\text{mol/L}$ ）にはベースライン値へ回復傾向を示した。

表 73 併合解析における血清 Cr 高値を示した患者

	BARI 4-mg RA PC ^{a)}		BARI 2-mg vs 4-mg RA ^{a)}			All BARI RA ^{b)} 第 I 相～第 III 相試験 の本剤全用量群併合
	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4mg 群	プラセボ群	
血清 Cr 高値を示した患者	23/951 (2.4)	19/989 (1.9)	11/444 (2.5)	16/441 (3.6)	11/484 (2.3)	156/3,166 (4.9)
CTCAE グレードの悪化	23/964 (2.4)	21/1,010 (2.1)	11/453 (2.4)	16/450 (3.6)	12/495 (2.4)	157/3,211 (4.9)
CTCAE グレード 2 以下から グレード 3 以上への悪化	2/964 (0.2)	0/1,010	0/453	2/450 (0.4)	0/495	4/3,211 (0.1)

例数 (%)

a) 投与 16 週時まで

b) 2015 年 8 月 10 日データカットオフ

細胞を用いた腎トランスポーターに関する *in vitro* 試験を踏まえると、本剤が有機カチオントランスポーター（OCT）2 を介した Cr の取り込み及び Multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1、MATE2-K を介した Cr の流出をそれぞれ阻害し、Cr の尿細管分泌が競合的に阻害された可能性が考えられる。

以上より、本剤投与による血清 Cr 値上昇は臨床的に問題となるものではなく、血清 Cr 値の増加が認められた患者に対して用量調節等の注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

血清 Cr 高値の発現率は、プラセボ群と比較して本剤群でより上昇する傾向が認められているが、本剤の臨床試験において、血清 Cr 高値と腎機能関連事象の発現との関連性を示唆する情報は得られていないことを踏まえると、血清 Cr 値増加についての申請者の説明は概ね了承できる。しかしながら、用量依存的に血清 Cr 高値が認められていること、MTX や NSAIDs 等の腎機能障害のリスクを有する薬剤が本剤と併用される可能性があることから、本剤又は併用薬により腎機能障害のリスクがより高まる可能性は否定できない。製造販売後調査等において、本剤投与による腎機能への影響について引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

7.R.2.3 高齢者における投与について

申請者は、高齢者における有害事象の発現状況について、以下のとおり説明している。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において投与群と層別因子（年齢）の交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常は、表 74 のとおりであり、また、併合解析 Modified Ext BARI 2 mg vs 4 mg における年齢別の重篤な感染症及び带状疱疹の発現状況は、表 75 のとおりであった。65 歳未満の重篤な感染症及び带状疱疹の発現状況は、65 歳未満の群における発現率と比較して高い傾向が認められた。

表 74 投与群と層別因子（年齢）の交互作用が認められた有害事象及び臨床検査値異常
（併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA、投与 16 週時まで）

	65 歳未満	65 歳以上
口腔咽頭痛	1.9 (0.7, 5.1)	0
好中球数低値	0.9 (0.5, 1.6)	7.8 (1.0, 62.7)

オッズ比 (95%信頼区間)

交互作用 p 値 ≤ 0.1

表 75 年齢区分別の有害事象 (Modified Ext BARI 2 mg vs 4mg^{a)})

	65 歳未満		65 歳以上	
	2 mg 群 (397 例)	4 mg 群 (392 例)	2 mg 群 (82 例)	4 mg 群 (87 例)
重篤な感染症	12 (3.0%) 2.67 [1.38, 4.66]	22 (5.6%) 5.58 [3.50, 8.44]	6 (7.3%) 5.97 [2.19, 12.98]	5 (5.7%) 4.96 [1.61, 11.58]
带状疱疹	11 (2.8%) 2.45 [1.22, 4.38]	13 (3.3%) 3.25 [1.73, 5.56]	4 (4.9%) 3.92 [1.07, 10.03]	7 (8.0%) 7.14 [2.87, 14.71]

例数 (%)、発現率 (100 人・年) [95%信頼区間]

a) 2016 年 9 月 1 日データカットオフ

併合解析 All BARI RA (2015 年 8 月 10 日データカットオフ) の年齢別の有害事象の発現状況は、表 76 のとおりであった。85 歳以上は 1 例、75 歳～84 歳は 76 例と限られているものの、65 歳未満における発現率と比較して、65 歳以上の集団では重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、心臓障害 (SOC)、腎および尿路障害 (SOC)、血管障害 (SOC) に属する有害事象、並びに事故および損傷 (SMQ)、中枢神経系出血および脳血管性疾患 (SMQ)、悪性疾患 (SMQ)、骨髄抑制に関する事象 (SMQ) 及び低血圧、転倒、骨折に属する事象が報告された患者の割合に高い傾向が認められた。

表 76 年齢区分別の有害事象 (併合解析 All BARI RA^{a)}、全体集団)

	65 歳未満 (2,859 例)	65 歳～74 歳 (528 例)	75 歳～84 歳 (76 例)	85 歳以上 (1 例)
全有害事象	2,161 (75.6)	423 (80.1)	63 (82.9)	1 (100)
重篤な有害事象	263 (9.2)	99 (18.8)	22 (28.9)	0
死亡に至った有害事象	2 (0.1)	1 (0.2)	3 (3.9)	0
投与中止に至った有害事象	182 (6.4)	61 (11.6)	12 (15.8)	0

例数 (%)

a) 2015 年 8 月 10 日データカットオフ

機構は、以下のように考える。

現時点では、加齢に伴う安全性への影響について結論付けることは困難であるが、臨床試験では、高齢者で重篤な有害事象等の発現率が高い傾向が認められ、非高齢者患者と比較してより多いと想定される腎機能障害を有する被験者で本剤の曝露量の上昇が認められていることから、高齢者に対して本剤を投与する際には慎重に経過を観察するよう注意喚起が必要である。また、高齢者の投与例は限られていることから、製造販売後調査において引き続き情報収集し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

以上の 7.R.2.1～3 の検討を踏まえ、機構は、臨床試験において認められた本剤の安全性プロファイル、本剤の薬理作用等を踏まえると、本剤投与時には带状疱疹、結核等を含めた重篤な感染症、悪性腫瘍、消化管穿孔、血球減少、脂質異常等の発現に注意する必要があると考える。また、本剤は、類薬及び RA に使用される生物製剤と同程度のリスクを有すると考えられることから、本剤に関する十分な知識と RA に対する薬物治療の知識と経験をもつ医師による使用を前提として、類薬と同様の注意喚起をすることで有害事象は管理可能と考える。ただし、4 mg 群における重篤な感染症、带状疱疹、悪性腫瘍、骨髄抑制、肝機能検査値異常等の発現率は、2 mg 群と比較して高い傾向があることから、4 mg 1 日 1 回投与のリスクは 2 mg 1 日 1 回投与よりも相対的に高い可能性があり、本剤の用法・用量については、各用量のベネフィットとリスクを踏まえ、慎重に選択することが重要と考える (用法・用量については、7.R.5 の項参照)。

以上の本剤の安全性に係る機構の判断については、専門協議において更に議論したい。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、想定される本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

2014年に発行された一般社団法人日本リウマチ学会の診療ガイドラインでは、JAK 阻害薬は、1 剤以上の生物製剤で効果不十分であった場合の選択肢として弱い推奨と記載されている（日本リウマチ学会診療ガイドライン 2014）。また、2015 年版 ACR 診療ガイドラインでは、JAK 阻害薬は、罹病期間の長い RA 患者に対し cDMARDs 単独投与で効果不十分な場合の選択肢としては強く推奨、生物製剤で効果不十分な場合には条件付きの推奨と記載されている（Arthritis Care Res 2016; 68: 1-25）。2016 年版 EULAR リコメンデーションにおいては、JAK 阻害薬は、生物製剤と同等の位置付けとされ、高い自己抗体価や高い疾患活動性等の予後不良因子を有する cDMARDs で効果不十分な場合、又は予後不良因子を有さずとも 2 剤の cDMARDs が効果不十分な場合若しくは 1 剤目の生物製剤が効果不十分な場合の選択肢として推奨されている（Ann Rheum Dis 2017; 0: 1-18）。

これら各種診療ガイドラインにて JAK 阻害薬の対象患者とされる MTX を含む cDMARDs で効果不十分な患者を対象とした試験（JADV 試験、JADX 試験）及び生物製剤で効果不十分な患者を対象とした試験（JADW 試験）において、本剤 4 mg 1 日 1 回投与は、ACR20%改善率、DAS28-hsCRP 変化量等の有効性項目においてプラセボに対する有効性が認められ、また、忍容性も許容可能であった。また、cDMARDs 未治療又は MTX 投与開始直後の患者を対象とした JADZ 試験において、本剤 4 mg 単独群の MTX 単独群に対する非劣性が示されたことから、既存治療に不耐容と考えられる MTX や他の cDMARDs による治療歴のない RA 患者に対しても有用性が期待できる。

以上より、本剤の臨床的位置付けとして、診療ガイドラインで推奨されている cDMARDs で効果不十分な場合及び生物製剤で効果不十分な場合に加え、既存治療に不耐容と考えられる MTX や他の cDMARDs による治療歴のない RA 患者に対しても本剤は治療選択肢の一つとなり得る可能性があると考ええる。

機構は、以下のように考える。

近年の RA に対する治療方針は、可能な限り診断早期より MTX を中心とする cDMARDs による治療を開始することが望ましいとされ、生物製剤は、原則として、cDMARDs により十分な効果が認められない又は副作用等により cDMARDs が使用できない中等症から重度の患者に対して使用する薬剤として位置付けられている（日本リウマチ学会診療ガイドライン 2014、Arthritis Care Res 2016; 68: 1、Ann Rheum Dis 2017; 0: 1-18）。

7.R.1 の項のとおり、提出された臨床試験成績より、MTX を含む cDMARDs で効果不十分な患者を対象とした試験（JADV 試験、JADX 試験）及び TNF 阻害薬で効果不十分な患者を対象とした試験（JADW 試験）において、本剤の有効性は示されている。一方、以下の①～③の本剤のリスクを考慮すると、本剤は MTX や他の cDMARDs による治療歴のない RA 患者に対して積極的に使用すべきものではなく、生物製剤と同様に、本剤は MTX 等の既存の cDMARDs による治療で効果不十分な RA 患者に対する治療選択肢の一つとして使用される薬剤である。

①7.R.2 の項のとおり、現時点で本剤の安全性プロファイル及びそのリスクの程度は生物製剤と類似していると考えられる。

②臨床試験における長期投与時のデータは限られていることから、長期投与時の重篤な感染症の発現や悪性腫瘍誘発等の潜在的なリスクの可能性は否定できない。

③cDMARDs 未治療又は MTX 投与開始直後の RA 患者を対象とした JADZ 試験において、4 mg 群の MTX 単独群に対する非劣性は示されている一方で、本剤群では MTX 単独群と比較して、带状疱疹

の発現が多く認められている。

また、本剤は生物製剤と同様のリスクを有すると考えられ、RA に使用される生物製剤との併用経験もないことから、本剤と生物製剤との併用は避けるべきである。加えて、本剤は経口剤ゆえに安易に使用されることのないよう、重篤な感染症等に対応できる医療機関において、RA に対する薬物療法の知識と経験を有する医師が本剤と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、前治療歴や予後不良因子の有無を含め個々の患者の状態に応じて、本剤の投与の適否を慎重に判断するよう、医療現場に十分に注意喚起する必要がある。

以上の本剤の臨床的位置付けに係る機構の判断については、専門協議において更に議論したい。

7.R.4 効能又は効果について

機構は、7.R.1 の項のとおり、提出された臨床試験成績より、RA における主要な臨床症状である関節痛等の症状及び関節の構造的損傷の抑制効果に対する本剤の有効性は示されていると考える。一方、7.R.3 の項のとおり、本剤は原則として既存治療で効果不十分な RA 患者に対して使用することが適切であることから、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（関節の構造的損傷の防止を含む）」と設定することが適切と考える。ただし、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、RA に対して使用される生物製剤及び類薬のトファシチニブにおける注意喚起の内容を参考に、過去に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存する場合に使用する旨を注意喚起する必要があると考える。

以上の本剤の効能・効果に係る機構の判断については、専門協議において更に議論したい。

7.R.5 用法及び用量について

7.R.5.1 用法及び用量について

申請者は、申請用法・用量を「通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 2 mg に減量することができる。」と設定した根拠について、以下のように説明している。

本剤の有効性について、7.R.1 の項のとおり、2 mg 及び 4 mg のいずれにおいても有効性が認められ、プラセボ群及び 2 mg 群に対して 4 mg 群でより高い有効性が示唆されたことに加え、最新の RA 診療ガイドラインでは、より早期に厳しい寛解基準の達成を目指すこと（Ann Rheum Dis 2016; 75: 3-15）、また DAS28-hsCRP の早期改善が mTSS の変化量の減少に繋がる可能性がある（BMC Musculoskelet Disord 2011; 12: 120、Medicine (Baltimore) 2016; 95:e3476 等）との報告を踏まえ、2 mg と比較して 4 mg の有効性がより優れていると判断した。

一方、本剤の安全性について、7.R.2 の項のとおり、2mg 及び 4 mg で認められた安全性プロファイルは許容可能と考えられ、帯状疱疹や重篤な感染症等では用量依存的な傾向が認められたものの、両用量間の発現状況に明らかな違いは認められず、現時点までに投与期間の延長に伴う重篤な感染症や悪性腫瘍等の有害事象の発現率の増加は認められなかったことから、2 mg 及び 4 mg はいずれも臨床的に問題となる明らかなリスクは示唆されておらず、忍容可能と考える。

また、長期投与試験である JADY 試験において、4 mg 1 日 1 回投与を 15 カ月以上継続し、低疾患活動性又は寛解が持続している患者⁵²⁾を無作為に 2 mg 又は 4 mg に再割り付けし、二重盲検下で 4 mg 1 日 1 回継続投与又は 2 mg 1 日 1 回投与の検討を行った。その結果、表 77 のとおり、2 mg 減量群では 4 mg 継続群と比較して、疾患活動性の評価項目である CDAI、HAQ-DI、DAS28-hsCRP、SDAI の変化量が増加する傾向が認められたが、低疾患活動性 (CDAI $\leq$ 10) を維持した患者の割合は両群ともに高く、また、表 78 のとおり、日本人部分集団においても同様の傾向が認められたことから、4 mg 投与により疾患活動性がコントロールされている患者の一部では 2 mg への減量が可能と考えた。

なお、国内第Ⅱ相試験 (JADN 試験) における投与 12 週時の主要評価項目では、2 mg 群及び 4 mg 群間の有効性に明確な差異は認められていない。この原因としては、当該試験では他の試験と比較して、疼痛関節数 (TJC)、腫脹関節数 (SJC)、VAS による患者及び評価者の全般疾患活動度、hsCRP 等の各 ACR コンポーネントの数値が小さく、疾患重症度が軽度の患者が比較的多く組み入れられたため、改善基準を達成した患者割合による評価では、用量間の差を検出することがより困難であった可能性が考えられた。

以上を踏まえ、申請用法及び用量を「通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 2 mg に減量することができる。」と設定した。

表 77 再割り付け後 12 週時の本剤 2 mg 減量群と本剤 4 mg 継続投与群の比較 (NRI、mLOCF)

再割り付け後の投与群	JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験併合		JADZ 試験	
	2 mg 減量群	4 mg 継続群	2 mg 減量群	4 mg 継続群
CDAI 低疾患活動性 (CDAI $\leq$ 10)	83.0 (326/393)	90.7 (359/396)	90.2 (55/61)	95.2 (60/63)
CDAI 寛解 (CDAI $\leq$ 2.8)	36.4 (143/393)	39.9 (158/396)	67.2 (41/61)	74.6 (47/63)
Δ CDAI	1.84 $\pm$ 5.92 (383)	0.58 $\pm$ 3.75 (390)	1.67 $\pm$ 4.15 (58)	1.22 $\pm$ 3.42 (63)
Δ HAQ-DI	0.05 $\pm$ 0.29 (383)	0.02 $\pm$ 0.26 (390)	0.04 $\pm$ 0.22 (59)	0.04 $\pm$ 0.21 (63)
Δ DAS28-hsCRP	0.33 $\pm$ 0.83 (379)	0.09 $\pm$ 0.70 (387)	0.31 $\pm$ 0.69 (58)	0.17 $\pm$ 0.71 (63)
Δ SDAI	2.08 $\pm$ 6.08 (379)	0.68 $\pm$ 4.06 (387)	1.87 $\pm$ 4.39 (57)	1.17 $\pm$ 3.61 (63)

% (例数) 又は平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)

カットオフ日: 2016 年 9 月 1 日

表 78 再割り付け後 12 週時の本剤 2 mg 減量群と本剤 4 mg 継続投与群の比較 (日本人部分集団、mLOCF)

再割り付け後の投与群	JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験併合		JADZ 試験	
	2 mg 減量群	4 mg 継続群	2 mg 減量群	4 mg 継続群
Δ CDAI	0.08 $\pm$ 2.19 (61)	0.18 $\pm$ 2.34 (61)	1.74 $\pm$ 5.41 (14)	0.84 $\pm$ 2.97 (14)
Δ HAQ-DI	0.01 $\pm$ 0.16 (61)	-0.03 $\pm$ 0.20 (61)	0.04 $\pm$ 0.15 (15)	0.01 $\pm$ 0.08 (14)
Δ DAS28-hsCRP	0.10 $\pm$ 0.60 (61)	0.05 $\pm$ 0.53 (61)	0.30 $\pm$ 0.75 (14)	-0.01 $\pm$ 0.59 (14)
Δ SDAI	0.20 $\pm$ 2.45 (61)	0.23 $\pm$ 2.41 (61)	1.85 $\pm$ 5.71 (13)	0.67 $\pm$ 3.07 (14)

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)

カットオフ日: 2016 年 9 月 1 日

機構は、以下のように考える。

有効性について、7.R.1 の項のとおり、以下の①～③等を踏まえ、本剤の有効性については、2 mg と 4 mg いずれも RA に対する有効性が期待でき、4 mg でより高い有効性が期待できると判断した。

- ① 2 mg 群及び 4 mg 群が設定された JADX 試験及び JADW 試験において、2 mg 群と比較して 4 mg 群で ACR20%改善率、及び SDAI 寛解率等の他の有効性評価項目で高い傾向が認められ、また、DAS28-hsCRP で早期に改善傾向が認められており、2 mg 群と比較して 4 mg 群でより高い臨床症状の改善効果が示唆された。
- ② JADZ 試験、JADV 試験及び JADX 試験等で 4 mg の mTSS の変化量の進行抑制が認められ、2 mg の関節の構造的損傷の抑制効果は 4 mg と比較して低い可能性がある。

⁵²⁾ JADV 試験、JADX 試験又は JADW 試験からの患者では低疾患活動性 (CDAI スコア $\leq$ 10) が、JADZ 試験からの患者では寛解 (CDAI スコア $\leq$ 2.8) が、JADY 試験で 3 カ月以上持続した患者。

- ③ JADN 試験において、投与 12 週時の ACR20%改善率で 2 mg 群と 4 mg 群で明らかな差は認められなかったものの、DAS28-hsCRP 経時推移や他の有効性評価項目、JADW 試験及び JADX 試験の日本人部分集団の成績においても 2 mg 群と比較して 4 mg 群でより高い有効性を示唆する成績であった。

安全性について、7.R.2 の項のとおり、以下の④及び⑤等を踏まえ、現時点で 2 mg 及び 4 mg について、既存の類薬や生物製剤の発現率を大きく上回る結果はなく、同程度のリスクを有すると判断できる。

- ④ 臨床試験における本剤の安全性プロファイル、本剤の薬理作用等を踏まえると、本剤投与時には带状疱疹、結核等を含めた重篤な感染症、悪性腫瘍、血球減少、脂質異常等の発現の可能性が示唆されているものの、認められた事象は RA に対して使用される既存の生物製剤及び類薬のトファシニブと類似していると考えられる。
- ⑤ 多くの症例と長期の観察期間を含む併合解析 Modified Bari 4-mg RA 及び併合解析 Modified Ext BARI 2-mg vs 4-mg 等における 4 mg 群における带状疱疹を含む重篤な感染症等の発現率は既存薬を大きく上回る傾向は認められていない。

以上の検討内容、また、近年の RA 診療ガイドライン等において、より早期に、より深い臨床的寛解を目指すことが RA の治療目標とされていることを踏まえると、既存治療で効果不十分な RA 患者に対する本剤の開始用量を 4 mg と設定することは可能と考える。

一方、既存薬の発現率を大きく上回る結果ではないものの、併合解析 Modified Ext BARI 2-mg vs 4-mg において、重篤な感染症や悪性腫瘍等の発現率は 4 mg 群で相対的に高く、带状疱疹の発現率についても同様の傾向を認めたこと、併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において用量依存的な臨床検査値異常変動も認められていることから、重篤な感染症や带状疱疹等の有害事象の発現リスクは、用量依存的に上昇する可能性がある。また、長期投与時のデータが限られており、本剤の長期投与に伴い潜在的に副作用の発現リスクが上昇する可能性は否定できない。

以上を踏まえ、機構は、本剤 4 mg 投与により臨床的寛解又は低疾患活動性を達成した患者、副作用の発現リスクが高い患者、全身曝露が高くなる可能性が考えられる患者 (6.R.2、7.R.5.2 の項参照) 等では、患者の状態に応じて 2 mg を投与することが望ましいと考え、本剤の用法・用量を「通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。」と設定することが適切であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.2 腎機能障害を有する患者における本剤の薬物動態について

申請者は、腎機能障害を有する患者において本剤の投与量を調節する必要性について、以下のように説明している。

中等度の腎機能障害を有する患者に本剤を投与したとき、本剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ約 1.5 倍及び約 2.2 倍であり、腎機能障害の重症化に伴い、 AUC が増加する傾向にあった（6.2.2.1 の項参照）。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の試験成績を用いて構築した母集団薬物動態モデル（6.2.3.1 の項参照）より推定した正常腎機能 RA 患者に 4 mg を 1 日 1 回投与したとき及び中等度の腎機能障害を有する RA 患者に 2 mg を 1 日 1 回投与したときの $AUC_{\tau, ss}$ は図 14 のとおりであり、中等度の腎機能障害を有する RA 患者に 2 mg を 1 日 1 回投与したときの AUC は、正常腎機能 RA 患者への 4 mg 1 日 1 回投与時の AUC を超えなかった。

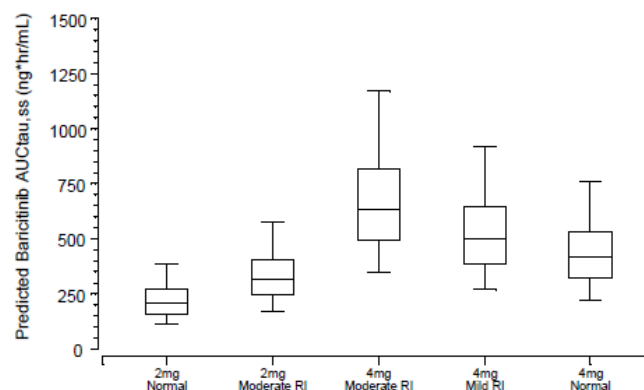


図 14 定常状態における腎機能障害の重症度別（正常から中等度）推定曝露量

4 つの第Ⅲ相試験（JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験及び JADZ 試験）において、中等度の腎機能障害を有する RA 患者⁵³⁾では 4 mg 群に割り付けられた場合には、2 mg を投与することと設定した。各試験の主要評価項目である ACR20%改善率の腎機能別の部分集団解析結果は、表 79 のとおりであり、正常又は軽度の腎機能障害を有する RA 患者と中等度の腎機能障害を有する RA 患者で類似していた。

表 79 国際共同第Ⅲ相試験における腎機能障害の重症度別 ACR20%改善率^{a)}

	4 mg 群		2 mg 群	
	中等度腎機能障害 RA 患者 ^{b)} (eGFR<60 mL/min/1.73m ²)	正常又は軽度腎機能障害 RA 患者 (eGFR≥60 mL/min/1.73m ²)	中等度腎機能障害 RA 患者 (eGFR<60 mL/min/1.73m ²)	正常又は軽度腎機能障害 RA 患者 (eGFR≥60 mL/min/1.73m ²)
JADZ 試験 (本剤/MTX 併用群)	6/10 (60.0%)	162/205 (79.0%)	—	—
JADZ 試験 (本剤単独群)	4/5 (80.0%)	118/154 (76.6%)	—	—
JADV 試験	11/15 (73.3%)	328/472 (69.5%)	—	—
JADX 試験	8/19 (42.1%)	131/207 (63.3%)	7/15 (46.7%)	144/214 (67.3%)
JADW 試験	5/10 (50.0%)	93/167 (55.7%)	5/12 (41.7%)	80/162 (49.4%)

例数 (%)

a) ACR20%改善率は、JADZ 試験は投与 24 週時に、JADV 試験、JADX 試験及び JADW 試験は投与 12 週時に評価。

b) 中等度の腎機能障害を有する RA 患者では 2 mg が投与された。

安全性について、第Ⅱ相試験（JADA 試験）、4 つの第Ⅲ相試験（JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験及び JADZ 試験）及び長期投与試験である JADY 試験（2016 年 1 月 1 日データカットオフ）における 4 mg 投与例（2,579 例）の有害事象の発現率は、 $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 集団の 78.1%（1,909/2,444 例）に対して、 $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 集団⁵⁴⁾は 85.9%（116/135 例）と高い傾向が認められた。また、重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 11.7%（286/2,444 例）に対して、25.9%（35/135 例）と同様の傾向が認め

⁵³⁾ $eGFR$ が $40 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満の RA 患者は除外された。

⁵⁴⁾ 4 mg 群に割り付けられた $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ の患者は、JADA 試験を除き、2 mg 1 日 1 回投与に用量調節された。併合解析は、2 mg 1 日 1 回投与に用量調節された患者を対象とした。

られた。ベースライン時の合併症 (SOC) について、筋骨格系および結合組織障害 (eGFR $\geq$ 60 mL/min/1.73 m² 集団 : 33.0%、eGFR<60 mL/min/1.73 m² 集団 : 57.0%、以下同順)、胃腸障害 (23.1%、40.7%)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 (12.3%、21.5%)、神経系障害 (10.5%、24.4%) 心臓障害 (7.2%、14.8%)、感染症および寄生虫症 (13.4%、16.3%) 等で、eGFR<60 mL/min/1.73 m² 集団で高い傾向が認められたことから、中等度の腎機能障害を有する患者ではより悪い健康状態の患者集団であったことが、腎機能正常な患者集団よりも有害事象の発現率が高い傾向が認められた要因の一つと考えられた。

以上より、中等度の腎機能障害を有する RA 患者における用法・用量を 2 mg 1 日 1 回投与に調節することは適切と考える。また、重度の腎機能障害患者については、JADL 試験において、正常腎機能患者と比較して CL/F が約 1/4 であり、本剤の曝露量増加が認められたこと、これらの患者に対する本剤投与時の有効性及び安全性は検討されていないことから、本剤を投与しないよう注意喚起することが適切と考える。

表 80 腎機能障害の重症度別有害事象 (SOC) の発現結果

SOC 分類	正常又は軽度腎機能障害 RA 患者 (eGFR $\geq$ 60 mL/min/1.73 m ²) (2,444 例)	中等度腎機能障害 RA 患者 (eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²) (135 例)
血液およびリンパ系障害	204 (8.3)	9 (6.7)
心臓障害	68 (2.8)	10 (7.4)
先天性、家族性および遺伝障害	5 (0.2)	1 (0.7)
耳および迷路障害	66 (2.7)	1 (0.7)
内分泌障害	17 (0.7)	1 (0.7)
眼障害	127 (5.2)	10 (7.4)
胃腸障害	563 (23.0)	39 (28.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	215 (8.8)	17 (12.6)
肝胆道系障害	100 (4.1)	5 (3.7)
免疫系障害	25 (1.0)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	1,185 (48.5)	74 (54.8)
傷害、中毒および処置合併症	321 (13.1)	22 (16.3)
臨床検査	421 (16.9)	26 (19.3)
代謝および栄養障害	303 (12.4)	17 (12.6)
筋骨格系および結合組織障害	511 (20.9)	47 (34.8)
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)	66 (2.7)	5 (3.7)
神経系障害	280 (11.5)	21 (15.6)
妊娠、産褥および周産期の状態	4 (0.2)	0
精神障害	119 (4.9)	9 (6.7)
腎および尿路障害	74 (3.0)	16 (11.9)
生殖系および乳房障害	82 (3.4)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	271 (11.1)	26 (19.3)
皮膚および皮下組織障害	264 (10.8)	17 (12.6)
社会環境	6 (0.2)	0
外科および内科措置	133 (5.4)	18 (13.3)
血管障害	177 (7.2)	12 (8.9)

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

中等度の腎機能障害を有する患者における全身曝露は、腎機能が正常な患者と比較して約 2 倍上昇したことを踏まえ、第Ⅲ相試験では、中等度の腎機能障害を有する RA 患者における用量は本剤 2 mg を 1 日 1 回投与に調節され、当該患者における有効性は、正常又は軽度の腎機能障害を有する RA 患者に本剤 4 mg を 1 日 1 回投与したときの有効性と明らかな違いは認められていない。また、検討例数は限られているものの、本剤 2 mg を 1 日 1 回投与した中等度の腎機能障害を有する RA 患者において不応となる事象は認められていないことから、中等度の腎機能障害を有する RA 患者に対する推奨用量を 2 mg 1 日 1 回投与と設定することは可能である。ただし、正常又は軽度の腎機能障害を有する RA 患者と

比較して、中等度の腎機能障害を有する RA 患者では有害事象の発現率が高い傾向が認められていることから、当該患者に本剤を投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、投与継続の適否を慎重に判断するよう注意喚起することが必要と考える。

また、重度の腎機能障害を有する RA 患者については、本剤投与時の有効性及び安全性は検討されておらず、JADL 試験より本剤曝露量の上昇が考えられることから、本剤を投与しないよう注意喚起することが必要である。さらに、腎機能障害を有する RA 患者における本剤の有効性及び安全性については検討例数が限られていることから、製造販売後調査等において引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

7.R.6 製造販売後の安全対策について

申請者は、RA 患者を対象に、製造販売後の使用実態下において本剤の長期投与時を含めた安全性等を確認することを目的とした製造販売後調査を実施し、悪性腫瘍や重篤な感染症等の発現状況を収集するとともに、適切な外部対照との比較可能な手法等を用いて、本剤の安全性について更に検討を行うことを予定している。

機構は、以下のように考える。

本剤投与時に JAK 阻害作用を有する他の薬剤と同様の有害事象が発現する可能性は否定できず、臨床試験において認められた重篤な感染症（帯状疱疹、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、RA に対して使用される既存の生物製剤及び類薬のトファシチニブと類似していると考えられる。したがって、本剤についても、既存の生物製剤やトファシチニブと同様、使用医師を本剤に関する十分な知識と RA に対する薬物治療の知識と経験をもつ医師とすること、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、少なくとも既存薬と同等の安全対策を講じる必要がある。

また、毒性試験において胚・胎児への影響が認められていること等から、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、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することを徹底する必要がある（5.R.1 の項参照）。

さらに、本剤の長期の使用経験は限られていること及び本剤の薬理作用を踏まえると、帯状疱疹、結核等を含めた重篤な感染症、悪性腫瘍、血球減少、脂質異常等の重篤な有害事象の発現の可能性が否定できず、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も否定できないことから、本剤を使用した全ての患者を対象とする製造販売後調査を実施し、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するとともに、適切な外部対照との比較等の手法を用いて、本剤投与時の安全性について、引き続き慎重に検討する必要がある。

以上の本剤の製造販売後の検討事項については、専門協議において更に議論したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.4、CTD 5.3.5.1.5、CTD 5.3.5.1.6、CTD 5.3.5.1.7、CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 一部の被験者が前治療に係る選択基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた
- 一部の被験者が甲状腺機能に係る除外基準に抵触しているにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた
- 治験実施計画書からの逸脱（併用薬の治験参加前の使用期間に係る規定の不遵守、前治療薬の使用制限に係る規定の不遵守、不要な採血及び X 線検査の実施）

治験依頼者

- 一部の被験者が前治療に係る選択基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた件及び治験実施計画書からの逸脱（併用薬の治験参加前の使用期間に係る規定の不遵守、前治療薬の使用制限に係る規定の不遵守）に関し、モニタリングで適切に把握していなかった

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な RA に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。ただし、臨床試験において認められた有効性及び安全性プロファイル、並びに薬理作用と関連すると考えられる潜在的リスクを踏まえると、既存治療の効果が期待できる RA に対しては、本品目以外の治療法を選択することが適当であると考ええる。本剤は既存治療で効果不十分な RA に対する新たな治療選択肢の一つを提供するものであり、一定の臨床的意義はあると考える。

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、RA に対して使用される生物製剤及び類薬のトファシチニブ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本剤を使用した全ての患者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、悪性腫瘍等の発現について、適切な外部対象と比較する等の手法を用いて、本剤投与時の安全性及び有効性について引き続き慎重に検討し、得られた情報は速やかに医師、看護師、薬剤師、患者等に対して適切に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。

10. その他

国際共同第Ⅲ相試験で用いられた主な有効性評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
ACR20%、50%又は70%改善率	68 関節における圧痛関節数及び 66 関節における腫脹関節数が 20%、50%又は 70%以上減少し、かつ、被験者による VAS を用いた疼痛評価、被験者による VAS を用いた全般評価、医師による VAS を用いた全般評価、日常生活動作の評価（HAQ-DI：RA 特有の健康評価に関する質問票）、又は高感度 C-反応性タンパク（hsCRP）若しくは赤血球沈降速度（ESR）のうち 3 項目以上が、20%、50%又は 70%以上改善した被験者の割合
CDAI	28 関節における圧痛関節数（TJC）及び腫脹関節数（SJC）、医師による VAS を用いた全般評価（EGA）並びに被験者による VAS を用いた全般評価（PGA）を要素とし、以下の計算式により算出される疾患活動性の評価スコア $\text{CDAI} = \text{TJC} + \text{SJC} + \text{EGA} + \text{PGA}$
CDAI 寛解	評価時に CDAI が 2.8 以下
CDAI 低疾患活動性	評価時に CDAI が 10 以下
DAS28-hsCRP	28 関節における圧痛関節数（TJC）及び腫脹関節数（SJC）、高感度 C-反応性タンパク（hsCRP）、並びに被験者による VAS を用いた全般評価を要素とし、以下の計算式により算出される疾患活動性の評価スコア $\text{DAS28} = 0.56\sqrt{\text{TJC}} + 0.28\sqrt{\text{SJC}} + 0.36\{\ln(\text{hsCRP} + 1)\} + 0.014 \times \text{GH} + 0.96$
HAQ-DI	RA 患者の日常生活動作に関連する 8 分野（衣服の着脱／身支度、起立、食事、歩行、衛生、届く範囲、握力及び家事や雑用）の質問について、被験者による自己認識難易度（0～3）から算出（各分野のスコアの平均）される身体機能の評価スコア
mTSS	両手／両手首及び両足の X 線画像より、44 関節の骨びらん及び 42 関節の関節裂隙狭小化の程度をそれぞれ数値化し、合算して算出される関節の構造的損傷の評価スコア。
SDAI	28 関節における圧痛関節数及び腫脹関節数、高感度 C-反応性タンパク（hsCRP）、医師による VAS を用いた全般評価（EGA）並びに被験者による VAS を用いた全般評価（PGA）を要素とし、以下の計算式により算出される疾患活動性の評価スコア $\text{CDAI} = \text{TJC} + \text{SJC} + \text{hsCRP} + \text{EGA} + \text{PGA}$
SDAI 寛解	評価時に SDAI が 3.3 以下

VAS：Visual analog scale

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 5 月 19 日

申請品目

[販 売 名] オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg
[一 般 名] バリシチニブ
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 3 月 11 日

1. 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、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「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。

米国 Eli Lilly 社は、2017 年 4 月 14 日に、米国にて承認申請中のオルミエント錠 [REDACTED] [REDACTED] に関して、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration、FDA）から、現時点では本剤を関節リウマチ（以下、RA）に対して承認できない旨の Complete Response Letter を受領したとのプレスリリース (<http://lilly.mediaroom.com/index.php?s=9042&item=137646>) を発出した。[REDACTED] [REDACTED] 申請者の現時点での考え、並びに機構の見解は以下のとおりであり、これらの内容を含めて専門協議を実施した。

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] FDA は、[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] 用量を決定するための追加の臨床試験成績が必要との見解を示した。

申請者は、VTE について、以下のように説明している。

深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現状況は、表 81 のとおりであった。深部静脈血栓及び肺塞栓症の発現は本剤投与例で認められた。発現したすべての症例が肥満、既往歴等の VTE のリスク因子を有しており、本剤投与との因果関係は否定された。死亡は、肺塞栓症 1 例で認められ、リスク因子として慢性心不全の既往、肥満を有しており、本剤投与との因果関係は否定された。

日本人部分集団では、深部静脈血栓症 3/514 例に認められ、1 例は重篤であったが、本剤投与中止及び抗凝固療法により回復した。発現した症例において、肥満及び喫煙歴（各 2 例）、深部静脈血栓の既往歴、下肢静脈瘤及び下腿浮腫（各 1 例）等のリスク因子を有しており、いずれも本剤投与との因果関係は否定された。肺塞栓症の発現は認められなかった。

また、本剤が投与された全被験者（3,492 例）のうち VTE の発現が認められた 24 例（深部静脈血栓症及び肺塞栓症の重複 4 例）のうち、事象発現時までに 60 万/mm³を超える血小板数増加を認めた被験者は 2 例であった。1 例は試験開始時より 4 mg が投与され、血小板数はベースライン時（58.9 万/mm³）であり、本剤投与開始後に上昇が認められ、事象発現時は 65.2 万/mm³であった。なお、深部静脈血栓症のリスク因子である下腿浮腫を有していた。もう 1 例は、試験開始時はプラセボが投与され、効果不十分のため投与 20 週時より本剤 4 mg が投与された。ベースライン時、4 mg 投与開始時及び最高値（投与 96 週時）の血小板数は、それぞれ 30.2、34.1 及び 60.8 万/mm³であった。投与 104 週時に胃腸炎のため休薬、107 週時に深部静脈血栓症が発現（血小板数不明）、治療により改善したため、深部静脈血栓塞栓症発現 4 日後から本剤の投与が再開された。

なお、RA 患者の観察研究で報告されている VTE の発現率は、0.59/100 人・年（JAMA 2012; 308: 1350-6）、0.61/100 人・年（Arthritis Care Res 2013; 65: 1600-7）であり、併合解析 All BARI RA（2016 年 1 月 1 日データカットオフ）の発現率（0.53/100 人・年）と違いは認められなかった。

以上の臨床試験における VTE 発現状況ではあるものの、観察研究等の結果も踏まえると、本剤投与による VTE 発現リスクの増加を明確に示唆する成績は得られていないと考える。

表 81 併合解析における深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現

		BARI 4-mg RA PC ^{a)}		BARI 2-mg vs 4-mg RA ^{a)}			All BARI RA ^{b)}
		4 mg 群 (997 例)	プラセボ群 (1,070 例)	2 mg 群 (479 例)	4mg 群 (479 例)	プラセボ群 (551 例)	第 I 相～第 III 相試験の 本剤全用量群併合 (3,492 例)
深部 静脈 血栓 症	有害事象	2 (0.2) 0.49 [0.06, 1.76]	0	0	0	0	13 (0.4) 0.25 [0.13, 0.43]
	中止に至った 有害事象	0	0	0	0	0	1 (0.0) 0.02 [0.00, 0.11]
	重篤な 有害事象	0	0	0	0	0	8 (0.2) 0.16 [0.07, 0.31]
肺塞 栓症	有害事象	2 (0.2) 0.49 [0.06, 1.76]	0	0	1 (0.2) 0.53 [0.01, 2.97]	0	15 (0.4) 0.29 [0.16, 0.48]
	中止に至った 有害事象	0	0	0	0	0	2 (0.1) 0.04 [0.00, 0.14]
	重篤な 有害事象	1 (0.1) 0.24 [0.01, 1.36]	0	0	1 (0.2) 0.53 [0.01, 2.97]	0	12 (0.3) 0.23 [0.12, 0.41]

上段：例数（%）、下段：発現率（/100 人・年） [95%信頼区間]

a) 投与 24 週時まで

b) 2016 年 1 月 1 日データカットオフ

また申請者は、JADX 試験について、各有効性評価項目の経時推移は図 15 のとおりであり、一部の評価項目では 2 mg 群と 4 mg 群で明らかな差が認められない評価時点はあるものの、4 mg 群で投与開始後早期から ACR 改善率の改善傾向が認められていること、DAS28-hcCRP、SDAI 及び CDAI 等の有効性評価項目（各評価項目の定義は審査報告（1）「10. その他」の項参照）において 4 mg 群が 2 mg 群を上回る傾向が得られていると説明した。さらに、臨床試験において 4 mg 1 日 1 回投与で認められた以下の点を踏まえると、4 mg 1 日 1 回投与は優れたベネフィットを有することが示されていると考えると説明した。

- 様々な治療歴を有する RA 患者で一貫した有効性が示されたこと
- メトトレキサート及びアダリムマブ（遺伝子組換え）を上回る有効性が示唆されたこと
- 投与後早期からの効果発現が認められたこと
- 4 mg 継続投与例と比較して 2 mg 減量例でより有効性の減少傾向が認められたこと

引き続き FDA と議論を続けていく予定であると申請者は説明している。

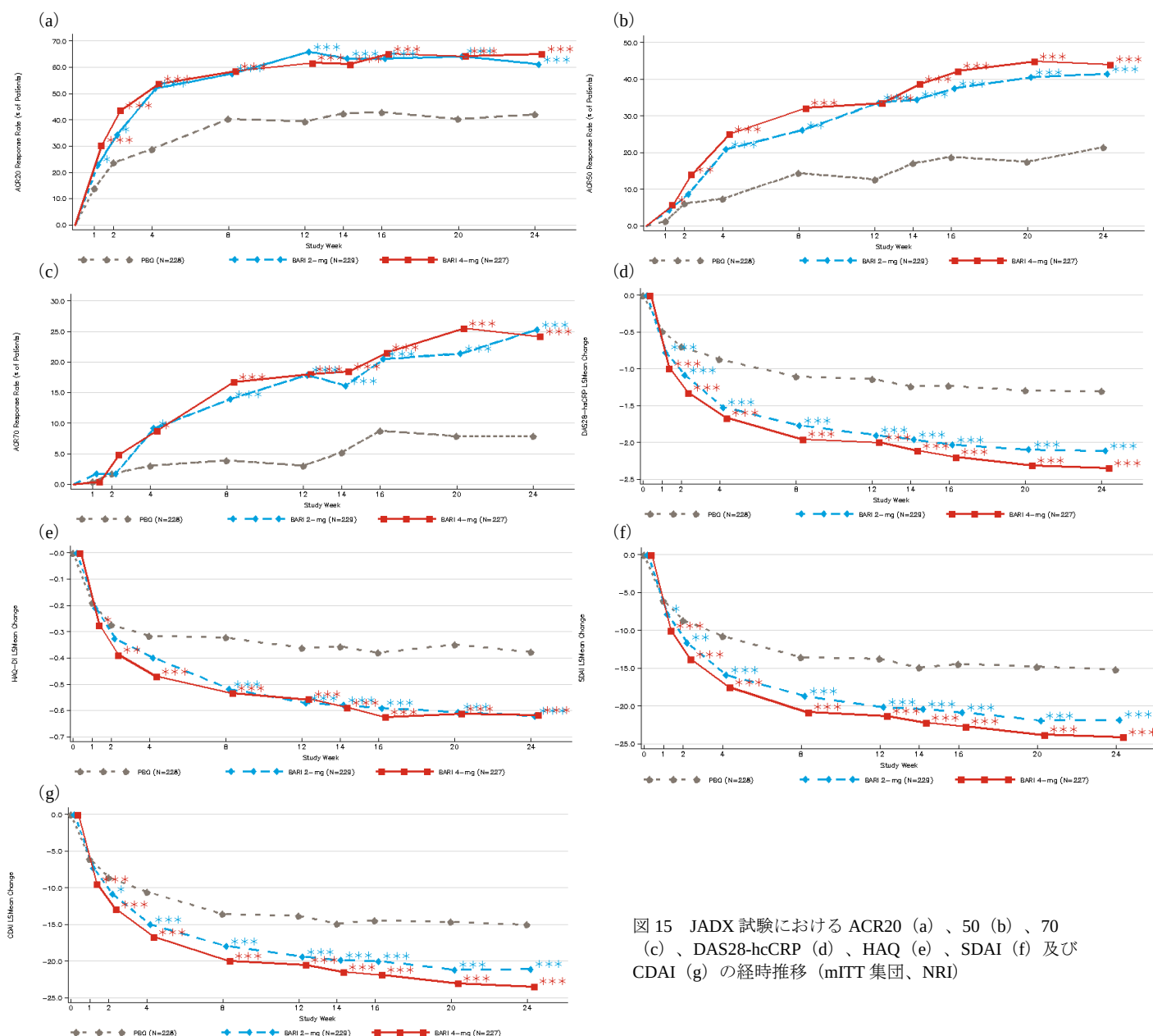


図 15 JADX 試験における ACR20 (a)、50 (b)、70 (c)、DAS28-hsCRP (d)、HAQ (e)、SDAI (f) 及び CDAI (g) の経時推移 (mITT 集団、NRI)

機構は、以下のように考える。

審査報告 (1) 7.R.2 の項に示したとおり、以下の理由も踏まえ、VTE 発現に関する注意喚起とともに、本剤投与時には患者の状態を十分に観察し、VTE リスクを有する患者では慎重な経過観察が必要である旨を注意喚起すべきと考える。

- 本剤投与例により血小板数の増加が認められた。
- 1 例に肺塞栓症による死亡が認められた。
- 短期間の評価ではあるものの併合解析 BARI 4-mg RA PC 及び BARI 2-mg vs 4-mg RA において 4 mg 群のみで VTE の発現が認められた。

また、臨床試験における検討例数は限られることから、長期投与時を含めた本剤投与時の VTE の発現状況について、製造販売後調査等において引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要があると考える。

また機構は、JADX 試験では、一部の評価項目では 2 mg 群と 4 mg 群で明らかな差が認められない評価時点はあるものの、4 mg 群で投与開始後早期から ACR 改善率の改善傾向が認められていること、その他の有効性評価項目において 4 mg 群が 2 mg 群を上回る傾向が得られていることも踏まえると、審査報告 (1) 7.R.1 に示したとおり、4 mg の有効性が 2 mg の有効性を上回る傾向が示唆されているものとする。

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性及び安全性に関する機構の判断を支持するという意見に加えて、以下の意見が専門委員より出された。

- 早期脱落の影響も考慮して、関節の構造的損傷の抑制効果について投与 16 週時までの結果についても確認すべきである。
- 本剤 2 mg 群と 4 mg 群を設定した JADX 試験（審査報告 (1) 7.2.2 の項参照）及び JADW 試験（審査報告 (1) 7.2.1 の項参照）において、2 mg の有効性評価は副次解析として位置付けられているが、2 mg について一定の有効性は示唆されている。
- 投与 24 週時の骨びらんスコアの変化量のプラセボ群との差 [95%信頼区間] は 2 mg 群 -0.17 [-0.42, 0.07]、4 mg 群 -0.36 [-0.61, -0.11] であることも踏まえると、2 mg の有効性は 4 mg の有効性より低い可能性がある。
- 高齢者において重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現率が高いことは重視すべきであり、慎重に投与することを注意喚起すべきである。

各試験の mTSS のベースラインからの変化量の経時推移は、表 82 のとおりであった。

機構は、投与初期では対照群を含めてベースラインからの変化量は小さいものの、いずれの評価時点でも本剤投与群の方が概ね対照群よりも変化量が小さい傾向が認められていることを確認し、本剤による関節の構造的損傷の抑制効果は一定程度期待できると判断した。

表 82 mTSS のベースラインからの変化量^{a)}

	JADZ 試験			JADV 試験			JADX 試験		
	4 mg 単独群	4 mg /MTX 併用群	MTX 単独群	4 mg 群	アダリム マブ群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
投与 12 週時又は 16 週時 ^{b)}	0.35±0.92 (146)	0.30±1.13 (191)	0.50±1.74 (185)	0.33±1.33 (454)	0.26±1.13 (300)	0.66±1.86 (444)	—	—	—
プラセボ群又は MTX 単独群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	-0.14 [-0.43, 0.14]	-0.19 [-0.46, 0.08]	—	-0.33 [-0.53, -0.14]	-0.40 [-0.63, -0.18]	—	—	—	—
投与 24 週時	0.43±1.18 (152)	0.32±1.14 (198)	0.64±1.81 (191)	0.35±1.59 (470)	0.29±1.47 (312)	0.84±2.32 (452)	0.43±1.19 (208)	0.27±0.97 (198)	0.80±2.86 (190)
プラセボ群又は MTX 単独群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	-0.22 [-0.52, 0.08]	-0.32 [-0.60, -0.04]	—	-0.49 [-0.73, -0.25]	-0.56 [-0.83, -0.29]	—	-0.38 [-0.74, -0.01]	-0.55 [-0.92, -0.19]	—
投与 52 週時	0.81±2.22 (154)	0.41±1.68 (199)	1.03±2.43 (192)	0.60±2.54 (473)	0.51±2.78 (312)	1.70±4.72 (452)	—	—	—
プラセボ群又は MTX 単独群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	-0.23 [-0.67, 0.22]	-0.62 [-1.04, -0.20]	—	-1.10 [-1.55, -0.64]	-1.20 [-1.71, -0.69]	—	—	—	—

平均値±標準偏差（例数）

a) 直線外挿法にて欠損値を補完。各群の症例数は解析に含まれた症例数。

b) JADZ 試験は投与 12 週時、JADV 試験は投与 16 週時。

c) JADZ 試験：ベースライン値、地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

JADV 試験：地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんスコア（1-2 部位かつ血清反応陽性、3 部位以上）及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

JADX 試験：ベースライン値、地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

1.2 臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断を支持するという意見に加えて、以下の意見が専門委員より出された。

- 臨床試験における有効性及び安全性の成績を踏まえると、現時点では、1 剤以上の抗リウマチ薬等で効果不十分な場合に使用する薬剤と考える。
- 本剤単独投与、MTX 以外の DMARD との併用投与は可能と考えるが、基本的には、MTX による治療を適切に行っても効果不十分な患者を投与対象とすべきと考える。

機構は、専門協議における議論も踏まえ、効能・効果、及び効能・効果に関連する使用上の注意を以下のとおり設定することが適切と判断した。

[効能又は効果]

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を含む）

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

過去の治療において、メトトレキサート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こと。

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した用法・用量に関する機構の判断を支持するという意見に加えて、以下の意見が専門委員より出された。

- 臨床試験において、有害事象等の発現率は 2 mg 群と比較して 4 mg 群で高い傾向が認められており、低用量でも有効性が得られる可能性があるため、2 mg を選択肢として含めることは重要と考える。
- 臨床成績を踏まえ、臨床症状、腎機能障害等の合併症、年齢等の 2 mg が推奨される患者について情報提供すべきと考える。

機構は、専門協議における議論も踏まえ、通常用量としては 4 mg 1 日 1 回投与から開始し、低疾患活動性が得られた患者では、臨床症状に応じて 2 mg 1 日 1 回投与への減量を考慮することが適切であると判断した。また、腎機能障害等の合併症、年齢及び併用薬等、患者の状態に応じて、投与開始時から 2 mg 1 日 1 回投与とすることも可能と判断し、用法・用量を以下のとおり設定することが適切と判断した。

[用法及び用量]

通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、審査報告（1）に示した製造販売後の安全対策に関する機構の判断を支持するという意見に加えて、以下の意見が専門委員より出された。

- 本剤のリスクは、RA に使用される既存の JAK 阻害作用を有する薬剤、生物製剤と同程度と考えられる。このため、本剤に関する十分な知識と RA に対する薬物治療の知識と経験を持つ医師が使用すること等、これらの薬剤と同様の安全対策が必要である。
- 製造販売後調査において、臨床試験で検討例数が限られている低体重患者、単独投与時の安全性及び有効性について更に検討する必要がある。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 83 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 84 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 83 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 帯状疱疹 ・ 重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む） ・ 消化管穿孔 ・ B 型肝炎ウイルスの再活性化 ・ 間質性肺炎 ・ 好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少 ・ 肝機能障害	・ 横紋筋融解症、ミオパチー ・ 悪性腫瘍 ・ 心血管系事象 ・ 静脈血栓塞栓症	・ なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における有効性		

表 84 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査（全例調査） ・ 製造販売後臨床試験（JADY 試験）^{a)} ・ 医療情報データベースを用いた安全性監視活動（重篤な感染症） ・ 医療情報データベースを用いた安全性監視活動（悪性腫瘍）	・ 市販直後調査 ・ 医療従事者向け資材の作成と配布 ・ 患者向け資材の作成と配布 ・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

a) 本剤の承認取得後に JADY 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に切り替えて実施。

機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査等を実施するよう指示した。

申請者は、主な検討内容について、以下のとおり説明した。

表 85 のとおり、本剤が投与された症例のデータが一定数（目標症例数 3,000 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 ヶ月とする特定使用成績調査を実施するとともに、本調査に登録された全患者について 3 年間の観察を実施し、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について確認する。また、本調査においては、帯状疱疹、重篤な感染症（結核を含む）、好中球数減少及び好中球減少症、リンパ球数減少及びリンパ球減少症、ヘモグロビン値減少及び貧血、B 型肝炎ウイルスの再活性化、消化管穿孔、肝機能障害、脂質増加及び高脂血症、間質性肺炎、悪性腫瘍（リンパ腫を含む）、心血管系事象、横紋筋融解症及びミオパチー、静脈血栓塞栓症を重点調査項目とする。さらに、医療情報データベースを用いて、本剤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検討する。

表 85 特定使用成績調査（全例調査）計画の骨子（案）

目 的	使用実態下での本剤の安全性及び有効性について確認する
調 査 方 法	全例調査方式
対 象 患 者	既存治療で効果不十分な RA 患者
観 察 期 間	3 年
予 定 症 例 数	3000 例
主な調査項目	- 重点調査項目：帯状疱疹、重篤な感染症（結核を含む）、好中球数減少及び好中球減少症、リンパ球数減少及びリンパ球減少症、ヘモグロビン値減少及び貧血、消化管穿孔、B 型肝炎ウイルスの再活性化、肝機能障害、脂質増加及び高脂血症、間質性肺炎、悪性腫瘍（リンパ腫を含む）、心血管系事象、横紋筋融解症及びミオパチー、静脈血栓塞栓症 - 患者背景（体重、年齢、罹病期間、合併症、既往歴等） - RA に対する前治療歴 - 本剤の投与状況 - 併用薬剤／併用療法 - 臨床検査 - 有害事象 - 有効性評価

機構は、これらの調査等による対応を了承し、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、情報提供用資材、申請者の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。

2. 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、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 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。

[効能又は効果]

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を含む）

（申請時より下線部追加）

[用法及び用量]

通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に症状に応じて 2 mg に減量することができる。

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

以上