オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.5　臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 関節リウマチの疫学と病態 4
2.5.1.2 関節リウマチの現状の治療と問題点 4
2.5.1.3 薬理学的分類と開発を支持する科学的背景 6
2.5.1.4 臨床開発計画 7
2.5.1.4.1 日本における臨床開発の経緯 9
2.5.1.4.1.1 第 I 相試験（JADM 試験） 9
2.5.1.4.1.2 臨床薬理試験（JAGO 試験） 10
2.5.1.4.1.3 第 IIb 相試験（JADN 試験） 10
2.5.1.4.1.4 医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施） 11
2.5.1.4.1.5 第 III 相試験（JADZ 試験） 11
2.5.1.4.1.6 第 III 相試験（JADV 試験） 12
2.5.1.4.1.7 第 III 相試験（JADX 試験） 12
2.5.1.4.1.8 第 III 相試験（JADW 試験） 13
2.5.1.4.1.9 長期継続投与試験（JADY 試験） 13
2.5.1.5 本申請に関する臨床データパッケージ 13
2.5.1.6 今回申請する適応症と用法 14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.2.1 原薬の物理化学的及び生物薬剤学的特性 16
2.5.2.2 製剤間の相対的バイオアベイラビリティ評価 16
2.5.2.3 バリシチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響 17
2.5.2.4 バリシチニブの薬物動態に及ぼす胃内 pH 上昇の影響 17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1 薬物動態 19
2.5.3.1.1 薬物動態 19
2.5.3.1.1.1 吸収 19
2.5.3.1.1.2 分布 19
2.5.3.1.1.3 代謝 20
2.5.3.1.1.4 排泄 20
2.5.3.1.2 バリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす内因性要因 20
2.5.3.1.3 バリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす外因性要因 22
2.5.3.1.3.1 併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響 22
2.5.3.1.3.2 併用薬の薬物動態に影響を及ぼすバリシチニブの影響 23
2.5.3.1.4 QT への影響 24
2.5.3.2 薬力学的作用及び作用機序 24
2.5.3.3 曝露量－反応関係 25
2.5.3.3.1 第 III 相試験の用法・用量設定根拠 25
2.5.3.3.2 推奨用法・用量の設定根拠 25
2.5.3.3.2.1 有効性に関する曝露量－反応関係 25
2.5.3.3.2.2 安全性に関する曝露量－反応関係 27
2.5.3.4 推奨用法・用量及び用量調整 27
2.5.4 有効性の概括評価 29
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験 29
2.5.4.1.1 試験デザインと対象患者 29
2.5.4.1.1.1 JADZ 試験 29
2.5.4.1.1.2 JADV 試験 30
2.5.4.1.1.3 JADX 試験 30
2.5.4.1.1.4 JADW 試験 31

2.5.4.1.1.5 長期継続投与試験 - JADY 試験 31
2.5.4.1.1.6 レスキュー治療 32
2.5.4.1.2 有効性の評価 33
2.5.4.1.3 解析方法 33
2.5.4.2 有効性の結果 34
2.5.4.2.1 被験者背景 34
2.5.4.2.2 JADZ 試験（RA-BEGIN） 37
2.5.4.2.3 JADV 試験（RA-BEAM） 37
2.5.4.2.4 JADX 試験（RA-BUILD） 38
2.5.4.2.5 JADW 試験（RA-BEACON） 39
2.5.4.2.6 長期継続投与試験 - JADY 試験（RA-BEYOND） 40
2.5.4.2.7 日本人の結果 40
2.5.4.2.8 部分集団解析 42
2.5.4.3 用量の設定根拠 42
2.5.4.3.1 第 II 相試験の結果 42
2.5.4.3.2 第 III 相試験における用量の検討 43
2.5.4.3.3 日本人被験者におけるバリシチニブ 4 mg の妥当性 45
2.5.4.3.4 用法及び用量 45
2.5.4.4 有効性の結論 45
2.5.5 安全性の概括評価 47
2.5.5.1 安全性の評価方法 47
2.5.5.2 被験者集団の特徴 47
2.5.5.2.1 試験別 47
2.5.5.2.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC） 48
2.5.5.2.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA） 48
2.5.5.2.4 併合解析（All BARI RA） 48
2.5.5.3 曝露状況の要約 48
2.5.5.3.1 試験別 48
2.5.5.3.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC） 49
2.5.5.3.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA） 49
2.5.5.3.4 併合解析（All BARI RA） 49
2.5.5.4 有害事象の要約 49
2.5.5.4.1 試験別 49
2.5.5.4.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC） 50
2.5.5.4.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA） 51
2.5.5.4.4 併合解析（All BARI RA） 52
2.5.5.5 比較的よく見られる有害事象 52
2.5.5.5.1 試験別 54
2.5.5.5.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC） 55
2.5.5.5.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA） 55
2.5.5.5.4 併合解析（All BARI RA） 56
2.5.5.6 死亡 56
2.5.5.7 その他の重篤な有害事象 56
2.5.5.7.1 試験別 57
2.5.5.7.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC） 57
2.5.5.7.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA） 58
2.5.5.7.4 併合解析（All BARI RA） 58
2.5.5.8 その他の重要な有害事象 59
2.5.5.8.1 治験薬投与中止に至った有害事象 59
2.5.5.8.1.1 試験別 59
2.5.5.8.1.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC） 59
2.5.5.8.1.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA） 60

2.5.5.8.1.4 併合解析（All BARI RA） 60
2.5.5.8.2 治験薬投与中断に至った有害事象 60
2.5.5.8.2.1 試験別 60
2.5.5.8.2.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC） 61
2.5.5.8.2.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA） 61
2.5.5.8.2.4 併合解析（All BARI RA） 62
2.5.5.9 特に注目した重要な有害事象 62
2.5.5.9.1 感染 62
2.5.5.9.2 悪性腫瘍 64
2.5.5.9.3 主要心血管イベント（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）及びその他の心血管系イベント 64
2.5.5.9.4 骨髄抑制の可能性 65
2.5.5.9.5 脂質 66
2.5.5.9.6 肝機能異常 67
2.5.5.9.7 その他 67
2.5.5.10 臨床検査 68
2.5.5.11 バイタルサイン・心電図・他の身体所見 68
2.5.5.12 特別な患者集団及び状況下における安全性 69
2.5.5.12.1 部分集団での検討 69
2.5.5.12.2 日本人集団と全体集団の安全性比較の要約 69
2.5.5.12.3 バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の安全性の比較 71
2.5.5.12.4 MTX との安全性の比較 71
2.5.5.12.5 ADA との安全性の比較 71
2.5.5.12.6 薬物相互作用 72
2.5.5.12.7 妊娠及び授乳時の使用 72
2.5.5.12.8 過量投与 73
2.5.5.12.9 薬物乱用、離脱症状及び反跳現象 73
2.5.5.12.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 73
2.5.5.13 結論 73
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 75
2.5.6.1 治療の背景及び医療上の必要性 75
2.5.6.2 ベネフィット 75
2.5.6.3 リスク 80
2.5.6.4 医薬品リスク管理計画と医薬品安全性監視活動 84
2.5.6.5 ベネフィットとリスクに関する結論 85
2.5.7 参考文献 87

略号一覧

略　号	用語の説明
ACR	American College of Rheumatology：米国リウマチ学会
ACR20	American College of Rheumatology 20 Responder Index：米国リウマチ学会の 20%改善基準
ACR50	American College of Rheumatology 50 Responder Index：米国リウマチ学会の 50%改善基準
ACR70	American College of Rheumatology 70 Responder Index：米国リウマチ学会の 70%改善基準
ADA	Adalimumab：アダリムマブ（遺伝子組換え）
ALT	Alanine Aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of Covariance：共分散分析
AUC	Area Under the Plasma Concentration Versus Time Curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{(0-24)}$	Area Under the Plasma Concentration Versus Time Curve from Zero to 24 Hours：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-\infty)}$	Area Under the Plasma Concentration Versus Time Curve from Time Zero to Infinity：0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-\tau)}$	Area Under the Plasma Concentration Versus Time Curve over One Dosing Interval：投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-tlast)}$	Area Under the Plasma Concentration Versus Time Curve from Time Zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration：0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	Area Under the Plasma Concentration Versus Time Curve During One Dosing Interval at Steady State：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
bDMARD	Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug：生物学的製剤
BID	Twice Daily：1 日 2 回
BMI	Body Mass Index：体格指数
$C_{av,ss}$	Average Plasma Drug Concentration under Steady State Conditions during Multiple Dosing：定常状態における平均血漿中濃度
CDAI	Clinical Disease Activity Index：臨床疾患活動性指標
cDMARD	Conventional DMARD：従来の疾患修飾性抗リウマチ薬
CHMP	Committee for Medical Products for Human Use：欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会
CI	Confidence Interval：信頼区間
CL/F	Apparent Total Body Clearance：見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum 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
COX-2	Cyclooxygenase-2：シクロオキシゲナーゼ 2
CPK	Creatine Phosphokinase：クレアチンホスホキナーゼ
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of Variation：変動係数
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
DAS28	Disease Activity Score Modified to Include the 28 Diarthroidal Joint Count：28 可動関節数に基づく疾患活動性スコア

略　号	用語の説明
DAS28-hsCRP	Disease Activity Score Modified to Include the 28 Diarthroidal Joint Count - hsCRP：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
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drug：疾患修飾性抗リウマチ薬
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate：推算糸球体濾過量
EAIR	Exposure-adjusted Incidence Rate：曝露期間で補正した発現率（本資料における解析では、100 人年あたりの有害事象発現例数）
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
ESRD	End-Stage Renal Disease：末期腎不全
EU	European Union：欧州連合
EULAR	European League Against Rheumatism：欧州リウマチ学会
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
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
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol：HDL コレステロール
hsCRP	High-Sensitivity C-reactive Protein：高感度 C 反応性タンパク
IC_{50}	Half Maximal Inhibitory Concentration：50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IL	Interleukin：インターロイキン
IVRS	Interactive Voice-Response System：対話型音声応答システム
JAK	Janus Kinase：ヤヌスキナーゼ
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol：LDL コレステロール
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
MATE1	Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1
MATE2-K	Multidrug and Toxin Extrusion Protein 2-K
mBOCF	Modified Baseline Observation Carried Forward：ベースライン観測値による欠測値の補完（修正版）
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MDRD-eGFR	Modification of Diet in Renal Disease 法と直近の血清クレアチニンから推定される推算糸球体濾過量
MRI	Magnetic Resonance Imaging：核磁気共鳴画像
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
NMSC	Non-Melanoma Skin Cancer：非黒色腫皮膚癌
NK	Natural Killer：ナチュラルキラー
NRI	Non Responder Imputation：ノンレスポンダー補完法。
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug：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
OATP1B3	Organic Anion Transporting Polypeptide P1B3：有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3
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	Pharmacokinetics：薬物動態
pK_a	Acid Dissociation Constant：酸解離定数

略　号	用語の説明
PopPK/PD	Population Pharmacokinetics / Pharmacodynamics：母集団薬物動態/薬力学解析
PT	Preferred Terms：基本語
QD	Once Daily：1 日 1 回
QIDS-SR16	Quick Inventory of Depressive Symptomatology 16 items Self Report：自己記入式簡易抑うつ症状尺度 16 項目の自己評価
QOL	Quality of Life：生活の質
QT	心電図 QT 間隔
QTc	Corrected QT Interval：補正 QT 間隔
QTcF	QT interval Using Fridericia's Correction：Fridericia 法の補正 QT 間隔
RA	Rheumatoid Arthritis：関節リウマチ
RF	Rheumatoid Factor：リウマトイド因子
SDAI	Simplified Disease Activity Index：簡易疾患活動性指標
SMQ	Standard MedDRA Queries：MedDRA 標準検索式
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription：シグナル伝達兼転写活性化因子
$t_{1/2}$	Half Life：消失半減期
t_{max}	Time of Maximum Observed Plasma Drug Concentration：最高血漿中濃度到達時間
TG	Triglyceride：トリグリセリド
TNF	Tumor Necrosis Factor：腫瘍壊死因子
TYK2	Tyrosine Kinase2：チロシンキナーゼ 2
V/F	Apparent Volume of Distribution：見かけの分布容積
λ_Z	Terminal Rate Constant：消失速度定数

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 関節リウマチの疫学と病態

バリシチニブはヤヌスキナーゼ（JAK）1 及び JAK2 に高い選択性を有する JAK 阻害薬であり、炎症性の全身性自己免疫疾患である関節リウマチ（RA）の治療薬として開発されてきた。

成人の関節リウマチ患者は米国で約 130 万人、欧州で約 200 万人近く、日本で約 124 万人と見積もられている（Helmick et al. 2008、Kobelt and Fasteng 2009、Yamanaka et al. 2014）。関節リウマチの有病率は女性で男性の約 2 倍高いとされるが、民族や人種に関わらず世界中に広く分布する疾患である（CDC 2010、Cross et al. 2014）。日本における関節リウマチの診断は、欧米と同様に米国リウマチ学会（American College of Rheumatology：ACR）/欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism：EULAR）の関節リウマチの分類基準（Aletaha et al. 2010）が用いられており、世界標準と同一の診断が行われている。

関節リウマチは主に可動関節が影響を受ける全身性の慢性炎症性疾患であり、複数の遺伝的要因と環境因子の関与により、自己免疫応答が惹起されることで、対称部位の複数関節の炎症反応を呈する。この炎症性病態が滑膜や骨に直接影響することで、骨、関節軟骨、靭帯及び腱に障害が生じ、進行性の破壊性関節炎に至る（Choy and Panayi 2001、Wasserman 2011）。適切な治療がなされなければ、関節リウマチ患者では、関節の炎症及びその後の不可逆的な関節破壊プロセスにより、関節の変形や亜脱臼などが生じ、徐々に障害度が増す進行性かつ不可逆的な機能障害を来す（Klareskog et al. 2009）。軽度の関節リウマチ患者では関節破壊は一般的にわずかであり症状も限定的であるが、中等度から重度の活動性関節リウマチ患者では、複数関節の構造的損傷による進行性の機能障害に加え、急性期タンパク質や炎症性サイトカインの産生上昇を伴う持続的な全身性炎症のため、疲労、全身の疼痛、関節のこわばり等の症状も見られ、Quality of Life（QOL）が著しく障害されるとともに、心血管疾患、感染症、メンタルヘルス疾患、悪性腫瘍などの合併症を発現することがある（CDC 2015）。また、病態の進行によっては血管炎や肺障害などの関節以外の症状が認められることもあり、重篤になる場合がある。未治療のまま放置した場合は、機能障害の重篤化及び合併症の増加により、死亡率の増加につながりうる（Smolen and Steiner 2003、Colmegna et al. 2012、難病情報センター 2015）。そのため、特に中等度以上の活動性関節リウマチに対して、早期の適切な治療が重要である。

2.5.1.2 関節リウマチの現状の治療と問題点

関節リウマチの薬物治療として、主に症状を改善するために非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、COX-2 選択的阻害薬、ステロイド等が使用されているが、関節破壊の進行抑制を含めた病態コントロールのためには、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）を早期から開始することが推奨されている。DMARD には従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）及び生物学的疾製剤（bDMARD）（TNF 阻害薬、抗ヒト IL-6 レセプター

抗体、T 細胞選択的共刺激調節剤、B 細胞標的治療）、近年では細胞内シグナル物質である JAK ファミリーを阻害する薬剤などがある。異なる作用機序の様々な治療薬が利用可能であるにもかかわらず、治療薬が無効である患者、治療薬に対して不耐性の患者、いったん効果が得られても二次無効となる患者など、治療効果が十分に得られない多数の患者が存在する。

日本リウマチ学会、ACR 及び EULAR のガイドラインでは、関節リウマチと診断された場合、寛解や低疾患活動性を達成するために、できるだけ速やかに DMARD による治療を開始することを推奨している（日本リウマチ学会 2014、Aletaha et al. 2010、Singh et al. 2012、Smolen et al. 2014、Singh et al. 2016）。また、寛解や低疾患活動性の達成を確実なものとするため、疾患活動性の評価を 1~3 ヵ月毎に実施すべきであり、3 ヵ月で改善が見られない場合又は 6 ヵ月で治療目標が達成されない場合には、治療法を調整するべきであるとしている（Smolen et al. 2016）。日本リウマチ学会、ACR 及び EULAR のいずれのガイドラインでも、寛解の維持に至った患者においては、治療薬の減量を考慮することが推奨されているが、治療薬の中止は推奨されていない（日本リウマチ学会 2014、Smolen et al. 2014、Singh et al. 2016）。

DMARD 未治療の患者に対しては、通常メトトレキサート（MTX）の単独療法又は他の cDMARD との併用療法が選択される。MTX については忍容性の懸念が良く知られており、MTX を服用した約 40%の患者が胃腸症状（悪心、嘔吐及び腹部痛）を経験したとの報告（Kremer and Phelps 1992、Schnabel et al. 1996、Calasan et al. 2013）、肝毒性がしばしば、肺毒性が稀に観察されたとの報告（Verstappen et al. 2010）、骨髄抑制の問題（日本リウマチ学会 2014）等がある。低用量のステロイドがしばしば追加されるが、長期的な利点については不確実であるとされ（Rau 2014）、一方で、ステロイドの連日投与に伴う累積用量の増加により、毒性や早期死亡が増加するという報告（del Rincon et al. 2014、Listing et al. 2015）がある。MTX や他の cDMARD に効果不十分な患者には、MTX と共に TNF 阻害薬等の bDMARD による治療を開始し、当該 bDMARD に効果不十分な患者は他の bDMARD へ切り替えることが推奨されている（日本リウマチ学会 2014、Aletaha et al. 2010、Singh et al. 2012、Smolen et al. 2014、Singh et al. 2016）。

日本においても、関節リウマチの治療に bDMARD が導入され、現在、TNF 阻害薬の 5 剤［インフリキシマブ（2003 年）、エタネルセプト（2005 年）、アダリムマブ（2008 年）、ゴリムマブ（2011 年）、セルトリズマブペゴル（2012 年）］、抗ヒト IL-6 レセプター抗体のトシリズマブ（2008 年）、T 細胞選択的共刺激調節剤であるアバタセプト（2010 年）が使用可能であり、また 2013 年には JAK ファミリー阻害薬であるトファシチニブ（2013 年）も承認された。外国で B 細胞標的治療に用いられるリツキシマブは、日本においては関節リウマチに対する効能は承認されていないなど、外国と日本で関節リウマチ治療に使用できる薬剤に多少の違いはあるものの、日本においても bDMARD が多数利用可能であること、MTX について 2011 年に 16 mg/週までの高用量が承認されたこと、主に MTX で治療が開始され、その後 TNF 阻害薬が導入されることなどの治療アルゴリズムを含め、外国と日本での関節リウマチの治療に大きな違いはないと考えられる。

現状の治療に関しては、最もよく使用されている治療薬の一つである TNF 阻害薬であっても、米国リウマチ学会の 50%改善基準である ACR50 改善率や低疾患活動性の達成率にて定義される反応を達成しない患者が半数以上認められるとされている（Rubbert-Roth and Finckh 2009、Villeneuve and Haraoui 2010）。加えて、これら治療に最初は反応していた患者でも、治療期間中に抗薬剤抗体の生成などにより効果が消失する患者も認められる（Alzabin et al. 2012）。また、治療 1～2 年間における bDMARD のアドヒアランスは約 60%であるため、しばしば他の治療への切り替えが必要になるとされている（Simard et al. 2011）。bDMARD の種類により、注射部位や注入部位の反応、感染症の頻度の上昇、結核やウイルス感染の再活性化、消化管穿孔、他の自己免疫疾患、悪性腫瘍の発生率の上昇などのリスクも知られている（Chatzidionysiou and van Vollenhoven 2011）。その結果、多くの患者が承認されているあらゆる作用機序の薬剤を繰り返し切り替えて使用することになる。不十分な治療と不可逆的な関節損傷、臨床徴候及び併存疾患により、QOL の低下、身体障害、失業及び死亡率の増加などの結果がもたらされる。関節リウマチと診断された患者のほとんど 80%が何らかの身体障害を有し、35%の患者が正規労働に制約があり、またすべての患者に平均余命の低下のリスクがあると報告されている（Choy and Panayi 2001、Allaire et al. 2009、Wasserman 2011）。

以上まとめると、関節リウマチは重篤かつ消耗性の疾患で、身体機能の低下、労働能力の低下、及び日常生活における困難など、患者に多くの負担を課することになる。いくつかの有効な治療薬は存在するが、未だに、推奨される治療目標である寛解や低疾患活動性を達成できない患者や、長期投与に伴う効果の消失、不耐性や副作用の問題を経験する患者が多く存在する。このことから、活動性関節リウマチに対する新しい治療薬へのアンメットメディカルニーズは高いと考える。

2.5.1.3 薬理学的分類と開発を支持する科学的背景

JAK ファミリーには、サイトカインのシグナル伝達において重要な役割を担う 4 つのプロテインチロシンキナーゼ［JAK1、JAK2、JAK3、及びチロシンキナーゼ 2（TYK2）］が属している。バリシチニブは JAK1/JAK2 に高い選択性を有する JAK 阻害薬で、JAK3 や TYK2 に対する阻害作用は弱い（Fridman et al. 2010）。

JAK 及びシグナル伝達兼転写活性化因子（Signal transducers and activators of transcription：STATs）は、I 型及び II 型サイトカイン受容体のシグナル伝達を調節する分子である（Mohr et al. 2012）。これらサイトカイン受容体には特有の JAK が会合しており、受容体にサイトカインが結合することにより JAK 自体のリン酸化とともに対応する STAT がリン酸化される。リン酸化された STAT は転写因子として働き、細胞の活性化、局在化、生存、増殖に関与する遺伝子の発現を引き起こす。

バリシチニブは JAK の ATP 結合部位を一過性に占有し、JAK-STAT シグナル伝達を阻害する。抗体による治療ではシグナル伝達経路が完全かつ持続的に阻害されるが、JAK 阻害薬によるシグナル伝達経路の抑制はキナーゼ阻害剤の効力及びその阻害剤の細胞内濃度に依存する。IL-6（JAK1/JAK2）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）（JAK2/JAK2）、及びインターフェロン（JAK1/JAK2、JAK1/TYK2）などの、関

節リウマチの病因に関与する炎症性サイトカインは、JAK-STAT 経路を介してシグナルを伝達する。したがって、JAK1 及び JAK2 の阻害剤は、関節リウマチに関与するサイトカインシグナル伝達経路を標的とし、炎症や細胞の活性化、免疫細胞の増殖を抑制する。

バリシチニブは、JAK1/JAK2 に対する阻害が強く、JAK3 に対する阻害作用が弱いことから開発薬剤として選択された。JAK3 の機能は限定的で common gamma chain 受容体にのみ影響を及ぼすと考えられている。Common gamma chain 受容体は、IL-15 や IL-21 により活性化され、リンパ球の活性化や増殖に関与するとされる（Leonard and O'Shea. 1998）。既承認又は開発中の他の JAK 阻害薬はそれぞれ異なる選択性を有しており、そのうちのトファシチニブは JAK1/JAK2/JAK3 を阻害し TYK2 も軽度に阻害する広範な JAK 阻害特性を有している。

2.5.1.4 臨床開発計画

バリシチニブは Incyte 社が開発を始め（Incyte 社での呼称は INCB028050）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にイーライリリー・アンド・カンパニーにその開発が移管された。

本申請には完了した臨床試験 26 試験（臨床薬理試験 19 試験、第 II 相試験 3 試験、第 III 相試験 4 試験）、及び現在実施中の長期継続投与試験のデータを含む。すべての臨床試験は GCP の基準及び地域の法令、規制を遵守して実施した。

2015 年 8 月 10 日時点で、完了した臨床薬理試験において計 513 例の被験者が、また第 II 相試験及び第 III 相試験において計 3411 例の関節リウマチ患者がバリシチニブの投与を受けた。安全性データベースでの曝露量は、ICH ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について（ICH 1994：薬審第 592 号 平成 7 年 5 月 24 日）」を満たすものであった。

バリシチニブの薬物代謝酵素及びトランスポーターに対する作用は、一連の in vitro 試験で評価した（第 2.5.3 項）。生物薬剤学試験及び臨床薬理試験は、主としてバリシチニブの薬物動態、薬力学、重要な薬物-薬物相互作用、補正 QT 間隔（QTc）への影響を含む安全性及び忍容性を評価するために実施した（第 2.5.3 項）。

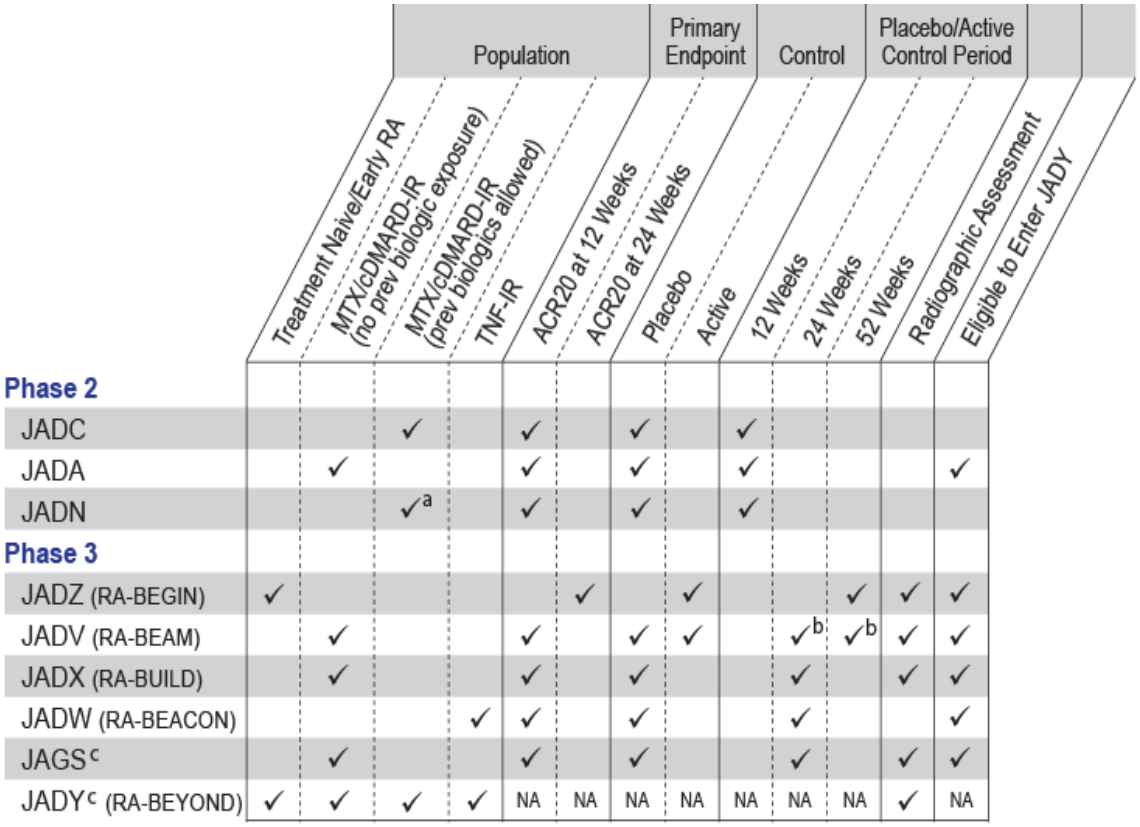
第 II 相試験として、中等度から重度の活動性関節リウマチ患者 573 例を対象としたプラセボ対照第 II 相試験 3 試験を実施した。対象は、cDMARD に効果不十分な被験者であり、一部の被験者は bDMARD に対する効果不十分例であった。第 II 相試験では、1 mg 1 日 1 回投与から 10 mg 1 日 1 回投与までの用量を検討した。1 日 2 回投与の用法については、JADA 試験の一部の被験者で評価した。

第 III 相試験のデザインは、日本の「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発第 0217001 号 平成 18 年 2 月 17 日）を含む、規制当局のガイドライン（FDA 1999、EMA 2003）、米国リウマチ学会（Singh et al. 2012）及び欧州リウマチ学会（Smolen et al. 2010）で採択されたガイドライン、日本を含む主要な規制当局のアドバイスや世界的な学術運営委員会のアドバイス、及び第 II 相試験の結果など、広範な情報を反映して作成した。第 III 相試験 4 試験では、一連の関節リウマチ治療の各段階にある患者群を考慮し、異なる患者集団を対象として評価した。

バリシチニブの第 III 相試験において考慮された試験デザインを以下に示す。また、第 II 相試験及び第 III 相試験の試験デザインの要約を図 2.5.1-1 に示す。

- JADZ 試験では、MTX を含む DMARD に対して未治療又はほとんど未治療（MTX 週 1 回投与 3 週まで）の患者を対象に、新規に関節リウマチと診断された患者に対する現在の標準的な第 1 選択薬である MTX 単独投与群の他、バリシチニブ 4 mg 投与群、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群を設定して評価した。
- JADV 試験では、MTX に効果不十分な患者を対象に、bDMARD の標準治療薬のうち最もよく使われている TNF 阻害薬のアダリムマブを実薬対照として設定した。
- JADX 試験では、cDMARD の併用治療も標準的な治療法であるため、cDMARD に効果不十分な患者（複数の cDMARD に効果不十分な患者を含む）を対象に評価した。
- JADW 試験では、bDMARD に効果不十分な患者を対象とした。臨床現場における bDMARD 治療抵抗性の患者の増加を反映して、治療経験のある bDMARD の数や種類は制限せずに複数の bDMARD による治療経験のある患者も対象に含めた。
- JADZ、JADV 及び JADX 試験では、関節構造破壊の進展に対する抑制効果により疾患修飾効果を示す事が重要であると考え、関節 X 線撮影による評価を含めた。
- 長期継続投与試験である JADY 試験において、長期投与時の有効性及び安全性の評価を行っている。なお、関節構造破壊の進展に対する抑制効果の検討のために、修正トータルシャープスコア （Modified Total Sharp Score：mTSS）のデータを収集している。
- 長期継続投与試験において、被験者は先行試験において無作為割り付けされた投与群について盲検状態が維持された。これにより、アダリムマブ、MTX 単独投与、バリシチニブと MTX の併用投与のような先行試験での投与薬からバリシチニブ投与への切り替えによる有効性の評価が可能であった。
- 長期継続投与試験では、バリシチニブ 4 mg 投与により CDAI による寛解又は低疾患活動性を一定期間維持した被験者に対し、盲検下でバリシチニブ 4 mg 継続投与群又は 2 mg 減量投与群への再割り付けを実施した。これにより、バリシチニブ 4 mg 投与での疾患コントロールの達成後、2 mg への減量により疾患コントロールを維持できるかどうかを評価可能とした。

以上、バリシチニブの関節リウマチを対象とした臨床試験のデザインは、長期的使用を視野に入れた本疾患の新規治療法への期待と一致したものであり、また既存の 2 種類の標準治療薬との直接比較によるベネフィット/リスクの評価を可能とするものであった。



	Population						Primary Endpoint		Control			Placebo/Active Control Period		
	Treatment Naive/Early RA	MTX/cDMARD-IR (no prev biologic exposure)	MTX/cDMARD-IR (prev biologics allowed)	TNF-IR	ACR20 at 12 Weeks	ACR20 at 24 Weeks	Placebo	Active	12 Weeks	24 Weeks	52 Weeks	Radiographic Assessment	Eligible to Enter JADY
Phase 2													
JADC			✓		✓		✓		✓				
JADA		✓			✓		✓		✓				✓
JADN			✓[a]		✓		✓		✓				
Phase 3													
JADZ (RA-BEGIN)	✓					✓		✓			✓	✓	✓
JADV (RA-BEAM)		✓			✓		✓	✓		✓[b]	✓[b]	✓	✓
JADX (RA-BUILD)		✓			✓		✓			✓		✓	✓
JADW (RA-BEACON)				✓	✓		✓			✓			✓
JAGS[c]		✓			✓		✓			✓		✓	✓
JADY[c] (RA-BEYOND)	✓	✓	✓	✓	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	✓	NA

[a] Patients could have received biologics; however, they could not have stopped treatment because of insufficient response.
[b] Study JADV had 24 weeks of placebo control and 52 weeks of active control.
[c] Ongoing studies; Study JADY is an extension study.

JAGS 試験は外国で実施中の試験であり、カットオフ時点で JADY 試験に移行した被験者はいなかった。そのため、本申請資料中では解析対象に含まれない。

図 2.5.1-1　関節リウマチ患者を対象としたバリシチニブの第 II 相試験及び第 III 相試験の試験デザインの要約

2.5.1.4.1　日本における臨床開発の経緯

日本人健康被験者を対象とした臨床薬理試験は、単回投与及び反復投与試験である I4V-JE-JADM（JADM）試験並びにバイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した I4V-JE-JAGO（JAGO）試験の 2 試験を実施した。日本人関節リウマチ患者を対象とした第 IIb 相試験として I4V-JE-JADN（JADN）を実施した。第 III 相検証試験としては国際共同試験 4 試験に日本人も参加し、その後の国際共同長期継続投与試験に参加している。各試験の概要及び医薬品医療機器総合機構との相談の概要を以下に記載する。

2.5.1.4.1.1　第 I 相試験（JADM 試験）

JADM 試験において、日本人健康被験者にバリシチニブを 2～14 mg まで 1 日 1 回単回投与及び 10 又は 14 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、投与約 1 時間後（中央値）に最高血中濃度（C_{max}）に到達し、消失半減期（$t_{1/2}$）（平均値）は約 5～9 時間であった。バリシチニブを単回経口投与したとき、2～14 mg の投与量範囲でのクリアラ

ンス及び分布容積の平均値は、それぞれ 10～15 L/h 及び 96～150 L であった。バリシチニブ 10 mg 及び 14 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、見かけのクリアランス及び見かけの分布容積は単回経口投与で認められた値と同程度であり、Day 1 及び 17 の見かけのクリアランス及び見かけの分布容積の平均値は、それぞれ 12～15 L/h 及び 138～169 L であった。バリシチニブ 2～14 mg を単回経口投与したとき、AUC に基づく全身曝露量は投与量比例的に増加した。また、本試験において日本人におけるバリシチニブ 14 mg（1 日 1 回 10 日間反復経口投与）までの安全性が確認された。

JADM 試験の結果と、外国人を対象に実施した単回投与試験である I4V-MC-JADF 試験（JADF 試験）及び反復投与試験である I4V-MC-JADE 試験（JADE 試験）の結果を用いて薬物動態を評価した結果、外国人と日本人の薬物動態に明らかな差は認められなかった。以上の結果を基に、日本人を対象に実施した第 IIb 相試験である JADN 試験では、先に実施されていた外国での第 IIb 相試験（JADA 試験）と同様に、プラセボ対照二重盲検投与期の用量としてバリシチニブ 1、2、4 及び 8 mg の 1 日 1 回投与を設定した。

2.5.1.4.1.2 臨床薬理試験（JAGO 試験）

日本人健康被験者 16 例（男性 16 例）に市販予定製剤 4 mg を空腹時及び低脂肪食摂取後に単回経口投与し、バリシチニブの薬物動態に及ぼす低脂肪食摂取の影響を評価した。た。0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［$AUC_{(0\text{-}tlast)}$］、0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積［$AUC_{(0-\infty)}$］及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（食後/空腹時）の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準（0.8～1.25）内に含まれており、低脂肪食摂取による影響は認められなかった。

また、4 mg 市販予定錠剤（2 錠）投与時と 8 mg 第 II 相用錠剤（1 錠）投与時、及び 4 mg 市販予定錠剤（1 錠）投与時と 4 mg 第 II 相用錠剤（1 錠）投与時の薬物動態をそれぞれ比較した。いずれの場合も、両錠剤のバリシチニブの曝露量は同程度であることが示され、両錠剤の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）（中央値）に差は認められなかった。

2.5.1.4.1.3 第 IIb 相試験（JADN 試験）

日本人を対象に実施した第 IIb 相試験である JADN 試験では、MTX に効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者を対象に、バリシチニブ 1、2、4 及び 8 mg を 1 日 1 回 12 週間投与しプラセボと比較した。

主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 改善率は、プラセボ投与群と比べてバリシチニブ 4 mg/8 mg 併合群で統計学的に有意に高かった。12 週時の ACR20/50/70 改善率は、すべてのバリシチニブ投与群において、プラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった。種々の有効性評価項目において、バリシチニブ 4 mg 投与群及び 8 mg 投与群でプラセボ投与群と比べ一貫した有効性が認められた。バリシチニブ 1 mg 投与群及び 2 mg 投与群でも多くの有効性評価項目で効果が認められた。しかし、ACR 改善率、ACR コアセットの圧痛関節数（68 関節数）及び腫脹関節数（66 関節数）に関しては、バリシチニブ 1 mg 投与群及び 2 mg 投与群と比べて、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群で早期から改善を示

した。また、身体機能を評価した健康評価質問票 機能障害指数（Health Assessment Questionnaire - Disability Index：HAQ-DI）の変化量では、統計学的に有意な用量反応性が認められ、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群での減少が大きかった。有害事象の発現割合は、プラセボ投与群（53%）、バリシチニブ 1 mg 投与群（46%）、2 mg 投与群（50%）、4 mg 投与群（54%）に比べて、8 mg 投与群（75%）で高かった。

JADN 試験の結果、バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与が 2 mg 1 日 1 回投与よりも有効で、8 mg 1 日 1 回投与よりも安全性プロファイルが良好であったことから、日本人被験者においてもバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与が適切であると考えられた。

2.5.1.4.1.4 医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

第 III 相国際共同試験の開始に先立ち、[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談を行った。[redacted]について対面助言を実施した。

医薬品医療機器総合機構より、[redacted]について、以下の助言を得た。

- [redacted]と考える。
- [redacted]と考える。
- [redacted]と考える。

[redacted]を承認申請資料に示す必要があるとの助言を得た。

2.5.1.4.1.5 第 III 相試験（JADZ 試験）

MTX 未治療又はほとんど未治療（MTX 週 1 回投与 3 週まで）、かつ MTX 以外の DMARD による治療経験がない活動性関節リウマチ患者を対象とした I4V-MC-JADZ（JADZ）試験において、MTX 単独投与、バリシチニブ 4 mg 単独投与、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与の有効性と安全性を比較した。

主要評価項目である 24 週時点の ACR20 改善率に関する MTX 単独投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群の比較により、バリシチニブ 4 mg 投与群の MTX 単独投与群に対する非劣性が確認された。また、バリシチニブ 4 mg 投与群の改善率は MTX 単独投与群に比べ統計学的に有意に高いことも示された。バリシチニブ 4 mg 単独投与は MTX 単独投与

に比べ、各種の有効性評価項目で一貫して改善効果を示した。mTSS による関節の構造的損傷の評価では、MTX 単独投与に比べ、バリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で抑制が認められ、MTX 単独投与に比べバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群では統計学的な有意差が認められた。また、バリシチニブ 4 mg 単独投与及びバリシチニブ 4 mg＋MTX 併用投与による安全性も確認された。

本試験の日本人症例数は、「国際共同治験に関する基本的考え方」（薬食審査発第 0928010 号 平成 19 年 9 月 28 日）の症例数設定の根拠を参考に検討した。本試験の結果、日本人集団と全体集団との有効性の結果に一貫性が認められ、安全性についても大きな違いはないと考えられたことから、JADZ 試験の結果を日本人被験者の有効性及び安全性評価として用いることができると判断した。

2.5.1.4.1.6 第 III 相試験（JADV 試験）

MTX に効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象とした I4V-MC-JADV（JADV）試験において、プラセボ投与、バリシチニブ 4 mg 投与、アダリムマブ投与の有効性と安全性を比較した。主要評価項目は 12 週時点の ACR20 改善率であり、プラセボ投与群に比べバリシチニブ 4 mg 投与群の改善率が統計学的に有意に高かった。バリシチニブ 4 mg 投与により、プラセボ投与に比べて各種の有効性評価項目で一貫して改善効果が認められた。mTSS による関節の構造的損傷の進行抑制の評価でも、プラセボ投与に比べてバリシチニブ 4 mg 投与の統計学的に有意な抑制効果が認められた。いくつかの有効性評価項目［ACR20 改善率及び 28 可動関節数及び高感度 C 反応性タンパクを用いた疾患活動性スコア（Disease Activity Score Modified to Include the 28 Diarthroidal Joint Count-hsCRP：DAS28-hsCRP）変化量］では、アダリムマブ投与に比べても有意に高い改善効果が認められた。また、バリシチニブ 4 mg 投与による安全性も確認された。

本試験の日本人症例数は、「国際共同治験に関する基本的考え方」（薬食審査発第 0928010 号 平成 19 年 9 月 28 日）の症例数設定の根拠を参考に検討した。本試験の結果、日本人集団と全体集団との有効性の結果に一貫性が認められ、安全性についても大きな違いはないと考えられたことから、JADV 試験の結果を日本人被験者の有効性及び安全性評価として用いることができると判断した。

2.5.1.4.1.7 第 III 相試験（JADX 試験）

cDMARD に効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象とした I4V-MC-JADX（JADX）試験では、バリシチニブ 2 mg 投与及び 4 mg 投与とプラセボ投与の有効性と安全性を比較した。主要評価項目である投与 12 週時点における ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群でプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった。投与 12 週時点における ACR20 改善率は、バリシチニブ 2 mg 投与群でもプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった。mTSS による関節の構造的損傷の探索的評価を含むその他の各種有効性評価項目においても、プラセボ投与群に比べバリシチニブ 4 mg 投与群及び 2 mg 投与群での有効性が示された。mTSS の骨びらんスコアの評価では、バリシチニブ 4 mg

投与でのみ減少が見られた。バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の 24 週までの安全性プロファイルは許容範囲内であり、忍容性は良好であった。

本試験には、日本人被験者 21 例が参加した。ACR20/50/70 改善率に日本人集団と全体集団との間に大きな違いは見られず、安全性についても明らかな差は見られなかった。

2.5.1.4.1.8 第 III 相試験（JADW 試験）

TNF 阻害薬に効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象とした I4V-MC-JADW（JADW）試験では、バリシチニブ 2 mg 投与及び 4 mg 投与とプラセボ投与の有効性と安全性を比較した。

主要評価項目である投与 12 週時点における ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群でプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった。多重性の調整は行っていないが、投与 12 週時点における ACR20 改善率は、バリシチニブ 2 mg 投与群でもプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった。また、バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg 投与は、いずれも安全で忍容性も良好であった。

本試験には、日本人被験者 20 例が参加した。ACR20/50/70 改善率に日本人集団と全体集団との間に大きな違いは見られず、安全性についても明らかな差は見られなかった。

2.5.1.4.1.9 長期継続投与試験（JADY 試験）

I4V-MC-JADY（JADY）試験は、第 IIb 相試験の JADA 試験及び第 III 相試験を完了した被験者を対象として実施中の長期継続投与試験である。本試験の主要目的はバリシチニブの最長 4 年間にわたる長期投与時の安全性及び忍容性を評価することである。

2015 年 8 月 10 日のデータカットオフ時点における投与継続例は 2539 例（1912.4 人年）であった。

データカットオフ時点におけるバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の長期投与による安全性に関しては、全体での中止例が 2.9%（73/2539 例）と少なく、忍容性は良好であった。JADY 試験の中間解析の結果、これまでの臨床試験から得られた安全性プロファイルと大きな相違はないと考えられた。有効性のほとんどの評価項目で、先行試験や投与群の種類にかかわらず JADY 試験のベースラインと同様の結果が得られ、バリシチニブの長期投与による改善効果が維持されていた。

2.5.1.5 本申請に関する臨床データパッケージ

本承認申請に用いる臨床薬理試験及び臨床試験の一覧を表 2.5.1-1 に示す。

評価資料は、臨床薬理試験では、日本人を対象に実施した JADM 試験及び JAGO 試験、外国人を対象に実施した単回投与試験 JADF 試験、反復投与試験 JADE 試験及び QT/QTc 評価試験である I4V-MC-JADO（JADO）試験、第 II 相試験では、日本人関節リウマチ患者を対象に実施した JADN 試験及び外国人関節リウマチ患者を対象に実施した JADA 試験、第 III 相試験では、国際共同試験として実施した検証試験 4 試験及び実施中である長期継続投与試験 JADY 試験である。

国際共同試験の JADZ 試験及び JADV 試験では、いずれの試験においても、日本人集団と全体集団との有効性の結果に一貫性が認められ、安全性についても大きな違いはないと考えられたことから、各試験の全体集団の結果を日本人患者の有効性及び安全性評価に用いることができると判断した。また、JADX 試験及び JADW 試験については、日本人被験者数が各試験で約 20 例ずつと少数であったが、ACR20/50/70 改善率に大きな違いは見られず、安全性についても日本人集団と全体集団との間に明らかな差が見られなかったことから、両試験の全体集団の結果を日本人患者の有効性及び安全性評価に用いることができると判断した。

表 2.5.1-1　　臨床薬理試験及び臨床試験の一覧

開発相（試験数）	評価資料		参考資料
	日本人のみ	外国で実施又は国際共同試験として実施	
第 I 相（19）	I4V-JE-JADM (JADM) (SD/MD)**, I4V-JE-JAGO (JAGO) (BA, Food)**	I4V-MC-JADF (JADF)/101*(SD), I4V-MC-JADE (JADE)/102* (MD), I4V-MC-JADO(JADO) (TQT study)	I4V-MC-JADG (JADG), I4V-MC-JADL (JADL)/110*, I4V-MC-JAGC (JAGC), I4V-MC-JAGF (JAGF), I4V-MC-JAGK (JAGK), I4V-MC-JAGH (JAGH), I4V-MC-JAGJ (JAGJ), I4V-MC-JAGG (JAGG), I4V-MC-JADB (JADB)/103*, I4V-MC-JAGL (JAGL), I4V-MC-JAGD (JAGD), I4V-MC-JAGI (JAGI), I4V-MC-JADH (JADH), I4V-MC-JAGM (JAGM)
第 II 相（3）	I4V-JE-JADN (JADN)**	I4V-MC-JADA (JADA)	I4V-MC-JADC (JADC)/201*
第 III 相（5）		I4V-MC-JADV (JADV)**, I4V-MC-JADZ (JADZ)**, I4V-MC-JADX (JADX)**, I4V-MC-JADW (JADW)**, I4V-MC-JADY (JADY) (長期継続投与試験)**	

略語：SD＝単回投与試験、MD=反復投与試験、BA=バイオアベイラビリティを評価した試験、Food=食事の影響を評価した試験、TQT study= QT/QTc 評価試験
*Incyte 社で実施（リリー試験名/Incyte 社試験名）。**日本人が参加している試験

2.5.1.6　今回申請する適応症と用法

上述の臨床薬理試験及び臨床試験の結果、有効性、安全性及び薬物動態等に関する十分な結果が得られたことから医薬品製造販売承認申請することとした。

効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

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。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

バリシチニブの製剤開発の目的は、RA 患者に安全に投与することが可能であり、かつ安定供給できる経口製剤を開発することであった。バリシチニブの市販予定製剤として含有量が 2 mg 及び 4 mg のフィルムコーティング錠（以下、市販予定錠剤）を開発した。本項に記載する生物薬剤学試験の概要を第 2.7.1.2 項に示す。

2.5.2.1　原薬の物理化学的及び生物薬剤学的特性

バリシチニブの市販予定錠剤は、原薬としてバリシチニブ遊離塩基を含有する。Biopharmaceutics Classification System に基づくと、バリシチニブ原薬（遊離塩基）の溶解度は高く、Caco-2 細胞モデルを用いた in vitro での膜透過性は低度から中程度であった（第 3.2.P.2.1.1.2.項）。バリシチニブの絶対的バイオアベイラビリティは約 80%であった（JAGM 試験、第 2.7.1.2.2 項）。バリシチニブの酸解離定数（pKa）は 4.0 及び 12.6 であった。

2.5.2.2　製剤間の相対的バイオアベイラビリティ評価

初期の第 I 相試験及び第 II 相試験の前半では、原薬としてバリシチニブリン酸塩を含有するカプセル剤を使用した。その後、化学的及び物理的により優れたバリシチニブ遊離塩基を原薬として含有する第 II 相用錠剤を開発した。最終的に、原薬としてバリシチニブ遊離塩基を含有する市販予定錠剤を開発し、RA 患者を対象としたすべての第 III 相試験で使用した。

バリシチニブリン酸塩を含有するカプセル剤とバリシチニブ遊離塩基を含有する第 II 相用錠剤を比較するため、相対的バイオアベイラビリティ試験（JADH 試験）を実施した。その結果、空腹時投与後のバリシチニブの AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の基準（0.8～1.25）内に含まれており、両製剤の薬物動態は同様であることが示された。また、第 II 相用錠剤（遊離塩基）において、異なる粒子径がバイオアベイラビリティに及ぼす影響も検討した。その結果、粒子径の違いによるバリシチニブの曝露量への影響はみられなかった。以上、原薬（リン酸塩と遊離塩基）、剤形（カプセル剤と錠剤）及び検討した範囲の粒子径の違いは、バリシチニブの曝露量に影響を与えなかった。

第 II 相用錠剤と市販予定錠剤を比較するため、両製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した（JAGO 試験）。4 mg 第 II 相用錠剤（1 錠）と 4 mg 市販予定錠剤（1 錠）を投与したとき、AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準（0.8～1.25）内に含まれており、両製剤の薬物動態は同様であることが示された。また、8 mg 第 II 相用錠剤（1 錠）と 4 mg 市販予定錠剤（2 錠）の比較でも、薬物動態は同様であることが示された。

上述の結果から、カプセル剤（リン酸塩）と市販予定錠剤（遊離塩基）の薬物動態は同様であると考えられた。

2.5.2.3　バリシチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響

低脂肪食摂取後及び空腹時にバリシチニブ 4 mg 市販予定錠剤を投与したとき、バリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準（0.8～1.25）内に含まれており、t_{max}（中央値）に差は認められなかった。したがって、低脂肪食摂取によるバリシチニブの薬物動態への影響はないと考えられた（JAGO 試験）。

高脂肪・高カロリー食摂取後に 8 mg 第 II 相用錠剤を投与したとき、バリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$及び C_{max}（最小二乗幾何平均値）は、空腹時投与に比べてそれぞれ約 11%及び 18%低下し、t_{max}（中央値）は 0.5 時間延長した。$AUC_{(0-\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比（食後/空腹時）の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準内に含まれており、食事は $AUC_{(0-\infty)}$に影響しないと考えられた。食後投与時の C_{max} の 18%の低下は被験者間変動の範囲内であり、意味のある変化ではないと考えられた（JADH 試験）。

これらの結果から、バリシチニブは食事の摂取にかかわらず投与可能であることが裏付けられた。RA 患者を対象としたすべての第 II 相及び第 III 相試験では、食事のタイミングを規定せずバリシチニブを投与した。

2.5.2.4　バリシチニブの薬物動態に及ぼす胃内 pH 上昇の影響

バリシチニブの溶解度は pH の上昇に伴って低下するため（第 3.2.P.2.1.1.2.1 項、表 P.2.1.1.2.1-1）、胃内 pH の上昇がバリシチニブの曝露量に及ぼす影響を臨床試験（JAGF 試験）で評価した。プロトンポンプ阻害剤のオメプラゾールとバリシチニブ 10 mg を併用投与したとき、バリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$に胃内 pH の上昇による影響は認められなかった。一方、C_{max} は約 23%低下し、t_{max} は 0.75 時間延長した。C_{max} の低下は被験者間変動の範囲内であったことから、意味のある変化ではないと考えられた。したがって、バリシチニブと胃内 pH を上昇させる薬剤を併用投与することは可能であると判断した。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

バリシチニブの薬物動態学的及び薬力学的特性を、臨床薬理試験 19 試験、第 II 相試験 3 試験、第 III 相試験 4 試験及びヒト生体試料を用いた in vitro 試験の結果により評価した。これらの試験のうち、日本人を対象とした試験は臨床薬理試験 2 試験（JADM 試験及び JAGO 試験）及び第 IIb 相試験 1 試験（JADN 試験）であった。また、第 III 相試験 4 試験には日本人被験者も参加した。本項に記載する試験の概要を第 2.7.2.1 項に記載する。臨床薬理試験では、バリシチニブを 1～40 mg の範囲で単回投与、最大 20 mg を 10 日間 1 日 1 回（QD）反復投与、並びに 10 mg［10 mg を QD 又は 5 mg を 1 日 2 回（BID）］を 28 日間反復経口投与及び 15 mg を 28 日間 QD 反復経口投与した。臨床薬理プログラムでは、健康被験者及び RA 患者を対象とした。また、特別な患者集団として、腎機能障害及び肝機能障害を有する被験者を対象とした。さらに、バリシチニブの心拍数で補正した QT 間隔（QTc）に与える影響について、健康被験者を対象に臨床用量を超える用量でバリシチニブを単回投与した QT/QTc 評価試験にて検討した。

個々の試験の解析に加え、試験横断的な 3 つの解析（Meta-PK Analysis、Phase 1/2a PopPK Analysis 及び Primary Phase 2/3 PopPK and PK/PD Analysis）を実施し、バリシチニブの薬物動態及び薬力学を検討した。検討に用いた 3 つの解析を表 2.5.3-1 に示す。

健康被験者及び RA 患者のデータを用いた薬物動態解析及び薬物動態/薬力学解析で、以下の項目を評価した。（1）ノンコンパートメント解析に基づく健康被験者のバリシチニブの薬物動態（2）母集団薬物動態解析に基づく RA 患者のバリシチニブの薬物動態（3）バリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因（4）RA 患者の薬物動態及び薬力学特性の被験者間変動（5）日本人 RA 患者と外国人 RA 患者におけるバリシチニブの薬物動態及び曝露量－反応関係の比較（6）第 III 相試験の用法・用量及び推奨用法・用量の設定根拠の情報を得るための、有効性の指標及び安全性の指標に関する曝露量－反応関係。

表 2.5.3-1　バリシチニブの薬物動態及び薬力学の検討に用いた試験一覧

Analysis	Population	Studies Included
Meta-PK Analysis	Healthy	Phase 1: JADE, JADF, JADM [a] , JAGC, JAGG, JAGH, JAGO [a]
Phase 1/2a PopPK Analysis	Healthy and RA	Phase 1: JADE, JADF, JADL, JADB, Phase 2: JADC
Phase 2/3 PopPK and PK/PD Analysis (Primary)	RA	Phase 2: JADA, JADC, JADN [a] Phase 3: JADV [b] , JADW [b] , JADX [b] , JADZ [b]

Abbreviations: PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; RA = rheumatoid arthritis.
[a] 日本人を対象とした試験
[b] 日本人を含む第 III 相試験

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 薬物動態

バリシチニブの薬物動態を以下に要約する。

2.5.3.1.1.1 吸収

健康被験者において、バリシチニブは単回及び反復経口投与後速やかに吸収され、t_{max} の中央値は約 1 時間（範囲：0.5～3 時間）であった。健康被験者にバリシチニブを 1～30 mg の範囲で単回経口投与したとき、バリシチニブの曝露量はほぼ用量に比例して増加した（Meta-PK Analysis）。

健康被験者にバリシチニブを QD 反復経口投与したとき、投与 2～3 回目に定常状態に達した。反復投与時の蓄積はわずかであり、C_{max} 及び AUC の累積係数はそれぞれ約 1.11 及び 1.15 であった（Meta-PK Analysis）。母集団薬物動態解析（Phase 1/2a PopPK Analysis）の結果、健康被験者にバリシチニブ 4 mg を QD 反復経口投与したときの $C_{max,ss}$ の算術平均値［変動係数（CV）%］は 36.5 ng/mL（24.3%）であり、$AUC_{\tau,ss}$ の算術平均値（CV%）は 245 ng•h/mL（25.3%）であった。$t_{1/2}$ の算術平均値は 10 時間と算出された。

日本人健康被験者にバリシチニブ 4 mg 及び 8 mg を単回経口投与したとき、バリシチニブの血漿中濃度は投与後約 1 時間でピークに達した後、6～7 時間の $t_{1/2}$（幾何平均値）で消失した。バリシチニブ 4 mg を単回経口投与したときの C_{max} の幾何平均値（CV%）は 50.7 ng/mL（25%）であり、$AUC_{(0-\infty)}$の幾何平均値（CV%）は 297 ng•h/mL（17%）であった（日本人を対象とした JAGO 試験）。

日本人健康被験者にバリシチニブ 10 mg 及び 14 mg を QD 反復経口投与したとき、投与 2 日目に定常状態に達した。単回投与時の $AUC_{(0-24)}$に対する反復投与 10 日目の $AUC_{\tau,ss}$ の比で表した累積係数は 1.11～1.16 であった（日本人を対象とした JADM 試験）。

RA 患者を対象にした母集団薬物動態解析（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）の結果、バリシチニブは経口投与後速やかに吸収され、t_{max} は約 1 時間であった。RA 患者にバリシチニブ 4 mg を QD 反復経口投与したときの $C_{max,ss}$ の算術平均値（CV%）は 53.4 ng/mL（21.8%）であり、$AUC_{\tau,ss}$ の算術平均値（CV%）は 477.6 ng•h/mL（40.7%）であった。$t_{1/2}$ の算術平均値は 12.5 時間と算出された。

2.5.3.1.1.2 分布

In vitro において、バリシチニブの血漿タンパク結合率は約 50%であった（第 2.7.2.2.1.1 項）。In vitro 試験の結果、バリシチニブは P-糖タンパク質（P-gp）、乳癌耐性タンパク（BCRP）、ヒト有機アニオントランスポーター（OAT）3 及び multidrug and toxin extrusion protein 2-K（MATE2-K）の基質であった（第 2.7.2.2.1.3.2 項）。

日本人健康被験者にバリシチニブ 4 μg を静脈内投与したときの定常状態における分布容積（V_{ss}）の幾何平均値は 76 L であった（日本人を対象とした JAGM 試験）。

2.5.3.1.1.3 代謝

In vitro 試験の結果、バリシチニブの代謝に CYP3A4 が関与することが示された。健康被験者に ^{14}C バリシチニブを単回経口投与したとき、血漿中にはバリシチニブの代謝物は認められなかった。尿中に投与量の約 5%に相当する 3 種類の酸化代謝物が検出され、糞中には投与量の約 1%に相当する 1 種類の酸化代謝物が検出された（外国 JADG 試験）。

2.5.3.1.1.4 排泄

健康被験者に ^{14}C バリシチニブを単回経口投与したとき、投与した放射能の 75.2%（未変化体 69%）が尿中に、19.9%（未変化体 15%）が糞中に排泄され、バリシチニブの主な排泄経路は腎排泄であることが示された（外国 JADG 試験）。

母集団薬物動態解析の結果、健康被験者及び RA 患者にバリシチニブ 2 mg 又は 4 mg を QD 投与したときの見かけの全身クリアランス（CL/F）の算術平均値（CV%）は健康被験者で 17.3 L/h（24%）及び RA 患者で 9.42 L/h（34.3%）であった（Phase 1/2a PopPK Analysis 及び Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）。RA 患者の CL/F は、健康被験者と比較して約 46%低かった（第 2.7.2.3.1.7 項）。

2.5.3.1.2 バリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす内因性要因

- 体重、年齢、性別、人種及び民族がバリシチニブの AUC 及び C_{max} に与える変化の程度は小さく、バリシチニブの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis、図 2.7.2.3-6）。したがって、これらの要因に対するバリシチニブの用量調整は不要であると判断した。

  バリシチニブ 2～14 mg を日本人健康被験者に単回経口投与したとき、$AUC_{(0-\infty)}$は用量に比例して増加した（日本人を対象とした JADM 試験）。外国人健康被験者にバリシチニブ 1～10 mg を単回経口投与したときにも、同様の用量比例性が認められた（外国 JADF 試験）（表 2.7.2.3-6）。また、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者にバリシチニブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（post hoc 推定値、Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）は、いずれもおおむね同程度であった（表 2.5.3-2）。

表 2.5.3-2 母集団薬物動態解析による日本人 RA 患者と外国人 RA 患者の薬物動態パラメータ（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）

Parameter Description [a]	Japanese ArithemticMean (CV%)	Non-Japanese ArithemticMean (CV%)
CL_r/F (L/h)	7.44 (32.8%)	6.75 (39.9%)
CL_{nr}/F (L/h)	2.63 (20.9%)	2.55 (30.6%)
V_1/F (L)	70.6 (21.2%)	87.9 (23.4%)
Q (L/h)	2.09 (0.615%)	2.09 (0.584%)
V_2/F (L)	22.9 (4.51%)	23.2 (3.42%)
C_{max} (ng/mL) [b]	59.1 (19.4%)	52.5 (22.4%)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng•h/mL) [b]	431 (32.2%)	492 (41.5%)

Abbreviations: AUCτ,ss = area under the concentration versus time curve during one dosing interval at steady state; CLnr/F = apparent non-eGFR-dependent clearance; CLr/F = apparent eGFR-dependent clearance; Q = Intercompartmental clearance, V_1/F = apparent central volume of distribution; V_2/F= apparent peripheral compartment volume of distribution.

a Values are summarized by individual posthoc estimates

b Exposure estimates are based on QD doses normalized to 4 mg

- 肝機能が正常な被験者及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh B に基づく重症度分類）を有する被験者にバリシチニブ 4 mg を単回経口投与したとき、バリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$及び C_{max} に肝機能障害による影響は認められなかった（外国 JAGC 試験）。RA 患者を対象にした母集団薬物動態解析（Primary Phase 2/3 PopPK Analysis）で、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び総ビリルビンが薬物動態に及ぼす影響を共変量解析にて検討した結果、これらの肝機能検査値はバリシチニブの薬物動態に有意な影響を及ぼさないと考えられた（第 2.7.2.3.1.9.7 項）。
- 腎機能障害がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響を非 RA 患者を対象とした外国 JADL 試験で評価した結果、腎機能障害が軽度［modification of diet in renal disease 法と直近の血清クレアチニンから推定される推算糸球体濾過量（MDRD-eGFR）：60～<90 mL/min/1.73 m^2］、中等度（MDRD-eGFR：30～<60 mL/min/1.73 m^2）及び重度（MDRD-eGFR：15～<30 mL/min/1.73 m^2）の被験者の投与量で標準化した $AUC_{(0-\infty)}$の幾何平均値の比は、健康被験者と比較して、それぞれ 1.41、2.22 及び 4.05 であった。
- RA 患者を対象とした Primary Phase 2/3 PopPK Analysis の結果、腎機能が正常な患者に対する軽度及び中等度の腎機能障害を有する RA 患者の $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比は、それぞれ 1.30 及び 1.62 であった（第 2.7.2.3.1.9.6.3 項）。バリシチニブ 4 mg を QD 投与したとき、$C_{max,ss}$ は腎機能障害（正常、軽度及び中等度）の程度にかかわらず同程度であり、$AUC_{\tau,ss}$ の範囲は、腎機能が正常及び軽度の腎機能障害を有する

RA 患者で大きく重なっていた（図 2.7.2.3-18）。よって、軽度の腎機能障害を有する RA 患者に対するバリシチニブの用量調整は不要であると判断した。

- 中等度の腎機能障害を有する RA 患者のバリシチニブの用量を 4 mg QD から 2 mg QD に減量したとき、バリシチニブの曝露量（$AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$）は、腎機能が正常の RA 患者に 4 mg QD 投与したときよりやや低く、2 mg QD 投与したときより高かった（図 2.7.2.3-18）。したがって、中等度の腎機能障害を有する RA 患者に、安全性の観点からバリシチニブを 2 mg QD 投与することは妥当であり、有効性の観点からも 2 mg QD 投与によって第 III 相試験で有効性が得られた曝露量を維持できると判断した（第 2.5.4 項）。重度の腎機能障害を有する患者にはバリシチニブを投与しないことが望ましい。

2.5.3.1.3 バリシチニブの薬物動態に影響を及ぼす外因性要因

2.5.3.1.3.1 併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響

併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響の概要を表 2.5.3-3 に示す。

- チトクローム P450（CYP）

In vitro 試験の結果、バリシチニブは CYP3A4 の基質であった。薬物相互作用を検討した臨床試験の結果、CYP3A の阻害剤であるケトコナゾール、CYP3A、CYP2C19 及び CYP2C9 の阻害剤であるフルコナゾール並びに CYP3A の誘導剤であるリファンピシンは、いずれもバリシチニブの薬物動態に対して臨床的に意味ある影響を及ぼさなかった（第 2.7.2.3.1.10.1.1 項）。

- トランスポーター

In vitro 試験の結果、バリシチニブは OAT3、P-gp、BCRP 及び MATE2-K の基質であった。薬物相互作用を検討した臨床試験の結果、P-gp と BCRP の阻害剤であるシクロスポリン、及び OAT1、OAT3 及び BCRP を含む様々なトランスポーターの基質である MTX の併用によるバリシチニブの薬物動態への臨床的に意味のある影響は認められなかった。強い OAT3 阻害剤であるプロベネシドとの併用によりバリシチニブの $AUC_{(0-\infty)}$は約 2 倍に増加したが、C_{max} 及び t_{max} への影響は認められなかった。生理学的薬物動態モデルに基づくシミュレーションの結果、弱い OAT3 阻害剤であるイブプロフェン又はジクロフェナクとの併用によるバリシチニブの薬物動態への影響はわずかであると推定された（第 2.7.2.3.1.10.1.2 項）。

表 2.5.3-3 併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬 用法・用量	バリシチニブ 用法・用量	試験名	バリシチニブの薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比（%） （90%信頼区間） 併用／単独	
				$AUC_{(0-\infty)}$	C_{max}
ケトコナゾール （CYP3A 阻害）	400 mg 1 日 1 回	10 mg 単回	JAGJ	1.21 (1.17, 1.24)	1.08 (1.01, 1.17)
フルコナゾール （CYP3A/CYP2C19/ CYP2C9 阻害）	200 mg 1 日 1 回	10 mg 単回	JAGJ	1.23 (1.18, 1.29)	1.05 (0.950, 1.15)
リファンピシン （CYP3A 誘導）	600 mg 1 日 1 回	10 mg 単回	JAGK	0.655 (0.622, 0.690)	1.05 (0.947, 1.16)
シクロスポリン （P-gp/BCRP 阻害）	600 mg 単回	4 mg 単回	JAGH	1.29 (1.23, 1.36)	0.990 (0.913, 1.07)
プロベネシド （OAT3 阻害）	1000 mg 1 日 2 回	4 mg 単回	JAGG	2.03 (1.91, 2.16)	1.03 (0.940, 1.13)
イブプロフェン[注 1] （OAT3 阻害）	800 mg 1 日 4 回	4 mg 単回	[redacted]	1.24[注 2] (1.22, 1.26)	1.07[注 2] (1.06, 1.08)
ジクロフェナク[注 1] （OAT3 阻害）	50 又は 100 mg 1 日 2 回	4 mg 単回	[redacted]	1.0[注 2] (1.0, 1.0)	1.0[注 2] (1.0, 1.0)
オメプラゾール （胃内 pH 上昇）	40 mg 1 日 1 回	10 mg 単回	JAGF	1.07 (1.05, 1.10)	0.774 (0.722, 0.831)
MTX （複数のトランスポーター基質）	7.5~25 mg 1 週 1 回	10 mg QD	JADB	0.981[注 2,3] (0.933, 1.032)	1.008[注 2] (0.917, 1.108)

注 1）生理学的薬物動態モデルに基づくシミュレーションにより推定した, 注 2）幾何平均値の比 , 注 3）$AUC_{(0-\tau)}$

2.5.3.1.3.2 併用薬の薬物動態に影響を及ぼすバリシチニブの影響

併用薬の薬物動態に影響を及ぼすバリシチニブの影響の概要を表 2.5.3-4 に示す。

- CYP

In vitro 試験の結果、バリシチニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 を阻害又は誘導しなかった。薬物相互作用を検討した臨床試験の結果、CYP3A の基質であるシンバスタチン、エチニルエストラジオール、レボノルゲストレルの薬物動態に対してバリシチニブは臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（第 2.7.2.3.1.10.2.1 項）。

- トランスポーター

In vitro 試験の結果、バリシチニブは P-gp、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 を阻害しなかった。バリシチニブは OAT1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）1、OCT2、OATP1B3、BCRP、MATE1、MATE2-K を阻害したが、Static モデル（第 2.7.2.2.1.4.3 項）を適用した結果によると、評価したいずれのトランスポーターでも、バリシチニブが臨床的に意味のある阻害を引き起こす可能性はないと考えられた。P-gp の基質であるジゴキシン、複数のトランスポーターの基質である MTX との薬物相互作用を検討した臨床試験の結果、これらの薬物動態に対してバリシチニブは臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（第 2.7.2.3.1.10.2.3 項）。

表 2.5.3-4　併用薬の薬物動態に及ぼすバリシチニブの影響

併用薬	併用薬 用法・用量	バリシチニブ 用法・用量	試験名	併用薬の薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比 (%) (90%信頼区間) 併用／単独	
				$AUC_{(0-\infty)}$	C_{max}
シンバスタチン (CYP3A 基質)	40 mg 単回	10 mg QD	JAGI	0.853 (0.759, 0.958)	0.706 (0.627, 0.796)
エチニルエストラジオール (CYP3A 基質)	30 μg 単回	10 mg QD	JAGD	1.00 (0.959, 1.04)	0.939 (0.894, 0.986)
レボノルゲストレル (CYP3A 基質)	150 μg 単回	10 mg QD	JAGD	0.869 (0.770, 0.980)	0.995 (0.907, 1.09)
ジゴキシン (P-gp 基質)	0.25 mg 1 日 1 回	10 mg QD	JAGL	0.900 注 1 (0.866, 0.935)	0.882 (0.819, 0.950)
MTX (複数のトランスポーター基質)	7.5～25 mg 1 週 1 回	10 mg QD	JADB	1.03 注 2 (0.941, 1.13)	0.95 注 2 (0.86, 1.05)

注 1）$AUC_{(0-\tau)}$, 注 2）幾何平均値の比

2.5.3.1.4　QT への影響

非臨床試験の結果（第 2.6.2.4.1.1 項）、バリシチニブが QT 間隔を延長する可能性は低いことが示された。この結果は、QT/QTc 評価試験（外国 JADO 試験）でも確認され、健康被験者に臨床用量を超えるバリシチニブ（40 mg）を単回経口投与したとき、ICH-E14 ガイドラインの定義に基づく QTc 間隔の延長は認められず、血漿中バリシチニブ濃度と QTc 間隔のベースラインからの変化量に正の相関は認められなかった（第 2.7.2.2.2.4 項）。また、日本人健康被験者を対象とした試験（日本人を対象とした JADM 試験）でも、Fridericia 補正法で補正した QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量と血漿中バリシチニブ濃度との間に明らかな相関は認められなかった（第 2.7.2.4.3 項）。第 III 相 JADX 試験において治験実施計画書補遺に同意した被験者で心電図を評価した結果、QTc 間隔に臨床的に問題となる変化はみられなかった（第 2.7.4.4 項）。

2.5.3.2　薬力学的作用及び作用機序

JAK の機能を阻害することにより、細胞内の STAT のリン酸化レベルが低下すると予想された。バリシチニブは JAK1/JAK2 阻害剤であり、IL-6 刺激性（JAK1/JAK2 を介したシグナル伝達）の STAT3 リン酸化を阻害する。そのため、IL-6 刺激性 STAT3 リン酸化レベルのアッセイ系を確立し、STAT3 リン酸化の阻害をバリシチニブの薬力学的指標として初期の臨床薬理試験で用いた（外国 JADF 試験、外国 JADE 試験及び外国 JADL 試験）。健康被験者の全血中において、バリシチニブは IL-6 刺激性 STAT3 リン酸化を阻害した。健康被験者にバリシチニブを単回及び反復経口投与したとき、STAT3 リン酸化阻害は血漿中バリシチニブ濃度が C_{max} に達した投与後約 1～2 時間に最大となった。最大阻害割合は、最小用量（1 mg）投与時の約 40%から最高用量（20 mg）投与時の 70%～80%の範囲であった。単回及び QD 反復投与のいずれの投与時でも、STAT3 リン酸化レベルは投与後 24 時間でほぼベースラインに戻った（図 2.7.2.3-23 及び図

2.7.2.3-24）。このことから、バリシチニブを QD 投与したときのサイトカイン（IL-6）刺激性 STAT3 リン酸化阻害は部分的（阻害割合 100%未満）かつ一過性（24 時間投与間隔の部分的な期間のみ）であることが示された。

IL-6 刺激性 STAT3 リン酸化に対するバリシチニブの 50%阻害濃度（IC_{50}）を、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を QD 反復投与したときの定常状態の薬物動態プロファイルと比較した（図 2.7.2.3-26）。バリシチニブ 4 mg QD 投与時の血漿中バリシチニブ濃度は、ex vivo での IL-6 刺激性 STAT3 リン酸化に対する IC_{50} を上回ったが、2 mg QD 投与時では IC_{50} を下回った。いずれの用量でも、血漿中バリシチニブ濃度は、投与間隔（投与後 24 時間）内の比較的長い期間にわたって IC_{50} を大きく下回る濃度で推移した。以上のように、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を QD 反復投与して STAT3 リン酸化を阻害しても、IL-6 シグナル伝達は次の投与までには回復する。すなわち、バリシチニブの QD 投与では、抗 IL-6 抗体又は抗 IL-6 受容体抗体の投与により生じ得るような IL-6 の持続的阻害に起因する目的としない薬力学的影響を軽減することができると考えられた。

2.5.3.3　曝露量－反応関係

2.5.3.3.1　第 III 相試験の用法・用量設定根拠

第 IIb 相 JADA 試験（1～8 mg 投与）のデータを用いて用量－反応関係を評価した。その結果、有効性の指標［ACR20/50/70 改善率並びに DAS28-hsCRP による低疾患活動性（DAS28-hsCRP≤3.2）及び寛解（DAS28-hsCRP<2.6）の達成率］で 4 mg QD 投与は用量－反応曲線のプラトーに達する部分に位置し、低用量（1 mg）のバリシチニブ QD 投与は用量－反応曲線の上昇部分に位置した。バリシチニブ 2 mg QD 投与では、これらの指標で改善が認められる境界域に位置したが、4 mg 及び 8 mg QD 投与と比較して明らかに低かった（第 2.7.2.3.4.1.2 項）。QD 投与と BID 投与の比較では、バリシチニブ 2 mg BID 投与時の有効性及び安全性は、4 mg QD 投与時と同程度であった（外国 JADA 試験 Part B、第 2.7.6.3.2 項）。これらの検討結果を、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg QD 投与を第 III 相試験の用法・用量とする設定根拠に用いた。

QD 投与と BID 投与の比較は、後に実施された外国 JADA 試験及び日本人を対象とした JADN 試験での有効性の指標（ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率）及び安全性の指標（ヘモグロビン及び好中球数）のデータに基づく薬物動態/薬力学解析によっても支持され、1 日用量が同じ場合、有効性及び安全性のいずれの指標でも、QD 投与と比較して BID 投与のベネフィットは認められなかった（第 2.7.2.5.6 項）。

2.5.3.3.2　推奨用法・用量の設定根拠

2.5.3.3.2.1　有効性に関する曝露量－反応関係

曝露量の四分位解析及び母集団薬物動態/薬力学解析（PopPK/PD）モデルにより、ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率を指標として曝露量－反応関係を検討した（第 2.7.2.3.3.2 項）。投与 12 週時の ACR20 改善率は、JADZ 試験を除くすべての第 II 相及び第 III 相試験で有効性の主要評価項目であった（JADZ 試験では投与 24 週

時の ACR20 改善率）。ACR50/70 改善率及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率は、有効性の副次評価項目に含めた。

曝露量の四分位解析には、母集団薬物動態解析結果に基づいて算出された定常状態における平均血漿中濃度（$C_{av,ss}$）の推定値を用いた。第 III 相試験 4 試験でバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を投与したすべての被験者の $C_{av,ss}$ の四分位ごとに、投与 12 及び 16 週時の ACR20/50/70 改善率（実測値）及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率（実測値）を示した。JADW、JADX 及び JADV 試験では、プラセボ及びバリシチニブ 2 mg 投与群のノンレスポンダーは投与 16 週以降にバリシチニブ 4 mg のレスキュー治療に移行することが可能であったため、解析は 16 週時までに限定した。投与 12 及び 16 週時ともに、第 1 四分位の被験者の多くは 2 mg 投与群であり、第 3 及び第 4 四分位のほぼすべての被験者は 4 mg 投与群であった。投与 12 及び 16 週時のいずれも ACR20/50/70 改善率（実測値）及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率（実測値）は、$C_{av,ss}$ が第 1 四分位の被験者と比較して第 2～4 四分位の被験者で高く、臨床的に意味のある差が認められた。ACR20/50/70 改善率（実測値）及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率（実測値）は、第 2～4 四分位の被験者間で同程度であり、これらの曝露量（推定値）の範囲で曝露量－反応曲線がプラトーに達することと一致した。この結果は、第 III 相試験の部分集団である cDMARD に効果不十分な集団及び bDMARD に効果不十分な集団でも同様であった（第 2.7.2.3.3.2 項）。MTX 未治療（又はほとんど未治療）の集団では全被験者が 4 mg 投与を受けていたが、ACR20/50/70 改善率（実測値）はすべての四分位の被験者間で同程度であり、4 mg 投与時の曝露量（推定値）の範囲で曝露量－反応曲線がプラトーに達することと一致する結果であった（第 2.7.2.3.3.2 項）。

バリシチニブ投与後の ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率を推定するため PopPK/PD モデルを構築した。バリシチニブを投与した 24 週間の ACR20/50/70 改善率及び DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率はモデルにより適切に表された。いずれの有効性の指標でも、4 mg 投与時のバリシチニブ濃度の 90%予測区間の範囲内で用量/曝露量－反応曲線はプラトーに達した。バリシチニブ 2 mg 投与時のバリシチニブ濃度の 90%予測区間は、4 mg 投与時より低く、大部分は用量/曝露量－反応曲線の上昇部分に位置した。この結果はバリシチニブ 4 mg 投与により高い血漿中濃度が得られるため、被験者のほとんどが用量/曝露量－反応曲線のプラトーの範囲に位置し、臨床反応が得られていることを示唆していた。モデル推定した投与 4、12 及び 24 週時の有効性指標の反応はいずれの有効性指標、いずれの評価時点及び第 III 相試験のいずれの部分集団でも、一貫してバリシチニブ 2 mg 投与時より 4 mg 投与時の方が若干高かった（第 2.7.2.3.3.2 項）。

日本人 RA 患者と外国人 RA 患者における曝露量－反応関係について、PopPK/PD 解析で検討した。ACR20/50/70 改善率に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として体重が特定されたが、推定した ACR20/50/70 改善率の用量/曝露量－反応曲線は日本人 RA 患者と外国人 RA 患者の間に顕著な違いは認められなかった（図 2.7.2.3-33）。DAS28-hsCRP の最大効果及びベースライン値に対して日本人が、DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率に対して体重が、それぞれ統計学的に有意な共変量として特定された。推定した DAS28-hsCRP≤3.2/<2.6 達成率の用量/曝露量－反応曲線は、日本人 RA 患者と外国人 RA 患者の

間に違いがみられたものの、両バリシチニブ 4 mg 投与時において 2 mg 投与時より高い血漿中濃度が得られ、このことによって大部分の被験者が用量/曝露量－反応曲線のプラトーの範囲に位置し、良好な臨床反応が得られるという傾向は日本人 RA 患者と外国人 RA 患者で同様であった（図 2.7.2.3-34）。

2.5.3.3.2.2 安全性に関する曝露量－反応関係

造血性成長因子であるエリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、GM-CSF 及びトロンボポエチンは JAK-STAT 経路を介してシグナルを伝達する。したがって、バリシチニブがこれらのシグナル伝達を過度に阻害することにより、生体内の赤血球、白血球及び血小板の産生能が低下する可能性がある。そのため、ヘモグロビン及び好中球数の減少を安全性の指標とし、バリシチニブの投与に関連する可能性のある事象としてヘモグロビン減少（<10 g/dL）及び好中球数減少（<1.2×10^9 cell/L）を評価した。

曝露量の四分位別に評価した結果、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を QD 投与した第 III 相試験の曝露量の範囲で、血漿中バリシチニブ濃度とヘモグロビン減少（<10 g/dL）及び好中球数減少（<1.2×10^9 cell/L）の発現割合に明確な曝露量－反応関係は認められなかった（第 2.7.2.3.3.3 項）。ヘモグロビン減少（<10 g/dL）及び好中球数減少（<1.2×10^9 cell/L）の発現割合は全般的に低く、血液学的パラメータの知見と一致した（第 2.7.4.2.1.5.5.項）。

2.5.3.4 推奨用法・用量及び用量調整

安全性の指標であるヘモグロビン減少（<10 g/dL）及び好中球数減少（<1.2×10^9 cell/L）の発現割合に、2 mg QD 投与時と 4 mg QD 投与時の血漿中バリシチニブ濃度に依存した明確な関連が認められなかった。有効性の指標に関する曝露量の四分位解析及び PopPK/PD モデルによる検討の結果、すべての指標で 4 mg QD 投与時の血漿中バリシチニブ濃度は用量/曝露量－反応曲線のプラトーの部位に位置し、2 mg QD 投与時の血漿中バリシチニブ濃度の大部分は上昇部位に位置した。この結果より、2 mg QD 投与でも一部の患者で有効性が得られる可能性があるが、4 mg QD 投与によってより確実に有効性が得られることが支持された（第 2.7.3.4.3 項）。用法の検討では、1 日当たりの用量が同じ場合、有効性及び安全性に QD 投与と比較して BID 投与による更なるベネフィットは認められなかった。

内因性及び外因性要因に関わるバリシチニブの用量調整を以下に示す。

- **食事の影響**：バリシチニブは食事の影響を受けないことから、食事に関する用法の制限は不要である（第 2.7.1.3.3 項）。
- **腎機能障害を有する患者の用量調整**：中等度の腎機能障害を有する患者にはバリシチニブ 2 mg QD 投与を推奨する。重度の腎機能障害を有する患者にはバリシチニブを投与しないこと（第 2.7.2.3.1.9.6 項）。
- **肝機能障害を有する患者の用量調整**：軽度から中等度の肝機能障害を有する患者に対するバリシチニブの用量調整は不要である。重度の肝機能障害を有する RA 患者での影響は検討していないため、当該患者にはバリシチニブを投与しないこと（第

2.7.2.3.1.9.7 項）。

- **薬物相互作用に関する用量調整**：
  - プロベネシドなどの強い OAT3 阻害剤とバリシチニブを併用投与する際は、バリシチニブの用量を 2 mg QD 投与に減量するなど用量に注意すること。バリシチニブをイブプロフェン及びジクロフェナクのような弱い OAT3 阻害剤と併用投与する際には、バリシチニブの用量の調整は不要である（第 2.7.2.3.1.10.1 項）。
  - MTX との薬物相互作用は認められなかったため、バリシチニブは MTX と併用投与可能である（第 2.7.2.3.1.10.1 項及び第 2.7.2.3.1.10.2 項）。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

バリシチニブの有効性は、中等度から重度の活動性 RA 患者を対象に評価した。

第 II 相試験として、DMARD で効果不十分な患者を対象に外国で実施した第 IIa 相試験 I4V-MC-JADC（JADC）試験（参考資料）、MTX を併用している患者を対象に外国で実施した第 IIb 相試験 JADA 試験及び MTX を併用している日本人患者を対象に日本で実施した第 IIb 相試験 JADN 試験の計 3 試験を実施した。

第 III 相二重盲検比較試験として、MTX 未治療又はほとんど未治療（MTX 週 1 回投与 3 週まで）かつ DMARD 未治療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、cDMARD 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 試験を、いずれも国際共同治験として実施した。

これら JADA 試験及び第 III 相試験 4 試験を終了した被験者を対象に長期継続投与試験 JADY 試験を実施し、バリシチニブの長期投与による安全性と有効性を評価した。本試験は 2016 年 3 月の申請時点で実施中であり、2015 年 8 月 10 日をデータカットオフ日とした。

第 II 相試験 2 試験（JADA 試験、JADN 試験）、第 III 相試験 4 試験（JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験）及び長期継続投与試験 JADY 試験の計 7 試験を有効性評価の評価資料とした。

2.5.4.1.1 試験デザインと対象患者

第 III 相試験では、RA の診断基準として一般的に用いられている ACR/EULAR の RA 分類基準（Aletaha et al. 2010）に基づいて活動性 RA と診断された男女の被験者を対象とした。被験薬の投与期間は 52 週（JADZ 試験及び JADV 試験）又は 24 週（JADX 試験及び JADW 試験）とし、JADZ 試験では投与 24 週後、JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験では投与 12 週後に有効性の主要評価を行った。

2.5.4.1.1.1 JADZ 試験

JADZ 試験は、MTX 未治療又はほとんど未治療（MTX 週 1 回投与 3 週まで）、かつ DMARD 未治療の患者を対象に 18 ヵ国で実施した無作為化、二重盲検、実薬対照試験である。試験のスケジュールは 52 週間の二重盲検、実薬対照期間（Part A）と、その後 4 週間を追跡調査期間（Part B）とした。

ACR/EULAR の RA 分類基準（Aletaha et al. 2010）により成人発症 RA と診断され、圧痛関節数が 6/68 以上、腫脹関節数が 6/66 以上、高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）が基準値上限の 1.2 倍以上、リウマチ因子（RF）又は抗環状シトルリン化ペプチド抗体（ACPA）検査が陽性の中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした。MTX 治療（週 1 回投与）を受けていた場合、3 週間までであれば適格とし、他の DMARD による治療歴のない患者を対象とした。

被験者を、バリシチニブ 4 mg 投与群、MTX 単独投与群、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群にそれぞれ 150 例、200 例、200 例を目標に割り付けた。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/週とした。日本では承認用量の違いから、MTX を 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/週とした。MTX の高用量（20 mg/週又は 12.5 mg/週）に耐性が無い場合は減量が可能であったが、開始用量（10 mg/週又は 7.5 mg/週）より低い用量への減量は不可とした。MTX の用量調整期間を考慮し、主要評価時点は投与開始 24 週後とした。

2.5.4.1.1.2 JADV 試験

JADV 試験は、MTX で効果不十分な患者を対象に 28 ヵ国で実施した二重盲検、プラセボ及び実薬対照比較試験である。試験のスケジュールは 24 週間の二重盲検、プラセボ及び実薬対照期間（Part A）、24 週から 52 週までの二重盲検、実薬対照期間（Part B）、及びその後 4 週間の追跡調査期間（Part C）とした。プラセボ投与群に割り付けられ Part A を完了した被験者には、Part B でバリシチニブ 4 mg を投与した。

ACR/EULAR の RA 分類基準（Aletaha et al. 2010）により成人発症 RA と診断され、圧痛関節数が 6/68 以上、腫脹関節数が 6/66 以上、hsCRP が 6 mg/L 以上である中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした。MTX を治験の参加前 12 週間以上日常的に使用しており、その用量が治験への参加前 8 週間以上は 7.5～25 mg/週の経口投与（又は同等量の注射）の範囲で一定していた患者を対象とした。cDMARD が 3 種類以上併用されている患者、bDMARD の治療歴のある患者は除外した。

被験者を、バリシチニブ 4 mg 投与群、プラセボ投与群、アダリムマブ投与群（2 週ごとに 40 mg 皮下投与）に、それぞれ 480 例、480 例、320 例を目標に割り付けた。試験開始時に一定期間以上投与されていた安定用量の cDMARD は試験期間中併用投与した。主要評価時点は投与開始 12 週後とした。

2.5.4.1.1.3 JADX 試験

JADX 試験は、cDMARD で効果不十分な患者を対象に 22 ヵ国で実施した二重盲検、プラセボ対照比較試験である。試験のスケジュールは 24 週間の二重盲検、プラセボ対照期間（Part A）と、4 週間の追跡調査期間（Part B）とした。

ACR/EULAR の分類基準（Aletaha et al. 2010）により成人発症 RA と診断され、圧痛関節数が 6/68 以上、腫脹関節数が 6/66 以上、hsCRP が基準値上限の 1.2 倍以上であり、中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした。治験への参加前 12 週間以上 cDMARD を日常的に使用しており、治験への参加前 8 週間以上は一定量を使用していた患者、又は、cDMARD が無効であったか、忍容性が無かった患者を対象とした。cDMARD が 3 種類以上併用されている患者、bDMARD の治療歴のある患者は除外した。

被験者を、バリシチニブ 4 mg 投与群、2 mg 投与群、プラセボ投与群に各 220 例を目標に割り付けた。試験開始時に一定期間以上投与されていた安定用量の cDMARD は試験期間中併用投与した。主要評価時点は投与開始 12 週後とした。

2.5.4.1.1.4 JADW 試験

JADW 試験は、TNF 阻害薬で効果不十分な患者を対象に 21 ヵ国で実施した二重盲検、プラセボ対照比較試験である。試験のスケジュールは 24 週間の二重盲検、プラセボ対照期間（Part A）と、4 週間の追跡調査期間（Part B）とした。

ACR/EULAR の分類基準（Aletaha et al. 2010）により成人発症 RA と診断され、圧痛関節数が 6/68 以上、腫脹関節数が 6/66 以上、hsCRP が基準値上限以上の中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした。少なくとも 1 種類の TNF 阻害薬の投与を 3 ヵ月以上受け効果不十分と判断され、かつ中止した患者又は TNF 阻害薬に忍容性が無いと判断された患者で無作為化の 1 ヵ月以上前に TNF 阻害薬を中止した患者、かつ治験への参加前 12 週間以上、1 又は 2 種類の cDMARD を日常的に使用していた患者を対象とした。cDMARD が 3 種類以上併用されている患者は除外した。

被験者を、バリシチニブ 4 mg 投与群、2 mg 投与群、プラセボ投与群に各 220 例を目標に割り付けた。試験開始時に一定期間以上投与されていた安定用量の cDMARD は試験期間中併用投与した。主要評価時点は投与開始 12 週後とした。

2.5.4.1.1.5 長期継続投与試験 - JADY 試験

JADY 試験は、先行試験［JADA、JADZ、JADV、JADX、JADW 及び I4V-CR-JAGS（JAGS）試験］を完了した被験者を対象に実施中の第 III 相多施設共同長期継続投与試験である。試験のスケジュールは、最長 48 ヵ月の二重盲検又は非盲検投与期間と 4 週間の追跡調査期間とした。なお、JAGS 試験は外国で実施中の試験であり、カットオフ時点で JADY 試験に移行した被験者がいなかったことから、本申請資料中では解析対象に含めていない。

JADY 試験開始時のバリシチニブの投与量は先行試験により異なっていた。

- JADA 試験を完了した被験者は、非盲検下でバリシチニブ 4 mg QD を投与された。
- JADZ、JADV、JADX 及び JADW 試験でレスキュー治療を受けた被験者は、非盲検下でバリシチニブ 4 mg QD を投与された。
- JADZ 及び JADV 試験でレスキュー治療を受けずに完了した被験者は、無作為化減量の対象となり、バリシチニブ 4 mg QD を投与された。
- JADX 及び JADW 試験でレスキュー治療を受けずに試験を完了した被験者で、バリシチニブを投与されていた被験者は盲検下で同用量（2 mg QD 又は 4 mg QD）のバリシチニブを投与された。プラセボを投与されていた被験者は、盲検下でバリシチニブ 4 mg QD を投与された。

JADY 試験では、被験者は、先行試験の完了時に基礎治療薬として使用していた cDMARD、NSAID、コルチコステロイド及びその他の鎮痛薬などを継続してもよいこととした。また、JADY 試験期間中のいつでも鎮痛薬又は NSAID を新規追加、あるいはそれらの投与量を変更してよいこととした。先行試験が JADZ 試験であった被験者はいつでも JADZ 試験の維持量までの MTX を再開可能とした。

JADY 試験では、低用量のバリシチニブが寛解や低疾患活動性を維持できるかを評価する目的で、4 mg 継続投与群と 2 mg 減量群への再割付を行った。再割付の対象は、先

行試験を含めレスキュー治療を受けずにバリシチニブ 4 mg を 15 ヵ月以上投与された被験者のうち、JADZ 試験からの被験者では寛解（Clinical Disease Activity Index：CDAI スコア≤2.8）が、JADV、JADX 又は JADW 試験からの被験者では低疾患活動性（CDAI スコア≤10）が JADY 試験において 3 ヵ月以上持続した被験者とした。再割付された被験者が、寛解の持続や低疾患活動性を維持できない場合はレスキュー治療の対象とした。

なお、いずれの試験においても、腎機能障害を有する被験者（eGFR が 40 mL/分/1.73 m^2 以上 60 mL/分/1.73 m^2 未満）の場合、レスキュー治療時も含めて、バリシチニブは 2 mg を投与した。

2.5.4.1.1.6 レスキュー治療

疾患の重症度を考慮し、ノンレスポンダーと判断された被験者には、各試験での有効性の主要評価項目の評価後にレスキュー治療を開始可能とした。腫脹関節数と圧痛関節数の改善が不十分な被験者には、レスキュー治療が可能な最初の Visit で自動的にレスキュー治療が対話型音声応答システム（interactive voice-response system：IVRS）で割り付けられるようにし、その後は医師の判断でレスキュー治療ができることとした。

JADZ 試験では、24 週以降にレスキュー治療を可能とし、いずれの投与群でも盲検下でバリシチニブ 4 mg と MTX の併用投与を行った。レスキュー治療に関してのノンレスポンダーの定義は、圧痛関節数と腫脹関節数の両方がベースラインから 20%以上改善しなかった場合とした。被験者にレスキュー治療を実施後、治験担当医師の判断により、NSAID、コルチコステロイド及び／又は鎮痛薬を増量又は新たに追加できることとした。レスキュー治療を開始してから少なくとも 4 週間以上経過後に（MTX によるレスキュー治療を開始する場合は、約 8 週間で漸増され、その治療効果は 4 週間以内には認められない可能性があることを考慮しながら）、改善が見られない場合は治験を中止することとした。レスキュー治療は各試験で 1 度のみとした。

JADV 試験、JADX 試験及び JADW 試験では、16 週以降にレスキュー治療を可能とし、いずれの投与群でも盲検下でバリシチニブ 4 mg 投与を行った。投与 16 週後のノンレスポンダーの定義は、投与 14 週後及び 16 週後の圧痛関節数と腫脹関節数の両方がベースラインと比べ 20%以上改善しなかった場合とし、16 週時点では IVRS によってレスキュー治療を割り当てた。16 週以降は治験担当医師が圧痛関節数と腫脹関節数に基づき判断した。レスキュー治療を実施後、治験担当医師の判断により、NSAID、コルチコステロイド及び／又は鎮痛薬を増量又は新たに追加してもよいこととした。改善が見られない場合は治験を中止することとし、レスキュー治療は各試験で 1 度のみとした。

JADY 試験でのレスキュー治療の基準は、以下のとおりであった。

- 先行試験が JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験であった被験者：JADY 試験に参加 3 ヵ月以降に CDAI スコアが 10 を超えた時点で、いつでもレスキュー治療を可能であった。
- 先行試験が JADZ 試験であった被験者：治験医師の判断により JADY 試験に参加後いつでも、レスキュー治療を開始可能であった。

レスキュー治療として、バリシチニブ 4 mg を投与した。先行試験が JADZ 試験であった被験者では、MTX 以外の cDMARD を新規に開始した場合及び先行試験での維持量以上を投与した場合には、レスキュー治療とみなした。先行試験が JADV、JADX、及び JADW 試験であった被験者では、cDMARD の新規追加又は増量はレスキュー治療の後に開始可能であった。レスキュー治療開始後も改善が見られない被験者は治験を中止し、再レスキューは設定しなかった。

2.5.4.1.2　有効性の評価

第 III 相試験での有効性の主要評価項目は、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）並びに日本の「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発第 0217001 号、平成 18 年 2 月 17 日）によって推奨されている ACR20 改善基準とした（FDA 2013、EMA 2011）。Gatekeeping 法を用いて多重性を調整した主な副次評価項目として、身体機能の評価尺度として HAQ-DI、疾患活動性の評価尺度として DAS28-hsCRP 及び SDAI、被験者報告アウトカムとして朝の関節のこわばりの持続時間及び重症度、最もひどい疲労、最も強い疼痛を評価した。また、関節の構造的損傷はレントゲンを用いて、mTSS（van der Heijde method）並びにその下位尺度である骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアにより評価した。有効性の主要評価項目及び mTSS を除く主な副次評価項目は、レスキュー治療を実施する前に評価した。

2.5.4.1.3　解析方法

第 III 相試験の主要評価項目及び主な副次評価項目については、ファミリーワイズの第一種の過誤率を制御するため gatekeeping 法を用いた。

第 III 相試験 4 試験では、ACR20/50/70 改善などの二値変数の場合は NRI を適用し、ロジスティック回帰分析により、連続変数（HAQ-DI や DAS28-hsCRP のベースラインからの平均変化量など）の場合は mBOCF を適用し、ANCOVA により解析した。NRI では、治験又は治験薬投与を中止した全被験者を中止時点以降ノンレスポンダーとして集計し、レスキュー治療を受けた被験者もレスキュー治療開始時以降ノンレスポンダーとして集計した。mBOCF では、有害事象（死亡を含む）のために試験又は治験薬投与を中止した被験者については、ベースラインの観測値でその後の評価時点を補完した。有害事象以外のために試験を中止した被験者については、ベースライン以降かつ中止前直近の欠測でない観測値でその後の評価時点を補完した。レスキュー治療を開始した被験者については、レスキュー治療開始時または開始前の最終観測値で、その後の評価時点を補完した（JADV 試験でプラセボ投与に割り付けられた被験者については、24 週時まで）。関節の構造的損傷の進行を評価するための mTSS の解析では、欠測値の補完に直線外挿法を適用し、ANCOVA を用いて解析した。

2.5.4.2 有効性の結果

2.5.4.2.1 被験者背景

第 III 相試験 4 試験は 37 カ国で実施し、合計 3100 例の被験者を無作為に割り付けた。被験者の地域別の割合は、北米が 21%、中南米が 22%、欧州連合（EU）が 23%、日本が 13%、日本以外のアジアが 8%、その他が 13%であった。各試験のベースラインにおける人口統計学的特性は、各試験で概ね類似していた。第 III 相試験 4 試験の被験者の平均年齢は 49.9～55.7 歳、女性の割合は 72.8～81.9%、また大多数（59.8~83.0%）の被験者が白人であった。日本人の割合は、JADZ 試験 17.7%、JADV 試験 19.1%、JADX 試験 3.1%、JADW 試験 3.8%であった。また、各試験内では投与群間で被験者がバランスよく割り付けられ、顕著な違いは見られなかった。これらの人口統計学的特性は、中等度から重度の活動性 RA に対する他の薬剤の第 III 相試験のベースライン特性と同様であった（Genovese et al. 2005、Kremer et al. 2006、Weinblatt et al. 2006、Weinblatt et al. 2007、Emery et al. 2008、Genovese et al. 2008、Keystone et al. 2008、Smolen et al. 2008、Fleischmann et al. 2009、Keystone et al. 2009、Smolen et al. 2009、Westhovens et al. 2009、Jones et al. 2010、Kremer et al. 2011、Choy et al. 2012、Fleischmann et al. 2012、Burmester et al. 2013、Kremer et al. 2013、van der Heijde et al. 2013）。

バリシチニブの臨床試験に参加した被験者集団は、日本の患者登録研究である IORRA や米国の患者登録研究である Corrona で見られた RA 患者集団の特性と概ね同様であった（表 2.5.4-1）。ベースラインでの DAS28 が 5.1 以上であった被験者の割合は、RA の患者登録研究において通常の治療を受けている患者に比べて、臨床試験に参加した被験者で高かった（表 2.5.4-1）。

表 2.5.4-1 バリシチニブの第 III 相試験及び RA 患者登録研究における被験者特性

	Baricitinib Phase 3 Studies	**Corrona[a]**	**NOAR[a]**	**SRR[a]**	**IORRA[a]**
Age <65	83%	67%	63%	60%	74%
Female	78%	76%	70%	70%	82%
Duration of RA ≥5 years	55%	57%	45%	30%	52%
Rheumatoid factor positive	86%	72%	84%	72%	79%
DAS28 ≥5.1	75%	19%	25%	37%	18%

Abbreviations: Corrona = Consortium of Rheumatology Researchers of North America registry; DAS28 = Disease Activity Score Modified to Include the 28 Diarthroidal Joint Count; IORRA = Institute of Rheumatology Rheumatoid Arthritis cohort [Japan]; NOAR = Norfolk Arthritis Register [United Kingdom]; RA = rheumatoid arthritis; SRR = Swedish Rheumatology Quality of Care Register.

[a] Verstappen et al. 2015

Source: JADZ: t_dem, t_rahill, t_racc; JADV: t_dem, t_rahill, t_racc; JADX: t_dem, t_rahill, t_racc; JADW: t_dem, t_rahill, t_racc.

第 III 相試験として、MTX 未治療又はほとんど未治療（MTX を週 1 回投与 3 週まで）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、cDMARD 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 試験を、日本及び外国で国際共同治験として実施した。

各試験での主要評価項目、Gatekeeping 法を用いて多重性を調整して評価した主な副次評価項目、及びその他の副次評価項目の検定結果の要約（灰色網掛けが Gatekeeping 法による評価を計画していた検定結果）を表 2.5.4-2 に示す。

バリシチニブは 2 mg 及び 4 mg の単独投与、及び MTX との併用投与により、すべての第 III 相試験で主要目的を達成し、多くの主な副次評価項目でも有効性が確認された。以下に、第 III 相試験の有効性評価項目の要約を記載する。

表 2.5.4-2 第 III 相試験の主要評価項目、主な副次評価項目及びその他の副次評価項目の検定結果の要約

Study	JADZ (24 Wks)		JADV (12Wks)		JADX (12Wks)		JADW (12Wks)	
	BARI vs. MTX	BARI+ MTX vs MTX	BARI vs PBO	BARI vs ADA	BARI 2-mg vs PBO	BARI 4-mg vs PBO	BARI 2-mg vs PBO	BARI 4-mg vs PBO
ACR20 非劣性	≤0.001[a]			≤0.001[a]				
優越性	0.003	≤0.001	≤0.001	0.014	≤0.001	≤0.001	≤0.001[b]	≤0.001
ACR50	0.002	≤0.001	≤0.001	0.005	≤0.001	≤0.001	0.002	≤0.001
ACR70	≤0.001	≤0.001	≤0.001	0.020	≤0.001	≤0.001	≤0.001	0.002
SDAI 寛解 (≤3.3)	0.003	≤0.001	≤0.001	NS	≤0.001	≤0.001	NS [b]	NS
SDAI 低疾患活動性 (≤11)	≤0.001	≤0.001	≤0.001	0.028	0.002	≤0.001	≤0.001	≤0.001
CDAI 寛解(≤2.8)	0.006	0.002	≤0.001	NS	≤0.001	≤0.001	NS	NS
CDAI 低疾患活動性 (≤10)	≤0.001	≤0.001	≤0.001	0.034	0.002	≤0.001	0.002	≤0.001
DAS28-hsCRP (<2.6)	≤0.001	≤0.001	≤0.001	NS	≤0.001	≤0.001	0.015	≤0.001
Δ DAS28-hsCRP	≤0.001	≤0.001	≤0.001	≤0.001	≤0.001	≤0.001	≤0.001[b]	≤0.001
Δ HAQ-DI	≤0.001	≤0.001	≤0.001	0.005	≤0.001	≤0.001	≤0.001[b]	≤0.001
朝の関節のこわばり（持続時間）	—	—	≤0.001	0.024	0.002	≤0.001	—	—
朝の関節のこわばり（重症度）	—	—	≤0.001	0.002	0.002	≤0.001	—	—
最もひどい疲労	—	—	≤0.001	0.028	0.049	0.027	—	—
最も強い疼痛	—	—	≤0.001	≤0.001	≤0.001	≤0.001	—	—
FACIT-F	≤0.001	≤0.001	≤0.001	NS	NS	NS	0.004	0.005
Δ mTSS at 24 wks	NS	0.026	≤0.001	NS	0.043[a]	0.004[a]	—	—

Abbreviations: Δ = change from baseline; ACR20/50/70 = American College of Rheumatology 20/50/70 responder index; CDAI = Clinical Disease Activity Index; DAS28 = Disease Activity Score Modified to Include the 28 Diarthrodial Joint Count; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; mTSS = modified Total Sharp Score; MTX = methotrexate; NS = Not Statistically significant; SDAI = Simplified Disease Activity Index; wks = weeks.

[a] Pre-specified noninferiority test.

[b] SDAI 寛解率のプラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群との比較で統計学的な有意差が認められず、Gatekeeping 法を用いて多重性を調整した検定はこの段階で中止した。このため、バリシチニブ 2 mg 投与群とプラセボ投与群の比較については、Gatekeeping 法を用いた多重性を調整した評価は実施されなかった。

灰色の網掛けは、Gatekeeping 法による評価を計画していた検定結果。

Source: Summary of Clinical Efficacy Tables 2.7.3.10, 2.7.3.11, 2.7.3.12, and 2.7.3.13.

2.5.4.2.2 JADZ 試験（RA-BEGIN）

MTX 未治療又はほとんど未治療（MTX 週 1 回投与 3 週まで）、かつ DMARD 未治療の患者を対象として実施した無作為化、二重盲検、実薬対照試験である。

バリシチニブ単独投与群に 159 例、MTX 単独投与群（週 1 回、最高 20 mg まで増量、日本では最高 12.5 mg）に 210 例、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群に 215 例を割り付け、24 週後の ACR20 改善率に基づいて MTX 単独投与に対してバリシチニブ 4 mg 単独投与が非劣性か否かを判定した。

主要評価項目である投与 24 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ単独投与群 76.7%、MTX 単独投与群 61.9%であり、投与群間差（95%CI）は 14.8%（5.5、24.1）であり、95%CI の下限が-12%を超えていたことから非劣性が示された。また、バリシチニブ単独投与群が MTX 単独投与群に比べて統計学的に有意に高かった（p=0.003）。

主な副次評価項目の評価では、バリシチニブ単独投与群及びバリシチニブ 4 mg＋MTX 併用投与群で MTX 単独投与群に比べ、ベースラインからの HAQ-DI 及び DAS28-hsCRP の変化量に統計学的に有意な減少が見られた。また、SDAI≤3.3 を満たした被験者の割合（SDAI 寛解率）は、MTX 単独投与群に比べバリシチニブ単独投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった。mTSS のベースラインからの変化量は、MTX 単独投与群（0.61）に比べバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群（0.29）、バリシチニブ投与群（0.39）で増加が小さく、MTX 単独投与群とバリシチニブ 4 mg＋MTX 併用投与群の差は統計学的に有意であった。

また、経時推移の評価では、バリシチニブの 4 mg 単独投与及びバリシチニブ 4 mg＋MTX 併用投与により、MTX の単独投与に比べ迅速な改善が見られ、52 週間の投与期間を通して維持された。

以上、MTX を含む DMARD 未治療又はほとんど未治療（MTX 週 1 回投与 3 週まで）の患者において、MTX 単独投与群と比較して、バリシチニブ 4 mg の単独投与又は MTX との併用投与により、有効性の各種評価項目で一貫した改善効果が示された。mTSS の変化量については、MTX 単独投与群に比べバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群において統計学的に有意な骨破壊の進展抑制が認められた。

2.5.4.2.3 JADV 試験（RA-BEAM）

MTX に効果不十分な患者を対象として実施した二重盲検、プラセボ及び実薬対照比較試験である。

バリシチニブ 4 mg 投与群に 487 例、プラセボ投与群に 488 例、アダリムマブ投与群（40 mg を 2 週ごとに皮下投与）に 330 例を割り付け、12 週後の ACR20 改善率に基づき、プラセボに対してバリシチニブ 4 mg 投与が優越性を有するか否かを評価した。

主要評価項目である投与 12 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群（69.6%）でプラセボ投与群（40.2%）に比べ統計学的に有意に高かった（p≤0.001）。

主な副次評価項目の評価では、バリシチニブ 4 mg 投与群でプラセボ投与群に比べ、HAQ-DI、DAS28-hsCRP、朝の関節のこわばりの持続時間及び重症度、最もひどい疲労、最も強い疼痛のベースラインからの変化量に統計学的に有意な減少が見られた。また、

SDAI 寛解率はプラセボ投与群に比べバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった。24 週時点での mTSS のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群（0.90）に比べバリシチニブ 4 mg 投与群（0.41）での増加が小さく、その差は統計学的に有意であった。

投与 12 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群 69.6%、アダリムマブ投与群 61.2%であり、投与群間差（95%CI）は 8.4%（1.7、15.1）で、95%CI の下限が-12%を超えていたことから非劣性が示された。また、バリシチニブ 4 mg 投与群でアダリムマブ投与群に比べて統計学的に有意に高かった。バリシチニブ 4 mg 投与群ではアダリムマブ投与群に比べ DAS28-hsCRP の変化量でも統計学的に有意な減少が認められた。多重性を調整した比較検定ではないが、HAQ-DI 変化量及び患者報告アウトカム（朝の関節のこわばりの持続時間及び重症度、最もひどい疲労、最も強い疼痛）のアダリムマブ投与群との比較でも、バリシチニブ 4 mg 投与群がいずれも統計学的に有意な改善を示した。

また、経時推移の評価では、バリシチニブ 4 mg 投与により、プラセボ投与に比べ迅速な改善が見られ、52 週間の投与期間を通して改善が認められた。

関節の構造的損傷の進行抑制の評価では、mTSS の変化量だけではなく、骨びらんスコアや関節裂隙狭小化スコアの変化量の解析及び mTSS で進行が見られなかった被験者の割合の評価でも、プラセボ投与群に比べ統計学的に有意な差が認められた。

以上、bDMARD の治療歴がない MTX に効果不十分な患者において、バリシチニブ 4 mg の投与は、プラセボ投与に比べ有効性の各種評価項目で一貫した有効性を示した。主な副次評価項目として評価したアダリムマブ投与群との ACR20 改善率及び DAS28-hsCRP 変化量の比較では、バリシチニブ 4 mg 投与群はアダリムマブ投与群と比べて統計学的に有意な改善効果を示した。

2.5.4.2.4 JADX 試験（RA-BUILD）

cDMARD に効果不十分な患者を対象として実施した二重盲検、プラセボ対照比較試験である。

バリシチニブ 4 mg 投与群に 227 例、2 mg 投与群に 229 例、プラセボ投与群に 228 例を割り付け、12 週後の ACR20 改善率に基づき、プラセボに対してバリシチニブ 4 mg 投与が優越性を有するか否かを評価した。

主要評価項目である投与 12 週時点における ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群（61.7%）でプラセボ投与群（39.5%）に比べ統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.001$）。投与 12 週時点における ACR20 改善率は、バリシチニブ 2 mg 投与群でもプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.001$）。

主な副次評価項目の評価では、バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg 投与群のいずれでもプラセボ投与群に比べ、HAQ-DI、DAS28-hsCRP のベースラインからの変化量に統計学的に有意な減少が見られ、SDAI 寛解率は統計学的に有意に高かった。また、バリシチニブ 4 mg 投与群ではプラセボ投与群に比べ、被験者報告アウトカムである朝の関節のこわばりの持続時間及び重症度、最もひどい疲労、最も強い疼痛の評価でも統計学的に有意な

減少を示した。また、プラセボ投与群と比較した効果の発現は、バリシチニブ 2 mg 投与群に比べて 4 mg 投与群で一貫して早かった。

JADX 試験では、mTSS の変化について探索的に評価した。mTSS の 24 週時点でのベースラインからの変化量は、プラセボ投与群（0.70）と比べてバリシチニブ 2 mg 投与群（0.33）及び 4 mg 投与群（0.15）で統計学的に有意に小さかった。一方、投与 24 週時での骨びらんスコアのベースラインからの変化量は、プラセボ投与群（0.47）と比べてバリシチニブ 4 mg 投与群（0.11）では統計学的に有意に小さかったが、バリシチニブ 2 mg 投与群（0.30）では有意差は認められなかった。また、mTSS の変化が最小検出限界以下であった被験者の割合について、直線外挿法及び最終観測値による欠測値の補完（Last Observation Carried Forward：LOCF）法を用いた解析で、プラセボ投与群に比べて 4 mg 投与群でのみ統計学的な有意差が認められた。

以上、bDMARD の治療歴のない cDMARD に効果不十分な患者において、バリシチニブ 4 mg 又は 2 mg の投与により、有効性の各種評価項目で一貫した有効性が示された。mTSS による関節の構造的損傷の進行抑制の評価では、評価項目や解析方法にかかわらず、バリシチニブ 2 mg 投与に比べ 4 mg 投与により、より一貫した抑制効果が認められた。

2.5.4.2.5 JADW 試験（RA-BEACON）

TNF 阻害薬に効果不十分な患者を対象として実施した二重盲検、プラセボ対照比較試験である。

バリシチニブ 4 mg 投与群に 177 例、2 mg 投与群に 174 例、プラセボ投与群に 176 例を割り付け、12 週時点の ACR20 改善率に基づいてプラセボ投与に対してバリシチニブ 4 mg 投与が優越性を有するか否かを評価した。

ベースラインにおいて、被験者の約 57%が 2 剤以上の bDMARD による治療経験があり、約 27%が 3 剤以上の bDMARD の治療経験があった。

主要評価項目である投与 12 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群（69.6%）でプラセボ投与群（40.2%）に比べ統計学的に有意に高かった（p≤0.001）。

主な副次評価項目である 12 週時点での HAQ-DI 及び DAS28-hsCRP のベースラインからの変化量は、バリシチニブ 4 mg 投与群でプラセボ投与群に比べて統計学的に有意な減少が見られた（p≤0.001）。SDAI 寛解率は、プラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群との間に統計学的な有意差が認められず、gatekeeping 法を用いて多重性を調整した検定はこの段階で中止した。このため、バリシチニブ 2 mg 投与群とプラセボ投与群の比較については、多重性を調整する gatekeeping 法を用いた評価は実施されなかった。

他の複数の副次評価項目においてもバリシチニブ 4 mg 投与によりプラセボ投与と比べた統計学的に有意な改善が認められた。バリシチニブ 2 mg 投与でもプラセボ投与に比べた改善が認められたが、4 mg 投与よりも効果の発現が遅く、統計学的な有意差も一貫しては確認されなかった。

以上、TNF 阻害薬に効果不十分な患者において、バリシチニブ 4 mg の投与により、ACR20 改善率、HAQ-DI 及び DAS28-hsCRP の変化量で有効性が確認された。バリシチ

ニブ 2 mg 投与でもプラセボ投与と比較した有効性が認められたが、4 mg 投与の方が効果の発現が速く、より一貫した改善が見られた。

2.5.4.2.6 長期継続投与試験 - JADY 試験（RA-BEYOND）

第 II 相試験の JADA 試験及び第 III 相試験 4 試験を完了した被験者を対象として実施中の長期継続投与試験である。本試験の主要目的はバリシチニブの最長 4 年間にわたる長期投与時の安全性及び忍容性を評価することであった。

2015 年 8 月 10 日のデータカットオフ時点での投与継続例は 2539 例（1912.4 人年）であった。

データカットオフ時点で、48 週時点での ACR20 改善率、DAS28-hsCRP、HAQ-DI の 0.3 以上又は 0.22 以上の改善、SDAI の低疾患活動性（SDAI≤11）又は寛解（SDAI≤3.3）、あるいは CDAI の低疾患活動性（CDAI≤10）又は寛解（CDAI≤2.8）を満たした被験者の割合など、有効性のほとんどの評価項目で、先行試験や投与群の種類にかかわらず JADY 試験のベースラインと同様の結果が得られ、有効性が維持されていた。

また、JADY 試験の再割付け後にバリシチニブ 4 mg 投与群から 2 mg 投与群に減量された被験者では、4 mg 継続投与群の被験者と比べて疾患活動性の評価項目で平均値の増加が見られたが、疾患活動性の平均値の増加量は大きくはなく、また、再割付後 12 週時点の 2 mg 減量群での CDAI の低疾患活動性（CDAI スコア≤10）を維持した被験者の割合（CDAI 低疾患活動性達成率）は先行試験が JADV、JADX 及び JADW 試験の併合で 84.2%であった。4 mg 継続投与群での CDAI 低疾患活動性達成率の 92.5%には劣るものの、2 mg 減量群でも低疾患活動性を維持している被験者の割合は高かった。

以上、バリシチニブの長期投与による効果減弱は認められなかった。バリシチニブ 4 mg 投与により疾患コントロールが維持されている患者のうち、個人の治療目標や臨床反応によっては、2 mg への減量が適切となる患者もいることが示唆された。

2.5.4.2.7 日本人の結果

(1) 被験者背景

第 III 相試験の JADZ 試験及び JADV 試験における日本人被験者の平均年齢及び性別は、それぞれの全体被験者集団と同様の分布であった。JADX 試験及び JADW 試験においても、日本人被験者と全体被験者集団とで顕著な違いは見られなかった。一方、体重に関しては、日本人集団で約 55～61 kg であったが、全体集団では約 70～82 kg であり、日本人集団の体重は低かった。

ベースラインでの圧痛関節数、腫脹関節数、HAQ-DI、DAS28 の数値は全体集団に比べて日本人集団で低かった。また、日本人被験者（JADV 試験）の MTX 服用量は 10.4 mg/週であり、全体集団の約 15～16 mg/週に比べて低かった。

(2) JADZ 試験

全体集団の 24 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群が 76.7%、MTX 単独投与群が 61.9%であった。日本人集団の 24 週時点での ACR20 改善率は、バリシチ

ニブ 4 mg 投与群が 72.4%、MTX 単独投与群が 69.4%であり、投与群間差（95%CI）は 3.0（-19.2、25.1）であった。日本人集団の 24 週時点での ACR20 改善率の点推定値は、全体集団と同様に、バリシチニブ 4 mg 投与群が MTX 単独投与群を上回った。日本人集団での ACR20 改善率の経時推移はいずれも、MTX 単独投与群での改善率が最も低く、MTX 単独投与群に比べて、バリシチニブ 4 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群の改善率が高い傾向が見られた。これは、全体集団での経時推移と同様の傾向と考えられた。

ACR50/70 改善率についても ACR20 改善率と同様に日本人集団と全体集団の傾向は類似していた。また、主な副次評価項目とした有効性評価項目（HAQ-DI、DAS28-hsCRP、mTSS のベースラインからの変化量及び SDAI 寛解率）でも、日本人集団と全体集団の傾向は同様と考えられた。

ベースラインでの被験者背景や疾患特性では、日本人集団と全体集団で体重、疾患重症度などに若干の違いが見られたが、日本人集団と全体集団で見られた被験者背景や疾患特性の違いがバリシチニブの有効性評価に影響を及ぼすものではないと考えられた。また、JADZ 試験では、海外での MTX の漸増は 10 mg/週で開始し、15 mg/週、20 mg/週と増量できることとなっており、日本では承認用量の違いから 7.5 mg/週で開始し、10 mg/週、12.5 mg/週と増量することとなっていた。全体集団と日本人集団でのバリシチニブの有効性評価で、このような MTX の増量方法の違いによる影響はなかったと考えられた。

日本人の被験者集団と全体の被験者集団の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果から、JADZ 試験での日本人集団の結果は全体集団の結果に一貫していると考えられ、本国際共同治験における全体集団の結果を用いて日本人での有効性の評価が可能と考えた。

(3) JADV 試験

全体集団の 12 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群が 69.6%、プラセボ投与群が 40.2%であった。日本人集団の 12 週時点での ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群が 66.7%、プラセボ投与群が 34.4%であり、投与群間差（95%CI）は 32.3（18.7、45.9）であった。日本人集団の 12 週時点での ACR20 改善率は、全体集団と同様にバリシチニブ 4 mg 投与群がプラセボ投与群に比べて高かった。日本人集団での ACR20 改善率の経時推移はいずれの時点でもプラセボ投与群での改善率が最も低く、プラセボ投与群に比べてバリシチニブ 4 mg 投与群及びアダリムマブ投与群の改善率が高い傾向が見られ、その傾向は 52 週の試験期間を通じて維持された。これは、全体集団での経時推移と同様の傾向と考えられた。

ACR50/70 改善率についても ACR20 改善率と同様に日本人集団と全体集団の傾向は類似していた。また、主な副次評価項目とした有効性評価項目（HAQ-DI、DAS28-hsCRP、mTSS のベースラインからの変化量及び SDAI 寛解率、朝の関節のこわばりの持続時間と重症度、及び最もひどい疲労と最も強い疼痛）でも、日本人集団と全体集団の傾向は同様と考えられた。

ベースラインでの被験者背景や疾患特性では、日本人集団と全体集団で体重、疾患重症度などに若干の違いが見られたが、日本人集団と全体集団で見られた被験者背景や疾患特性の違いがバリシチニブの有効性評価に影響を及ぼすものではないと考えられた。

日本人の被験者集団と全体の被験者集団の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果から、JADV 試験での日本人集団の結果は全体集団の結果に一貫していると考えられ、本国際共同治験における全体集団の結果を用いて日本人での有効性の評価が可能と考えた。

(4) JADX 試験及び JADW 試験

JADX 試験及び JADW 試験における日本人被験者の数はそれぞれ 21 例及び 20 例と少なかったが、日本人集団での主要評価項目である ACR20 改善率及び ACR50/70 改善率の傾向は、全体集団と明らかな違いはみられなかった。

2.5.4.2.8 部分集団解析

cDMARD に効果不十分な RA 患者を対象として、プラセボ投与群 + バリシチニブ 4 mg 投与群を含む、主要評価時点が 12 週時点の第 II 相試験及び第 III 相試験 5 試験（JADC、JADA、JADN、JADV、JADX 試験）を併合し、部分集団解析に用いた。12 週時点の ACR20 改善率及び ACR50 改善率のプラセボ投与群に対するバリシチニブ 4 mg 投与群のオッズ比、DAS28-hsCRP、HAQ-DI 及び mTSS のベースラインからの変化量の投与群間差を用いて、ベースラインの人口統計学的特性別及び疾患特性別に部分集団解析を実施した。

検討したいずれの有効性の評価項目でも、統計学的に有意な層別因子と投与群の交互作用が散発的に観察されたが、いずれの部分集団でもプラセボ投与群に比べてバリシチニブ 4 mg 投与群の有効性が見られ、臨床的に問題となる交互作用はないと考えられた。

2.5.4.3 用量の設定根拠

2.5.4.3.1 第 II 相試験の結果

外国人を対象に実施した第 IIa 相試験の JADC 試験では、バリシチニブ 4、7、10 mg を 12 週間 QD 投与しプラセボと比較した。有効性の主要評価項目である 12 週時の ACR20 改善率（LOCF）は、バリシチニブ 4 mg 投与群が 7 mg 投与群及び 10 mg 投与群と同程度であり、統計学的に有意な用量依存性は認められなかった（Cochran-Armitage 傾向検定、p=0.0619）。一方、有害事象の発現例の割合及び有害事象による中止例の割合は、10 mg 投与群で最も高かった。また、ヘモグロビン（平均値）は、ベースラインからの用量依存的な減少（約 2%～8%）が認められた。

外国人を対象に実施した第 IIb 相試験の JADA 試験では、バリシチニブ 1、2、4 及び 8 mg を 12 週間 QD 投与しプラセボと比較した。主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）は、プラセボ投与群（42%）と比べてバリシチニブ 4 mg/8 mg 併合投与群（76%）で統計学的に有意に高かった（p<0.001）。なお、バリシチニブ 1 mg

及び 2 mg 投与群でも、種々の有効性評価項目でプラセボ投与群に比べて統計学的に有意な差が認められたが、寛解率の評価や核磁気共鳴画像（MRI）を用いた骨炎及び関節破壊の評価項目においては、2 mg 投与群でプラセボ投与群との差が見られなかった。一方、バリシチニブ 8 mg 投与群で観察された効果は 4 mg 投与群と同程度であった。

投与 12 週時までの有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 46%、バリシチニブ 1 mg 投与群 41%、2 mg 投与群 46%、4 mg 投与群 42%、8 mg 投与群 52%であり、8 mg 投与群で発現割合が最も高かった。また、ヘモグロビン（平均値）には用量依存的な減少が認められ、8 mg 投与群での変化は顕著であった。

また、JADA 試験では、12 週間のプラセボ対照二重盲検投与期（Part A）を完了した被験者を対象に、バリシチニブ 2 mg の BID 投与と 4 mg の QD 投与の有効性及び安全性を比較した。その結果、QD 投与を上回る BID 投与のベネフィットは認められなかった。

日本人を対象に実施した第 IIb 相試験の JADN 試験では、バリシチニブ 1、2、4 及び 8 mg を 12 週間 QD 投与しプラセボと比較した。主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）は、プラセボ投与群（31%）と比べてバリシチニブ 4 mg/8 mg 併合群（77%）で統計学的に有意に高かった（$p<0.001$）。12 週時の ACR20/50/70 改善率は、すべてのバリシチニブ投与群でプラセボ投与群に比べ統計学的に有意に高かった。

種々の有効性評価項目において、バリシチニブ 4 mg 投与群はプラセボ投与群と比べて高い有効性が認められた。バリシチニブ 1 mg 及び 2 mg 投与群でも多くの有効性評価項目で効果が認められたが、ACR 改善率、ACR コアセットの圧痛関節数（68 関節数）及び腫脹関節数（66 関節数）では、1 mg 及び 2 mg 投与群と比べて 4 mg 及び 8 mg 投与群で早期から改善が認められた。また、身体機能を評価した HAQ-DI の変化量では、統計学的に有意な用量反応性が認められ、4 mg 投与群での減少が大きかった。

有害事象の発現割合は、プラセボ投与群（53%）、バリシチニブ 1 mg 投与群（46%）、2 mg 投与群（50%）、4 mg 投与群（54%）に比べて、8 mg 投与群（75%）で高かった。

以上、JADC 試験及び JADA 試験において、4 mg を超える高用量では有効性の用量反応関係が比較的平坦であることが示されたこと、高用量では高い有害事象の発現割合やヘモグロビン値の減少が認められたこと、1 日 1 回投与を上回る 1 日 2 回投与のベネフィットが認められなかったことなどから、第 III 相試験の用量として 4 mg 1 日 1 回投与を選択した。また、JADN 試験の結果から、第 III 相試験の用量として日本人被験者でもバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与が適切であると判断した。第 III 相試験 4 試験のうち 2 試験（JADX 試験及び JADW 試験）では、4 mg が至適用量であることを確認するため、低用量の 2 mg 1 日 1 回投与も設定した。

2.5.4.3.2 第 III 相試験における用量の検討

(1) JADZ 試験及び JADV 試験

第 2.5.4.2.2 項に示したように、JADZ 試験では、バリシチニブ 4 mg 投与は MTX 単独投与に比べ、各種の有効性評価項目で一貫して改善効果を示した。mTSS による関節の

構造的損傷の評価では、MTX 単独投与群に比べ、バリシチニブ単独投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で抑制が認められ、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群では統計学的な有意差が認められた。また、バリシチニブ 4 mg 投与による安全性も確認され、MTX 単独投与に比べ許容可能なものであった。

第 2.5.4.2.3 項に示したように、JADV 試験では、バリシチニブ 4 mg 投与により、プラセボ投与に比べて各種の有効性評価項目で一貫して有効性が認められた。mTSS による関節の構造的損傷の抑制の評価でも、プラセボ投与に比べてバリシチニブ 4 mg 投与の効果が認められた。いくつかの有効性評価項目（ACR20 改善率、DAS28-hsCRP 変化量、HAQ-DI 変化量、被験者報告アウトカムなど）では、アダリムマブ投与に比べても有効性が認められた。また、バリシチニブ 4 mg 投与による安全性も確認され、アダリムマブ投与に比べ許容可能なものであった。

(2) JADX 試験及び JADW 試験

JADX 試験及び JADW 試験の結果から、バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg のいずれにおいても有効性が確認された。しかし、プラセボ投与と比較した際に、バリシチニブ 4 mg 投与は 2 mg 投与よりも一貫して高い有効性を示し、有効性の発現もバリシチニブ 4 mg 投与で一貫して早かった。骨破壊進展防止については、バリシチニブ 2 mg 投与では、mTSS の変化量及び関節裂隙狭小化スコアなどでプラセボ投与との比較で統計学的に有意な抑制が認められた。一方、骨びらんスコアの変化量については統計学的な有意差は認められなかった。mTSS における構造的損傷の進行が見られなかった被験者の割合の評価では、バリシチニブ 4 mg 投与群では各種の評価方法で統計学的に有意な抑制が認められたが、2 mg 投与群では有意差は認められなかった。また、JADW 試験の 24 週時点での SDAI 寛解率、圧痛関節数の変化及び腫脹関節数の変化量、赤血球沈降速度の変化量の項目で、バリシチニブ 2 mg 投与ではプラセボ投与と比較して統計学的な有意差が認められなかった。いずれもバリシチニブ 4 mg 投与では、プラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められており、バリシチニブ 4 mg 投与 1 日 1 回投与による頑健な有効性が示されたと考える。

バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg 投与は、いずれも安全で忍容性も良好であった。

以上の結果から、バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与を推奨用量とすることは妥当と考える。

(3) 長期投与試験での検討

第 2.5.4.2.6 項に示したように、バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与により疾患コントロールが維持されている患者のうち、個人の治療目標や臨床反応によっては、2 mg への減量が可能となる患者もいることが示唆された。

2.5.4.3.3 日本人被験者におけるバリシチニブ 4 mg の妥当性

日本人被験者を対象として実施した第 IIb 相試験の JADN 試験において、バリシチニブの 1、2、4 及び 8 mg を 12 週間 QD 投与しプラセボと比較した結果、日本人被験者でもバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与が適切であると考えられた。

第 III 相試験の JADZ 試験及び JADV 試験において、日本人の被験者集団と全体集団の結果は一貫していると考えられた（第 2.7.3.3.3.1.1 項及び第 2.7.3.3.3.2 項）。また、安全性で臨床的に問題となる日本人集団に特有の懸念は見られず、安全性プロファイルは類似していると考えられた（第 2.7.4.2.1.6 項）。したがって、両試験におけるバリシチニブ 4 mg の有効性及び安全性に関する全被験者の結果を用いて、日本人での評価が可能と考えた（第 2.7.3.3.3.1.1 項及び第 2.7.3.3.3.2 項）。

JADX 試験及び JADW 試験では、日本人被験者数は限定されていたが、日本人集団における ACR20/50/70 改善率の全体的な傾向はそれぞれの試験における全体集団の結果と明らかな違いが見られず（第 2.7.3.3.3.3 項）、安全性についても日本人集団と全体集団との間に明らかな差が見られなかったことから、両試験の全体集団の結果を日本人患者の有効性及び安全性評価に用いることができると判断した。

以上、第 II 相試験（JADN 試験）及び第 III 相試験 4 試験の有効性と安全性の結果から、日本人の RA 患者においても、バリシチニブの推奨用量は 4 mg であると考える。

2.5.4.3.4 用法及び用量

有効性評価に用いた試験から得られた結果は、プラセボ、MTX 又はアダリムマブと比較して、いずれも一貫してバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与が推奨用量として適切であることを示すものであった。バリシチニブ 2 mg も複数の指標で有効性を示したが、効果発現の迅速さ、治療効果の大きさ、結果の一貫性の点で、4 mg の方が優れていた。一方、JADY 試験の 2 mg 減量群への再割付の結果から、4 mg 投与により RA 症状の持続的なコントロールが達成できている被験者での 2 mg への減量は、維持療法の一つとして考慮可能な選択肢であると考えられた。

以上より、用法及び用量（案）を以下の通り設定した。

＜用法用量（案）＞

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。

2.5.4.4 有効性の結論

中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした第 III 相試験 4 試験では、バリシチニブ 4 mg の 1 日 1 回投与によりすべての試験で主要目的を達成し、主な副次的評価項目、その他の副次的評価項目でも一貫した有効性を示した。このことは、MTX を含む DMARD による治療経験がほとんどない患者、MTX に効果不十分な患者、cDMARD に効果不十分な患者、TNF 阻害薬（bDMARD）に効果不十分な患者といった、広範な RA 患者集団に対するバリシチニブ 4 mg 投与の有効性を示すものである。

一貫した有効性は、ACR 改善基準を用いた改善率のほか、DAS28-hsCRP や SDAI などの複合スケール、HAQ-DI による身体機能の評価で認められたほか、被験者自身の報告による朝の関節のこわばりの持続時間と重症度、及び最もひどい疲労と強い疼痛の評価でも認められた。また、mTSS を用いた評価で、関節の構造的損傷の進行の抑制も認められた。

バリシチニブ 4 mg 投与の有効性は、種々の有効性評価項目で、プラセボとの比較だけでなく、MTX やアダリムマブとの比較でも認められ、cDMARD 及び bDMARD の標準治療薬に匹敵する効果が確認された。

また、種々の有効性評価項目で、バリシチニブ 4 mg 投与時の有効性は投与開始初期、多くは 1 週時点から認められ、試験期間を通して持続した。JADY 試験の結果、バリシチニブの長期投与による効果減弱は認められなかった。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価方法

RA 患者に対するバリシチニブの安全性について、RA 患者を対象とした第 II 相試験 2 試験（JADA 試験、JADN 試験）及び第 III 相試験 5 試験（JADV 試験、JADZ 試験、JADX 試験、JADW 試験、JADY 試験）を評価資料に、Incyte 社で実施した第 II 相試験 1 試験［JADC/201 試験（リリー試験名/Incyte 社試験名）］を参考資料として評価した。日本人が参加した試験はこれらのうち、日本人患者を対象に日本で実施した JADN 試験及び第 III 相国際共同試験 5 試験（JADV 試験、JADZ 試験、JADX 試験、JADW 試験、JADY 試験）であった。なお、JADY 試験は実施中であり、データカットオフ日は 2015 年 8 月 10 日とした。ただし、死亡及び妊娠のデータは 2015 年 11 月 30 日まで含めた。

本項での個別試験の結果には、日本人 RA 患者の被験者数が比較的多い JADZ 試験、JADV 試験について記載した。

また、これらの個別試験に加え、Baricitinib 4-mg Rheumatoid Arthritis Placebo-Controlled（BARI 4-mg RA PC）、Baricitinib 2-mg versus 4-mg Rheumatoid Arthritis（BARI 2-mg vs 4-mg RA）及び All Baricitinib Rheumatoid Arthritis（All BARI RA）の 3 種類の併合解析の結果を用いてバリシチニブの安全性を評価した（第 2.7.4.1.1.3 項、表 2.7.4.1-6 参照）。

併合解析（BARI 4-mg RA PC）は無作為割り付けされたバリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群がある 6 試験（JADA 試験、JADC 試験、JADN 試験、JADV 試験、JADW 試験、JADX 試験）を併合した。

併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）は無作為割り付けされたバリシチニブ 2 mg 投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群がある 4 試験（JADA 試験、JADN 試験、JADW 試験、JADX 試験）を併合した。

併合解析（All BARI RA）は RA 患者を対象としたすべての臨床試験を用い、バリシチニブの全用量群を併合した。

レスキュー治療を受けた被験者については、レスキュー治療開始時までの値を集計した。

2.5.5.2 被験者集団の特徴

治験対象集団の人口統計学的特性及び疾患特性は解析集団及び試験内の投与群を通して類似していた。共変量として調整すべき人口統計学的特性及び他の疾患特性の投与群間の違いは認められなかった。安全性解析対象例には第 I、II、III 相試験中にバリシチニブを少なくとも 1 回投与された 3464 例の RA 患者が含まれていた。

なお、治験対象集団は市販後に本剤が投与されると予想される RA 患者の特性とよく一致していた。

2.5.5.2.1 試験別

JADA 試験及び JADN 試験の人口統計学的特性及び疾患特性は、第 2.7.3.3.1.2.2 項及び各試験の第 2.7.6 項に示した。第 III 相試験 5 試験の全体集団及び日本人集団における人口統計学的特性及び疾患特性は、第 2.7.3.3.1.2.1 項及び各試験の第 2.7.6 項に示した。

2.5.5.2.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC）

大部分は女性であり、平均年齢は 50 歳代であった。人種は白人が最も多く 65%から 67%を占め、次いでアジア人の 24.6%から 26.5%であった（第 2.7.4.1.3.2 項参照）。併合解析 BARI 4-mg RA PC では日本人集団に関する解析は行っていない。

2.5.5.2.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）

大部分は女性であり、平均年齢は 50 歳代であった。全体集団の人種は白人が 67%から 71%を占めた。日本人集団は全体集団と比べ、体重及び BMI が全体集団と比べ低値だったが、年齢及び性比は同様であった（第 2.7.4.1.3.3 項参照）。

2.5.5.2.4 併合解析（All BARI RA）

大部分は女性であり、平均年齢は 50 歳代であった。全体集団の人種は白人が 66%から 67%を占めた。日本人集団では体重及び BMI が全体集団と比べ低値だった（第 2.7.4.1.3.4 項参照）。

2.5.5.3 曝露状況の要約

2.5.5.3.1 試験別

JADA 試験、JADN 試験、JADW 試験及び JADX 試験の曝露状況については第 2.7.4.1.2.2.1 項に示した。

(1) JADZ 試験

安全性評価対象例は、MTX 単独投与群 210 例、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 159 例及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 215 例、日本人集団の例数はそれぞれ、36 例、29 例、39 例であった。

全体集団における投与 52 週時までの総曝露量は MTX 単独投与群が 170.7 人年、バリシチニブ 4 mg 単独投与群が 143.9 人年及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群が 188.5 人年であった。

日本人集団における投与 52 週時までの総曝露量は MTX 単独投与群が 30.4 人年、バリシチニブ 4 mg 単独投与群が 24.0 人年及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群が 32.9 人年であった（第 2.7.4.1.2.2.1 項参照）。

(2) JADV 試験

安全性評価対象例は、プラセボ投与群 488 例、バリシチニブ 4 mg 投与群 487 例、ADA 投与群 330 例、日本人集団の例数はそれぞれ、93 例、93 例、63 例であった。

全集団における投与 24 週時（二重盲検プラセボ及び実薬投与期間）までの総曝露量はプラセボ投与群が 197.7 人年、バリシチニブ 4 mg 投与群が 215.0 人年及び ADA 投与群が 141.9 人年であった。投与 52 週時までのバリシチニブ 4 mg 投与群及び ADA 投与群の総曝露量はそれぞれ 430.7 及び 274.9 人年であった。

日本人集団における投与 24 週時までの総曝露量はプラセボ投与群が 36.9 人年、バリシチニブ 4 mg 投与群が 40.6 人年及び ADA 投与群が 27.3 人年であった。投与 52 週時までのバリシチニブ 4 mg 投与群及び ADA 投与群の総曝露量はそれぞれ 81.4 及び 52.5 人年であった（第 2.7.4.1.2.2.1 項参照）。

2.5.5.3.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC）

全体集団の評価対象例は、プラセボ投与群 1070 例、バリシチニブ 4 mg 投与群 997 例であった。

16 週時点までの総曝露量は、プラセボ投与群が 300.4 人年、バリシチニブ 4 mg 投与群が 292.2 人年であった（第 2.7.4.1.2.2.2 項参照）。

2.5.5.3.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）

全体集団の評価対象例は、プラセボ投与群 551 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 479 例及び 4 mg 投与群 479 例、日本人集団の評価対象例は、プラセボ投与群 63 例、バリシチニブ 2 mg 投与群 36 例及び 4 mg 投与群 39 例であった。

全体集団の 16 週時点までの総曝露量は、プラセボ投与群が 150.0 人年、バリシチニブ 2 mg 投与群が 137.3 人年及び 4 mg 投与群が 137.6 人年であった。

日本人集団の 16 週時点までの総曝露量は、プラセボ投与群が 15.4 人年、バリシチニブ 2 mg 投与群が 8.6 人年、4 mg 投与群が 10.1 人年であった（第 2.7.4.1.2.2.3 項参照）。

2.5.5.3.4 併合解析（All BARI RA）

第 II 相及び第 III 相試験において、3411 例の被験者がいずれかの用量のバリシチニブを投与され、総曝露量は 4210.0 人年であった。このうち、6 ヵ月以上の投与を受けた被験者は 2748 例（80.6%）、1 年以上の投与を受けた被験者は 2166 例（63.5%）であった。

第 II 相及び第 III 相試験における日本人被験者数は 510 例で、総曝露量は 534.0 人年であった。このうち、6 ヵ月以上の投与を受けた被験者は 411 例（80.6%）、1 年以上の投与を受けた被験者が 327 例（64.1%）であった（第 2.7.4.1.2.2.4 項参照）。

2.5.5.4 有害事象の要約

個別試験については第 2.7.6 項参照。

2.5.5.4.1 試験別

(1) JADZ 試験

全体集団の投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 71.9%（151/210 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 71.1%（113/159 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 77.7%（167/215 例）での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 34.8%（73/210 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 31.4%（50/159 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 45.6%（98/215 例）であった。

日本人集団の投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 83.3%（30/36 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 96.6%（28/29 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 92.3%（36/39 例）であった。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 50.0%（18/36 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 58.6%（17/29 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 74.4%（29/39 例）であった。

全体集団及び日本人集団で認められた有害事象の重症度は、いずれも大半が軽度又は中等度であった（第 2.7.4.2.1.1.1.3 項、表 2.7.4.2-36 参照）。

(2) JADV 試験

全体集団の投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 60.5%（295/488 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 71.3%（347/487 例）、ADA 投与群 67.9%（224/330 例）であり、プラセボ投与群と比べてバリシチニブ 4 mg 投与群及び ADA 投与群で高かった。投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 20.7%（101/488 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 31.8%（155/487 例）、ADA 投与群 27.9%（92/330 例）であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 78.9%（384/487 例）、ADA 投与群 76.7%（253/330 例）であった。与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 39.8%（194/487 例）、ADA 投与群 33.6%（111/330 例）であった。

日本人集団の投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 71.0%（66/93 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 86.0%（80/93 例）、ADA 投与群 82.5%（52/63 例）であり、プラセボ投与群と比較して、バリシチニブ 4 mg 投与群及び ADA 投与群で高かった。投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 34.4%（32/93 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 46.2%（43/93 例）、ADA 投与群 42.9%（27/63 例）であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 94.6%（88/93 例）、ADA 投与群 93.7%（59/63 例）であった。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 62.4%（58/93 例）、ADA 投与群 55.6%（35/63 例）であった。

全体集団及び日本人集団で認められた有害事象の重症度は、いずれも大半が軽度又は中等度であった（第 2.7.4.2.1.1.1.4 項、表 2.7.4.2-37、表 2.7.4.2-38 参照）。

2.5.5.4.2　併合解析（BARI 4-mg RA PC）

併合解析 BARI 4-mg RA PC（16 週まで）（第 II 相試験では 12 週時まで）の有害事象の要約を表 2.5.5-1 に示す。

併合解析 BARI 4-mg RA PC（16 週まで）における有害事象発現割合はプラセボ投与群 57.0%（610/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 63.7%（635/997 例）であり、プラセボ投与群とバリシチニブ投与群の間で有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 21.9%（234/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 29.1%（290/997 例）であった。有害事象の重症度は大半が軽度又は中等度であった（第 2.7.4.2.1.1.2 項参照）。

表 2.5.5-1 併合解析 BARI 4-mg RA PC（16 週まで）における有害事象の要約

Patients with at least 1 of the following events	**PBO (N=1070) n (%)**	**BARI 4-mg (N=997) n (%)**
Death	1 (0.1)	1 (0.1)
Serious adverse event – ICH defined	40 (3.7)	39 (3.9)
Other notable events		
Permanent discontinuation due to adverse event or death	30 (2.8)	37 (3.7)
Temporary interruption due to adverse event	78 (7.3)	95 (9.5)
Temporary interruption due to abnormal laboratory value	14 (1.3)	12 (1.2)
Treatment-emergent adverse event	610 (57.0)	635 (63.7)
Severe treatment-emergent adverse event	38 (3.6)	38 (3.8)
Adverse event possibly related to study drug per investigator	234 (21.9)	290 (29.1)

Abbreviations: N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category.
Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.
Temporary interruption from study drug due to AE is not summarized for JADC.
Source: t_ovae_24_pc0_16

2.5.5.4.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）

全体集団において投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）に認められた有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 59.2%（326/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 61.4%（294/479 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 65.8%（315/479 例）であり、各投与群の間に大きな違いはなかった。因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 22.0%（121/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 25.5%（122/479 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 30.9%（148/479 例）であった。

日本人集団で投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）に認められた有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 54.0%（34/63 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 66.7%（24/36 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 71.8%（28/39 例）であり、プラセボ投与群と比べてバリシチニブ 4 mg 投与群で有害事象の発現割合が高かった。因果関係が否定できな

い有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 27.0%（17/63 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 38.9%（14/36 例）、4 mg 投与群 64.1%（25/39 例）であった。

全体集団及び日本人集団で認められた有害事象の重症度は、いずれも大半が軽度又は中等度であった（第 2.7.4.2.1.1.3 項、表 2.7.4.2-39 参照）。

2.5.5.4.4　　併合解析（All BARI RA）

第 II 相及び第 III 相試験において、全体集団における有害事象の発現割合は 76.7%（2617/3411 例）であり、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 39.3%（1339/3411 例）であった。

日本人集団における有害事象の発現割合は 87.8%（448/510 例）であり、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 64.5%（329/510 例）であった。

全体集団及び日本人集団で認められた有害事象の重症度は、いずれも大半が軽度又は中等度であった。

全体集団において、大多数の有害事象（初発例）は最初の 0～3 ヵ月以内の発現が多く、時間とともに増加する傾向は認められなかった（第 2.7.4.2.1.1.4 項、表 2.7.4.2-40 参照）。

2.5.5.5　　比較的よく見られる有害事象

比較的よく見られる有害事象の比較（BARI 4-mg RA PC、JADV 試験、JADZ 試験）を表 2.5.5-2 に示した。併合解析 BARI 4-mg RA PC で最も発現割合が高かった有害事象は鼻咽頭炎、次いで上気道感染であり、これらの事象は JADV 試験、JADZ 試験でも比較的発現割合が高かった事象であった。

表 2.5.5-2　　比較的よく見られる有害事象の比較（BARI 4-mg RA PC、JADV 試験、JADZ 試験）

	Integrated Database (BARI 4-mg RA PC)		JADV			JADZ		
	PBO (N=1070)	Primary Analysis Set BARI 4-mg (N=997)	PBO (N=488)	ADA (N=330)	BARI 4-mg (N=487)	MTX monotherapy (N=210)	BARI 4-mg monotherapy (N=159)	BARI 4-mg plus MTX (N=215)
	16 weeks	16 weeks	24 weeks	24 weeks	24 weeks	24 weeks	24 weeks	24 weeks
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	51 (4.8%)	53 (5.3%)	35 (7.2%)	34 (10.3%)	37 (7.6%)	11 (5.2%)	11 (6.9%)	14 (6.5%)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	39 (3.6%)	46 (4.6%)	14 (2.9%)	13 (3.9%)	15 (3.1%)	13 (6.2%)	7 (4.4%)	10 (4.7%)
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	6 (0.6%)	35 (3.5%)	3 (0.6%)	2 (0.6%)	13 (2.7%)	0	4 (2.5%)	9 (4.2%)
Headache（頭痛）	32 (3.0%)	38 (3.8%)	12 (2.5%)	13 (3.9%)	14 (2.9%)	1 (0.5%)	4 (2.5%)	5 (2.3%)
Urinary tract infection（尿路感染）	29 (2.7%)	34 (3.4%)	17 (3.5%)	13 (3.9%)	21 (4.3%)	2 (1.0%)	4 (2.5%)	10 (4.7%)
Hypercholesterolaemia（高コレステロール血症）	14 (1.3%)	28 (2.8%)	7 (1.4%)	2 (0.6%)	15 (3.1%)	3 (1.4%)	4 (2.5%)	4 (1.9%)
Nausea（悪心）	17 (1.6%)	28 (2.8%)	6 (1.2%)	9 (2.7%)	14 (2.9%)	11 (5.2%)	7 (4.4%)	16 (7.4%)
Bronchitis（気管支炎）	30 (2.8%)	31 (3.1%)	15 (3.1%)	8 (2.4%)	19 (3.9%)	-	-	-
Hypertension（高血圧）	17 (1.6%)	21 (2.1%)	11 (2.3%)	6 (1.8%)	6 (1.2%)	5 (2.4%)	1 (0.6%)	9 (4.2%)
Cough（咳嗽）	-	-	8 (1.6%)	7 (2.1%)	7 (1.4%)	11 (5.2%)	4 (2.5%)	4 (1.9%)
Diarrhoea（下痢）	35 (3.3%)	24 (2.4%)	14 (2.9%)	8 (2.4%)	11 (2.3%)	9 (4.3%)	3 (1.9%)	3 (1.4%)
Pharyngitis（咽頭炎）	14 (1.3%)	23 (2.3%)	14 (2.9%)	12 (3.6%)	12 (2.5%)	3 (1.4%)	2 (1.3%)	5 (2.3%)
Anaemia（貧血）	22 (2.1%)	20 (2.0%)	15 (3.1%)	4 (1.2%)	18 (3.7%)	2 (1.0%)	2 (1.3%)	4 (1.9%)
Rheumatoid arthritis（関節リウマチ）	23 (2.1%)	14 (1.4%)	15 (3.1%)	4 (1.2%)	5 (1.0%)	5 (2.4%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)
Back pain（背部痛）	26 (2.4%)	12 (1.2%)	9 (1.8%)	10 (3.0%)	9 (1.8%)	3 (1.4%)	2 (1.3%)	5 (2.3%)

Abbreviations: ADA = adalimumab; MTX = methotrexate.
Data expressed as percentage.
Sources: t_teaege2anypt_24_pc0_16.rtf, JADV: t_teaept_b.rtf, JADZ: t_teaept_a.rtf

2.5.5.5.1 試験別

(1) JADZ 試験

全体集団の投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）のすべての投与群で最も多く見られた有害事象（器官別大分類：SOC）は、「感染症および寄生虫症」であり、発現割合は、MTX 単独投与群 38.1%（80/210 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 43.4%（69/159 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 50.2%（108/215 例）であった。発現割合が 5%以上であった有害事象（基本語：PT）は MTX 単独投与群では悪心 6.2%（131/210 例）、下痢 5.7%（12/210 例）、鼻咽頭炎 8.1%（171/210 例）、上気道感染 7.1%（15/210 例）であり、バリシチニブ 4 mg 単独投与群では鼻咽頭炎 10.1%（16/159 例）、上気道感染 7.5%（12/159 例）、胃腸炎 6.3%（10/159 例）であり、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群では鼻咽頭炎 9.8%（21/215 例）、上気道感染 7.4%（16/215 例）、尿路感染 6.5%（14/215 例）、インフルエンザ 5.1%（11/215 例）、高血圧 6.0%（13/215 例）であった。

日本人集団の投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）のすべての投与群で最も多く見られた有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」であり、発現割合は、MTX 単独投与群 44.4%（16/36 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 58.6%（17/29 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 51.3%（20/39 例）であった。発現割合が 10%以上であった有害事象（PT）は、MTX 単独投与群では鼻咽頭炎 25.0%（9/36 例）、肝機能異常 13.9%（5/36 例）、であり、バリシチニブ 4 mg 単独投与群では鼻咽頭炎 27.6%（8/29 例）、胃腸炎 13.8%（4/29 例）及び帯状疱疹 10.3%（3/29 例）、であり、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群では鼻咽頭炎 25.6%（10/39 例）、肝機能異常 20.5%（8/39 例）、外陰部腟カンジダ症 13.0%（3/23 例）及び鉄欠乏性貧血 10.3%（4/39 例）であった（第 2.7.4.2.1.1.1.3 項参照）。

(2) JADV 試験

全体集団の投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）のすべての投与群で最も多く見られた有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」であり、発現割合はプラセボ投与群 27.5%（134/488 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 36.1%（176/487 例）、ADA 投与群 33.3%（110/330 例）であった。発現割合が 5%以上であった有害事象（PT）はいずれの投与群でも鼻咽頭炎のみであり、その発現割合はプラセボ投与群 7.2%（35/488 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 7.6%（37/487 例）、ADA 投与群 10.3%（34/330 例）であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）で最も多く見られた有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」であり、発現割合はバリシチニブ 4 mg 投与群 47.8%（233/487 例）、ADA 投与群 43.9%（145/330 例）であった。発現割合が 5%以上であった有害事象（PT）はいずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象であった。バリシチニブ 4 mg 投与群では鼻咽頭炎 12.1%（59/487 例）、尿路感染 6.8%（33/487）例、気管支炎 6.4%（31/487 例）、上気道感染 5.5%（27/487 例）であり、ADA 投与群では鼻咽頭炎 14.5%（48/330 例）、尿路感染 5.5%（18/330 例）であった。

日本人集団の投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）のすべての投与群で最も多く見られた有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」であり、プラセボ投与群 34.4%（32/93 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 47.3%（44/93 例）、ADA 投与群 38.1%（24/63 例）であった。発現割合が 5%以上であった有害事象（PT）は、プラセボ投与群で鼻咽頭炎 15.1%（14/93 例）、リンパ球減少症 5.4%（5/93 例）であり、バリシチニブ 4 mg 投与群で鼻咽頭炎 17.2%（16/93 例）、肝機能異常 6.5%（6/93 例）、ADA 投与群で鼻咽頭炎 22.2%（14/63 例）、肝機能異常 9.5%（6/63 例）であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）で最も多く見られた有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」であり、発現割合はバリシチニブ 4 mg 投与群で 59.1%（55/93 例）、ADA 投与群で 55.6%（35/63 例）であった。発現割合が 5%以上であった有害事象（PT）は、バリシチニブ 4 mg 投与群では、鼻咽頭炎 29.0%（27/93 例）、肝機能異常 9.7%（9/93 例）、リンパ球減少及び背部痛 7.5%（7/93 例）、高脂血症 5.4%（5/93 例）であり、ADA 投与群では、鼻咽頭炎 28.6%（18/63 例）、肝機能異常 11.1%（7/63 例）、咳嗽 6.3%（4/63 例）であった（第 2.7.4.2.1.1.1.4 項参照）。

2.5.5.5.2　併合解析（BARI 4-mg RA PC）

投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）のバリシチニブ 4 mg 投与群で最もよく見られた有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」（29.7%）であった。5%以上に認められた有害事象（PT）はバリシチニブ 4 mg 投与群の鼻咽頭炎 5.3%（53/997 例）のみであった（第 2.7.4.2.1.1.2 項参照）。

2.5.5.5.3　併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）

全体集団において投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）で最もよく見られた有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」であり、発現割合はプラセボ投与群 24.1%（133/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 28.8%（138/479 例）、4 mg 投与群 31.9%（153/479 例）であった。バリシチニブ投与群のいずれかで発現割合が 5%以上であった有害事象（PT）は、バリシチニブ 2 mg 投与群では、頭痛 6.3%（30/479 例）及び上気道感染 5.6%（27/479 例）であり、4 mg 投与群では、上気道感染 6.5%（31/479 例）、鼻咽頭炎 5.2%（25/479 例）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5.0%（24/479 例）であった。

日本人集団において投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）で最もよく見られた有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」であり、プラセボ投与群 25.4%（16/63 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 19.4%（7/36 例）、4 mg 投与群 35.9%（14/39 例）であった。バリシチニブ投与群のいずれかで発現割合が 10%以上であった有害事象（PT）は、バリシチニブ 2 mg 投与群では、肝機能異常 13.9%（5/36 例）であり、4 mg 投与群では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 15.4%（6/39 例）、鼻咽頭炎 12.8%（5/39 例）及び高コレステロール血症 10.3%（4/39 例）であった（第 2.7.4.2.1.1.3 項参照）。

2.5.5.5.4 併合解析（All BARI RA）

全体集団（第 II 相及び第 III 相試験）で最もよく見られた有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」（48.3%）であった。5%以上に認められた有害事象（PT）は、鼻咽頭炎 10.0%（341/3411 例）、上気道感染 8.1%（277/3411 例）、気管支炎 7.5%（257/3411 例）、尿路感染 7.4%（251/3411 例）であった。

日本人集団（第 II 相及び第 III 相試験を対象）で最もよく見られた有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」（58.0%）であった。5%以上に認められた有害事象（PT）は、鼻咽頭炎 27.1%（138/510 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 9.2%（47/510 例）、帯状疱疹 7.1%（36/510 例）、咽頭炎 6.5%（33/510 例）、高脂血症 6.1%（31/510 例）、インフルエンザ 5.7%（29/510 例）であった（第 2.7.4.2.1.1.4 項参照）。

2.5.5.6 死亡

第 I 相臨床試験で 2 例（JADB 試験、JADL 試験）、関節リウマチ（RA）患者を対象とした第 II 相及び III 相臨床試験で 22 例の死亡例が認められた。なお、JADB 試験は RA 患者を対象とした試験であり、JADL 試験は腎機能障害のある被験者を対象とした試験であった。

RA 患者を対象とした第 II 相及び III 相臨床試験での死亡例 22 例の内訳は JADC 試験と JADV 試験のスクリーニング期間中の死亡 2 例、完了した第 II 相及び III 相臨床試験（JADA、JADZ、JADV、JADX、JADW 試験）の死亡 12 例及び継続中の長期継続投与試験（JADY 試験）8 例であった。第 II 相及び III 相臨床試験での投与群別の内訳は、プラセボ投与群 4 例（JADV 試験 2 例、JADX 試験 2 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 2 例（JADY 試験）、バリシチニブ 4 mg 投与群 9 例（JADV 試験 2 例、JADW 試験 1 例、JADY 試験 6 例）、バリシチニブ 8 mg 投与群 1 例（JADA 試験）、MTX 単独投与群 3 例（JADZ 試験）、ADA 投与群 1 例（JADV 試験）であった。

第 II 相及び III 相臨床試験でのバリシチニブ投与例における死亡に至った有害事象は、心肺停止 2 例、心筋梗塞、肺炎、循環虚脱、脳底動脈血栓症、肺塞栓症、膵腺癌、呼吸不全、死亡（自然原因による）、腹部感染及び肺の悪性新生物各 1 例であった。

関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、死亡に至った有害事象に特徴的な傾向は認められなかった（第 2.7.4.2.1.2 項参照）。

2015 年 8 月 10 日のデータカットオフ日以降に、現在進行中の長期継続投与試験：JADY 試験から以下の 4 例の死亡が報告された。死亡に至った有害事象の内訳は不明 1 例（バリシチニブ最終投与 387 日後）、乳癌（硬癌）1 例（バリシチニブ投与中止後 1 ヵ月）、インフルエンザ様疾患 1 例（バリシチニブ最終投与 216 日後）、重度の凝固障害による心肺停止 1 例であった。

2.5.5.7 その他の重篤な有害事象

本項では ICH E2A の定義に基づく重篤な有害事象を評価した。

2.5.5.7.1 試験別

(1) JADZ 試験

全体集団の投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 9.5%（20/210 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 7.5%（12/159 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 7.9%（17/215 例）であり、各投与群の間に大きな差は認められなかった。発現割合が高かった重篤な有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象であった。SOC 及び PT 共に MTX 単独投与群と、バリシチニブ単独投与群またはバリシチニブ+ MTX 併用投与群との間に一貫した異なる傾向は認められなかった。

日本人集団の投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 13.9%（5/36 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 10.3%（3/29 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 10.3%（4/39 例）であり、各投与群の間に大きな差は認められなかった（第 2.7.4.2.1.3.1.3 項参照）。

(2) JADV 試験

全体集団の投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 4.5%（22/488 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 4.7%（23/487 例）、ADA 投与群 1.8%（6/330 例）であり、プラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群で同程度であり、ADA 投与群ではその他の投与群と比べて低かった。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 7.8%（38/487 例）、ADA 投与群 3.9%（13/330 例）であり、ADA 投与群ではバリシチニブ 4 mg 投与群と比べて低かった。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、バリシチニブ 4 mg 投与群では蜂巣炎 3 例、貧血 2 例、心筋梗塞 2 例、帯状疱疹 2 例、尿路感染 2 例であり、ADA 投与群では認められなかった。

日本人集団の投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 3.2%（3/93 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 3.2%（3/93 例）、ADA 投与群 1.6%（1/63 例）であった。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 5.4%（5/93 例）、ADA 投与群 4.8%（3/63 例）であった（第 2.7.4.2.1.3.1.4 項参照）。

2.5.5.7.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC）

投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 3.7%（40/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 3.9%（39/997 例）であり、各投与群の間に大きな差はなかった。

発現割合が最も高かった SOC はいずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり、プラセボ投与群 1.2%（13/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 1.1%（11/997 例）であった（第 2.7.4.2.1.3.2 項参照）。

2.5.5.7.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）

全体集団において投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 4.0%（22/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 3.1%（15/479 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 4.6%（22/479 例）であり、バリシチニブ 2 mg 投与群及びプラセボ投与群と比較したバリシチニブ 4 mg 投与群の重篤な有害事象の発現割合に大きな差はなかった。

発現割合が最も高かった有害事象（SOC）はいずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり、プラセボ投与群 1.3%（7/479 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 1.0%（5/479 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 1.5%（7/479 例）であった。

日本人集団において投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）で重篤な有害事象は 3 例に発現した。プラセボ投与群で胆嚢炎 1 例、バリシチニブ 2 mg 投与群で急性膵炎、白内障各 1 例であった。バリシチニブ 4 mg 投与群では重篤な有害事象は発現しなかった（第 2.7.4.2.1.3.3 項参照）。

2.5.5.7.4 併合解析（All BARI RA）

併合解析 All BARI RA（全体集団）において、重篤な有害事象の発現割合は、第 II 相及び第 III 相試験を対象とした集計で全体集団では 11.2%（382/3411 例）、日本人集団では 9.6%（49/510 例）であった。全体集団では、最も発現割合が高かった重篤な有害事象（PT）は肺炎及び帯状疱疹［各 0.6%（20/3411 例）］で、日本人集団では、帯状疱疹［1.6%（8/510 例）］、肺炎［0.6%（3/510 例）］であった。以下に特に重要と判断した重篤な事象に関する結論を要約する（第 2.7.4.2.1.3.4 項参照）。

- 貧血に関連する重篤な有害事象の発現割合は貧血 0.1%、正色素性正球性貧血 0.1%、鉄欠乏性貧血 0.1%未満であり低頻度であった。
- 好中球減少症（発熱性好中球減少症及び好中球減少症）、血小板減少症、汎血球減少症に関連する重篤な有害事象の発現割合はいずれも低頻度であった（発熱性好中球減少症 0.1%未満、好中球減少症 0.1%未満、血小板減少症 0.1%未満、汎血球減少症 0.1%）。
- 重篤な有害事象としてリンパ球減少症は報告されなかった。
- 有害事象（SOC）の「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な有害事象は 3.6%の被験者で報告された。「感染症および寄生虫症」の中で最も発現割合が高かった重篤な有害事象（PT）は肺炎と帯状疱疹であり発現割合はいずれも 0.6%であった。
- リンパ腫に関連する重篤な有害事象（リンパ腫、B 細胞リンパ腫各 1 例）の発現割合は 0.1%未満であり低かった。1 例が試験中止後に T 細胞リンパ腫と診断された。
- 重篤な有害事象として筋炎、筋力低下、及び筋肉痛が 1 例に報告された。
- 重篤な有害事象として失神［0.1%（5/3411 例）］又は失神寸前の状態［0.1%（3/3411 例）］は低頻度であった。
- 重篤な有害事象として肺塞栓症［0.3%（9/3411 例）］と深部静脈血栓症［0.1%（5/3411 例）］は低頻度であった。

2.5.5.8 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止および投与中断について試験ごとにプロトコールで治験薬投与中止基準を設定した。第 III 相試験の基準について第 2.7.4.1.1.2.3 項（その他の重要な有害事象）に記載した。

2.5.5.8.1 治験薬投与中止に至った有害事象

2.5.5.8.1.1 試験別

(1) JADZ 試験

全体集団において投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 5.2%（11/210 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 6.9%（11/159 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 10.7%（23/215 例）であり、MTX 単独投与群と比べてバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で高かった。

日本人集団において投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 11.1%（4/36 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 17.2%（5/29 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 20.5%（8/39 例）であった（第 2.7.4.2.1.4.1.1 項参照）。

(2) JADV 試験

全体集団において投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 3.5%（17/488 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 5.1%（25/487 例）、ADA 投与群 2.1%（7/330 例）であり、投与群間で顕著な差は認められなかった。治験薬投与中止に至った有害事象の重症度は大多数が軽度又は中等度であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 7.4%（36/487 例）、ADA 投与群 4.5%（15/330 例）であった。DA 投与群に比べてバリシチニブ 4 mg で治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合が高かった。

日本人集団において投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 4.3%（4/93 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 6.5%（6/93 例）、ADA 投与群 3.2%（2/63 例）であり、各投与群の間に大きな差は認められなかった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 9.7%（9/93 例）、ADA 投与群 7.9%（5/63 例）であった（第 2.7.4.2.1.4.1.1 項参照）。

2.5.5.8.1.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC）

投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 2.8%（30/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 3.7%（37/997 例）であり、プラセボ群とバリシチニブ 4mg 投与群の間に大きな差はなかった。

発現割合が比較的高かった有害事象（PT）（いずれかの投与群での発現割合 1%以上）は帯状疱疹であり、発現割合はプラセボ投与群 0.3%（3/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 1.0%（10/997 例）であった（第 2.7.4.2.1.4.1.2 項参照）。

なお、帯状疱疹は JADY 試験を除く第 II 相試験および第 III 相試験においてプロトコール上の中止基準となっていた。また、JADY 試験では治験薬投与中断の基準であった。

2.5.5.8.1.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）

全体集団において投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）で治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 3.1%（17/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 3.5%（17/479 例）、4 mg 投与群 4.6%（22/479 例）であり、バリシチニブ 2 mg 投与群と 4 mg 投与群の間に大きな差はなかった。発現割合が比較的高かった有害事象（PT）（いずれかの投与群での発現割合 1%以上）は帯状疱疹であり、プラセボ投与群 0.4%（2/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 1.0%（5/479 例）、4 mg 投与群 1.0%（5/479 例）であった。

日本人集団において投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）で治験薬投与中止に至った有害事象は合計 4 例であり、プラセボ投与群 3.2%（2/63 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 2.8%（1/36 例）、4 mg 投与群 2.6%（1/39 例）であり、各投与群の間に大きな差はなかった。治験薬投与中止に至った有害事象の内訳は、プラセボ投与群で胆嚢炎、頻尿、バリシチニブ 2 mg 投与群でリンパ球減少症、バリシチニブ 4 mg 投与群で肝機能異常がいずれも各 1 例で認められた（第 2.7.4.2.1.4.1.3 項参照）。

2.5.5.8.1.4 併合解析（All BARI RA）

第 II 相及び III 相試験を対象とした全体集団での治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、7.3%（250/3411 例）であった。発現割合が比較的高かった有害事象（PT）（発現割合 1%以上）は、帯状疱疹 1.7%（58/3411 例）であった。

第 II 相及び III 相試験を対象とした日本人集団での治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、12.2%（62/510 例）であった。発現割合が比較的高かった有害事象（PT）（発現割合 1%以上）は、帯状疱疹 4.9%（25/510 例）、肝機能異常 1.0%（5/510 例）であった（第 2.7.4.2.1.4.1.4 項参照）。

2.5.5.8.2 治験薬投与中断に至った有害事象

2.5.5.8.2.1 試験別

(1) JADZ 試験

全体集団において投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 13.3%（28/210 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 8.2%（13/159 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 20.0%（43/215 例）であり、いずれの投与群でも、感染症（上気道感染が最も多かった）、「胃腸障害」（SOC）、「臨床検査」（SOC、トランスアミナーゼ増加を含む）が多かった。

日本人集団において投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 22.2%（8/36 例）、バリシチニブ 4 mg 単独投与群 10.3%（3/29 例）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群 28.2%（11/39 例）であった（第 2.7.4.2.1.4.2.1 項参照）。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬投与中断に至った有害事象は、MTX 単独投与群では肝機能異常 2 例、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群では鼻咽頭炎 3 例であり、バリシチニブ 4 mg 単独投与群では認められなかった。

(2) JADV 試験

全体集団において投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 9.2%（45/488 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 9.9%（48/487 例）、ADA 投与群 8.8%（29/330 例）であり、いずれの投与群でも、感染症（上気道感染が最も多かった）が最も多かった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象は、バリシチニブ 4 mg 投与群 14.8%（72/487 例）、ADA 投与群 11.5%（38/330 例）であり、投与 24 週時までと同様、感染症（上気道感染が最も多かった）が最も多かった。

日本人集団において投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 15.1%（14/93 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 8.6%（8/93 例）、ADA 投与群 14.3%（9/63 例）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬投与中断に至った有害事象（プラセボ群、バリシチニブ 4 mg 投与群、ADA 投与群の発現例数）は、気管支炎（2 例、2 例、0 例）、インフルエンザ（0 例、2 例、0 例）、鼻咽頭炎（3 例、2 例、2 例）であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群 19.4%（18/93 例）、ADA 投与群 19.0%（12/63 例）であった（第 2.7.4.2.1.4.2.1 項参照）。

2.5.5.8.2.2 併合解析（BARI 4-mg RA PC）

投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 7.3%（78/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 9.5%（95/997 例）であり、投与群の間に大きな差はなかった。発現割合が比較的高かった有害事象（PT）（いずれかの投与群での発現割合 1%以上）は上気道感染であり、発現割合はプラセボ投与群 0.6%（6/1070 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 1.3%（13/997 例）であった（第 2.7.4.2.1.4.2.2 項参照）。

2.5.5.8.2.3 併合解析（BARI 2-mg vs 4-mg RA）

全体集団において投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）で治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 7.1%（39/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 9.6%（46/479 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 12.1%（58/479 例）であり、プラセボ投与群と比べてバリシチニブ 4 mg 投与群で発現割合が高かった。発現割合が比

較的高かった有害事象（PT）（いずれかの投与群で発現割合 1%以上）は、上気道感染がプラセボ投与群 0.9%（5/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 1.5%（7/479 例）、4 mg 投与群 2.3%（11/479 例）、気管支炎がプラセボ投与群 0.7%（4/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 1.0%（5/479 例）、4 mg 投与群 0.8%（4/479 例）であった。

日本人集団において投与 16 週時まで（第 II 相試験では 12 週時まで）で治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 6.3%（4/63 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 16.7%（6/36 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群 23.1%（9/39 例）であり、プラセボ投与群と比べてバリシチニブ 4mg 投与群で発現割合が高かった（第 2.7.4.2.1.4.2.3 項参照）。日本人集団において発現頻度の高かった治験薬投与中断に至った有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」（プラセボ投与群 1.6%、バリシチニブ 2 mg 投与群 5.6%、バリシチニブ 4 mg 投与群 15.4%）であった。

2.5.5.8.2.4　併合解析（All BARI RA）

治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は第 II 相及び第 III 相試験を対象とした集計で全体集団では 19.7%（648/3288 例）であり、発現割合が比較的高かった有害事象（PT）（発現割合 1%以上）は、上気道感染 1.8%（60/3288 例）、気管支炎 1.8%（58/3288 例）、鼻咽頭炎 1.6%（53/3288 例）、帯状疱疹 1.4%（47/3288 例）、尿路感染症 1.2%（39/3288 例）であった。

日本人集団における治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は第 II 相及び第 III 相試験を対象とした集計で 28.6%（146/510 例）であり、発現割合が比較的高かった有害事象（PT）（発現割合 1%以上）は、鼻咽頭炎 6.7%（34/510 例）、インフルエンザ 2.7%（14/510 例）、帯状疱疹及びリンパ球減少症 2.2%（11/510 例）、肺炎 1.4%（7/510 例）、気管支炎及び上気道の炎症 1.2%（6/510 例）であった（第 2.7.4.2.1.4.2.4 項参照）。

2.5.5.9　特に注目した重要な有害事象

本項では、臨床試験において特定された副作用、並びに本剤の作用機序、RA 患者及び他の RA 治療薬で知られている安全性上の懸念について評価した。

2.5.5.9.1　感染

併合解析 BARI 4-mg RA PC における有害事象（感染）の要約を表 2.7.4.2-23 に、PT 別・感染病原体別有害事象を表 2.7.4.7-34 に示す。

感染を発現した割合はプラセボ投与群と比べバリシチニブ 4 mg 投与群で高く（バリシチニブ 4 mg 投与群 29.7%、プラセボ群 23.4%）、上気道感染、帯状疱疹及び単純ヘルペスの発現がバリシチニブ 4 mg 投与群で多かった。治験薬の投与中断に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象も、バリシチニブ 4 mg 投与群で高頻度に見られた。バリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群の、重篤な感染又は高度の感染の発現割合に差は見られなかった。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA（16 週まで）において感染の発現割合は、プラセボ投与群 24.1%（133/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 28.8%（138/479 例）、4 mg 投与群

31.9%（153/479 例）であった。重篤な感染の発現割合は、プラセボ投与群［1.3%（7/551 例）］、バリシチニブ 2 mg 投与群［1.0%（5/479 例）］とバリシチニブ 4 mg 投与群［1.5%（7/479 例）］の間で同程度であった。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。

帯状疱疹について、併合解析 BARI 4-mg RA PC において、24 週までのバリシチニブ 4 mg 投与群の帯状疱疹の発現割合は 1.8%（18/997 例）であり、プラセボ投与群の発現割合 0.4%（4/1070 例）と比較し、高かった。併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA（24 週まで）のおけるバリシチニブ 4 mg 投与群の発現割合は 2.1%（10/479 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群は 1.3%（6/479 例）だった。併合解析 All BARI RA（3464 例）において合計 141 例（4.1%）の帯状疱疹が報告され、重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。複雑性、播種性の症例は 5 例のみで、内臓播種は認められなかった。141 例のうち 36 例が日本からの報告であり、重症度はほぼ軽度又は中等度であった。日本人集団と全体集団の被験者数（それぞれ、510 例、3464 例）を考慮すると日本人集団の発現割合は高く、帯状疱疹の曝露量で調整した発現率（EAIR）は併合解析 All BARI RA（追跡調査期間を含む）の全体集団で 3.4/100 人年、日本人集団で 6.8/100 人年であった（第 2.7.4.2.1.5.1.2 項）。

類薬における報告では、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）、と欧米人での発現率 2.7～3.7/100 人年と比較して 2 倍以上高く（Winthrop et al. 2014）、本剤でも同様の傾向が見られた。

併合解析 All BARI RA（3464 例）において、7 例に結核感染が報告された。報告された結核の地理的な分布は、結核の地理的な流行パターンと一致しており、これらの地域における RA 患者での結核の背景有病率と差はなかった。症例レビューの結果、バリシチニブ投与による結核の発現リスク（潜在性結核の再活性化又は一次感染）の増加を示す結果は得られなかった（第 2.7.4.2.1.5.1.3 項）。

併合解析 All BARI RA（追跡調査期間を加えた評価）において、日和見感染の疑いの事象 10 件が 10 例に同定された。内訳は、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（1 例）、血中β-D-グルカン増加（1 例）であった。ニューモシスチス肺炎の 3 例はいずれも日本人女性の報告であった。この背景としては、日本においてのみ定期的なβ-D-グルカンの検査が実施されたことが要因の一つとなった可能性が考えられた。症例レビューの結果、いずれの症例にも他の併用薬や合併症が認められ、バリシチニブ投与と関連のある日和見感染として確定された事象はなかった（第 2.7.4.2.1.5.1.4 項）。

スクリーニング時に HBV 抗体陽性、HBV DNA 陰性であった被験者に対して、試験期間中の HBV DNA モニタリングが日本人集団で開始され、のちに世界的に実施された。併合解析 All BARI RA において、227 例中 16 例にバリシチニブ投与中に HBV DNA が検

出されたが、大多数は一過性であり、HBV の流行地域での報告であった。臨床的に B 型肝炎の再活性化を呈した症例はなかった（第 2.7.4.2.1.5.1.5 項）。

2.5.5.9.2 悪性腫瘍

併合解析 All BARI RA（追跡調査期間を含む）における全体集団での NMSC に対する EAIR は 0.4/100 人年、NMSC 以外の悪性腫瘍に対する EAIR は 0.72/100 人年であった。

すべての悪性腫瘍、NMSC 以外の悪性腫瘍及び NMSC の発現割合について、いずれもプラセボ投与群、バリシチニブ 2 mg 投与群及びバリシチニブ 4 mg 投与群の間に顕著な差は認められなかった。

バリシチニブを投与された被験者での NMSC 発現率及び NMSC 以外の悪性腫瘍の発現率は、これまでの RA 患者における報告や他の cDMARD 又は bDMARD での報告よりも低かった（図 2.7.4.7-1～図 2.7.4.7-4）。

以上より、バリシチニブ投与によるすべての悪性腫瘍と NMSC 以外の悪性腫瘍の発現リスク及び NMSC 単独の発現リスクの増加は認められなかった（第 2.7.4.2.1.5.2 項参照）。

2.5.5.9.3 主要心血管イベント（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）及びその他の心血管系イベント

第 III 相試験では心血管系の有害事象の判定のために外部の臨床評価委員会（Clinical Endpoint Committee ; CEC）を設定した。CEC は盲検下で心血管イベントを個々に評価した。心血管イベントの判定は、（1）治験担当医師が心血管イベントの可能性があると判断した事象、又は（2）治験依頼者及び CEC が、事前に設定した一覧に基づき重篤な有害事象及び有害事象（基本語）を評価し心血管イベントの判定のためにレビューする必要があると判断した事象を委員会判定の対象とした。事前に設定した一覧には、CPK 又は CPK-MB の上昇あるいは異常値を示す有害事象用語が含まれた。

16 週時点までの併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において MACE と判定された事象は、プラセボ投与群 2 例（0.5%、1.7/100 人年）、バリシチニブ 4 mg 投与群 2 例（0.5%、1.7/100 人年）に発現し、バリシチニブ 2 mg 投与群ではなかった。

All BARI RA（追跡調査期間を含む）おいて、バリシチニブを投与された 16 例に委員会判定された MACE が認められた（0.46/100 人年）。MACE の発現は試験期間を通じ概ね一定であり、時間の経過とともに増加しなかった。このバリシチニブにおける MACE の EAIR は、同様の患者集団における観察研究（Liao and Solomon 2015）での MACE の発現率を上回ることはなかった。

All BARI RA（追跡調査期間を含む）において、バリシチニブを投与された 25 例に他の心血管イベントが認められた（0.72/100 人年）。

第 III 相試験においてバリシチニブ投与によって MACE の発現リスクの増加は認められなかった。また、プラセボ、MTX 単独投与、ADA 投与と比べ、MACE の各事象又は他の心血管イベントのいずれにおいても発現リスクの増加は見られなかった（第 2.7.4.2.1.5.4 項参照）。

2.5.5.9.4　　骨髄抑制の可能性

バリシチニブの投与は臨床的に大きな問題となる骨髄抑制を示さないことが示唆された。

(1) ヘモグロビン（第 2.7.4.2.1.5.5.1 項参照）

ヘモグロビンは、バリシチニブ投与開始後に軽度低下し、その後上昇しベースライン前後で推移した。投与終了後はベースライン値へ回復した。

併合解析 4 mg RA PC（16 週まで）において、ヘモグロビン低値を示した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群（27.4%）とプラセボ投与群（24.5%）の間に大きな差はなかった。ヘモグロビン減少の CTCAE グレード 3 未満からグレード 3 以上への悪化は、プラセボ投与群に 2 例（0.2%）みられたが、バリシチニブ 4 mg 投与群では認められなかった。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA（16 週まで）において、ヘモグロビン低値を示した被験者に、バリシチニブの両投与群間で差はみられなかった。

併合解析 All BARI RA（第 II 相及び第 III 相試験）において、CTCAE グレードで最大 3 に悪化した被験者は 0.4%（14/3411 例）であった。CTCAE グレードで最大 4 に悪化した被験者は 2 例（0.1%）であった。

これらのデータから、投与前から貧血がある患者の場合を除き、バリシチニブ投与で観察されたほとんどのヘモグロビンの変化は臨床上問題となるものではないと考えられた。

(2) リンパ球（第 2.7.4.2.1.5.5.2 項参照）

リンパ球数は、バリシチニブ投与開始後増加し、その後ベースライン値まで減少し、24 週以降は安定して推移した。

併合解析 4 mg RA PC（16 週まで）において、リンパ球数減少による CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群（15.3%）とプラセボ投与群（18.5%）の間に大きな差はなかった。リンパ球数減少の CTCAE グレードの 3 未満から 3 以上への悪化は、プラセボ投与群に 0.9%、バリシチニブ 4 mg 投与群に 0.7%認められた。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA（16 週まで）において、CTCAE グレードの悪化が見られた被験者の割合に、バリシチニブの両投与群間に差は見られなかった。

併合解析 All BARI RA（第 II 相及び第 III 相試験）において、CTCAE グレード最大 3 への悪化が 1.9%（65/3411 例）に認められた。グレード 4 を示した被験者はいなかった。

バリシチニブ 4 mg 投与群における有害事象（感染）の発現割合は、CTCAE グレード 0 の被験者に比べ CTCAE グレード 1 以上の被験者で高かった（34.9% vs 40.8%）が、重篤な有害事象（感染）の発現割合は同程度であった（1.1% vs 2.1%）。

(3) 好中球（第 2.7.4.2.1.5.5.3 項参照）

好中球数は、投与開始後 1 ヵ月間減少し、その後バリシチニブの投与期間中安定して推移した。投与終了後はベースライン値へ回復した。

併合解析 4 mg RA PC（16 週まで）において、好中球数減少の CTCAE グレードの悪化が見られた被験者の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 投与群（9.2%）でプラセボ投与群（2.9%）と比較して高かった。好中球数減少の CTCAE グレードの 3 未満から 3 以上への悪化は、プラセボ投与群では見られず、バリシチニブ 4 mg 投与群 3 例（0.3%）で認められた。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA（16 週まで）において、CTCAE グレードの悪化が見られた被験者の割合に、バリシチニブの両投与群間に差は見られなかった。

併合解析 All BARI RA（第 II 相及び第 III 相試験）において、CTCAE グレードの最大 3 への悪化が 0.6%（20/3411 例）、最大 4 への悪化は 0.1%（2/3411 例）に認められた。

CTCAE グレード 1 以上の好中球数数減少と感染の発現割合に関連は見られなかった。

(4) 有害事象（第 2.7.4.2.1.5.5.6 項参照）

併合解析 All BARI RA（第 II 相及び第 III 相試験）における骨髄抑制に関連する可能性のある有害事象の発現割合は 6.5%（223/3411 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は 0.4%（12 例）であり、治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は 0.6%（22 例）といずれも低頻度であった。

2.5.5.9.5　脂質

併合解析 4mg RA PC および併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA においていずれも総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの平均値（絶対値）は、バリシチニブの投与開始後上昇し、12 週でプラトーに達した。LDL コレステロール/HDL コレステロール比は変化しなかった。

高脂血症（高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症等）に関する有害事象の発現割合は、併合解析 4 mg RA PC ではバリシチニブ 4 mg 投与群 6.9%（69/997 例）であり、プラセボ群 3.5%（37/1070 例）であり、併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA ではプラセボ投与群 4.2%（23/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群 4.0%（19/479 例）、4 mg 投与群 7.5%（36/479 例）であった。いずれの解析集団においてもバリシチニブ 4 mg 投与群でプラセボ投与群またはバリシチニブ 2 mg 投与群に比べ、高脂血症に関連した有害事象の増加が見られたが、重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至るものはなかった。

バリシチニブの臨床試験で観察された脂質の変化は IL-6 経路を標的とする生物製剤や JAK 阻害薬などと類似している。LDL コレステロールの増加と同様に HDL コレステロールの増加がみられ、LDL コレステロール/HDL コレステロール比は変わらなかった。また、バリシチニブの臨床試験でいくつかの MACE の発現が認められたが、LDL コレステロール増加と MACE との関連性は認められなかった。バリシチニブ投与後に認められた脂質異常はスタチン療法によって対処可能であった（第 2.7.4.2.1.5.3 項）。

2.5.5.9.6 肝機能異常

併合解析 All BARI RA において、ALT 値が基準値上限の 5 倍以上又は 10 倍以上に上昇した被験者の大部分は、試験終了時までに、又は最終観察時で回復又は改善した。Hy's law criteria に該当する被験者は認められなかった。最終観察時点で ALT 基準値が 10 倍以上上昇した被験者 8 例について、盲検下でレビューしたところ、バリシチニブ投与と「おそらく関連あり」と判定された事象は認められなかった（第 2.7.4.2.1.5.9.5 項）。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA（16 週まで）において AST 及びアルブミンについて、バリシチニブ 4 mg 投与群で異常値を示した被験者の割合が最も高かった。一方、ALP 及び総ビリルビンの異常値を示した被験者の割合について、プラセボ群とバリシチニブ投与群の間に大きな違いはなかった（第 2.7.4.2.1.5.9.2.2 項）。

肝障害に関連する可能性のある有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度で、重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象は少なかった（表 2.7.4.2-68、表 2.7.4.2-69）。

日本人集団では肝機能異常の発現割合が高かったが、重症度は大部分が軽度であり、重篤な有害事象は認められず、投与中止又は中断に至った事象も少なかった（表 2.7.4.2-70、表 2.7.4.2-71）。ALT 値が基準値上限の 3 倍以上上昇した被験者の割合は日本人集団で全体集団と比べやや高かったが、臨床検査値異常を示した被験者の割合及び ALT 値が基準値上限の 5 倍以上又は 10 倍以上上昇した被験者の割合について全体集団と日本人集団で大きな違いはなく、全体集団と日本人集団での肝機能異常の発現傾向の違いは臨床的に問題ないものと考えられた（第 2.7.4.2.1.5.9 項）。

2.5.5.9.7 その他

消化管穿孔は、RA 患者で観察される稀ではあるが重篤な有害事象である（Curtis et al. 2011; Závada et al. 2014）。バリシチニブ投与後に 2 例の消化管穿孔症例が報告され、バリシチニブの消化管穿孔の EAIR は 0.05/100 人年であった。これは RA 患者で報告されている発現率（0.17/100 人年）（Curtis et al. 2012）及び類薬での発現率（0.13/100 人年）（Wollenhaupt et al. 2014）と比べ低値であった（第 2.7.4.2.1.5.10.2 項）。

うつ病は RA 患者でよくみられ、RA 患者のケアを困難にする（Covic et al. 2006、Matcham et al. 2013、Lin et al. 2015）。QIDS-SR16 合計スコアをプラセボ群と比較したところ、統計学的に有意な減少（改善方向への変化）がバリシチニブ 4 mg 投与群で認められた。併合解析 All BARI RA（3464 例）において自殺既遂はなく、少数例（5 例）でうつ病又は自殺/自殺念慮に含まれる有害事象が報告されたが、これらのデータからうつ病又は自殺/自殺念慮がバリシチニブ投与との関連性は考えられなかった（第 2.7.4.2.1.5.11.3 項）。

腎機能への影響について、クレアチニンの変化は軽度であり CTCAE グレードの悪化した被験者において腎機能に関係する有害事象は稀であった（第 2.7.4.2.1.5.7.4 項）。

併合解析 BARI 4-mg RA PC（16 週まで）においてバリシチニブ 4 mg 投与群の CTCAE グレードの悪化は 2.4%（23/964 例）であり、プラセボ投与群の 2.1%（21/1010 例）と同程度であった。

全体として RA 患者でみられた CPK 増加は通常無症候性であり、筋肉症状の有害事象を伴わないことが多かった。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA（16 週まで）において、発現した有害事象（筋肉症状）はプラセボ投与群の 1.1%（6/551 例）、バリシチニブ 2 mg 投与群の 2.3%（11/479 例）、バリシチニブ 4 mg 投与群の 2.1%（10/479 例）であり、重篤な有害事象、投与中断に至った有害事象はなく、投与中止に至った有害事象はプラセボ投与群の 1 例でのみ見られた。

CTCAE グレードで 3 又は 4 の CPK 増加を示した被験者において腎障害や他の臓器障害の徴候は報告されなかった。

関連ある横紋筋融解症と確定された有害事象は認められなかった。第 III 相試験において「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」を有害事象として報告した被験者 142 例 168 件の CPK 増加が心血管イベントの判定委員会で評価されたが、いずれも心血管イベントとは判定されなかった（第 2.7.4.2.1.5.8.3 項）。

アレルギー反応について臨床的に問題となるような所見は認められなかった（第 2.7.4.2.1.5.12 項参照）。

2.5.5.10　臨床検査

バリシチニブ投与により血液学的検査値及び血液生化学的検査値の変動が認められた。

脂質、CPK、クレアチニン値の上昇などの変動は実薬対照薬群よりも大きかった。好中球のわずかな減少や ALT 値のわずかな上昇などの変動は ADA 投与群と類似していた（第 2.7.4.3 項参照）。

2.5.5.11　バイタルサイン・心電図・他の身体所見

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA において体重の 16 週までのベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群、バリシチニブ 2 mg 投与群、バリシチニブ 4 mg 投与群でそれぞれ 0.07 kg、0.76 kg、0.95 kg であり、プラセボ投与群の不変に対しバリシチニブ投与群では増加した。併合解析 4 mg RA PC でも同様の傾向がみられた。バリシチニブ投与群で体重増加の異常値発現割合が高く、プラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群との間で体重の変化量に差がみられたことは、バリシチニブ投与による体重増加を示唆している。24 週を通じてバリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群のいずれにおいても浮腫又は心不全の報告はないことから体重増加が心血管イベントによるものではないことを示唆している。有効な RA 治療は、患者の体重の増加をもたらすことが示されており（Brown et al. 2012、FDA 2012、Jurgens et al. 2013）、バリシチニブの臨床試験での結果と一致する。

併合解析結果において、バリシチニブ投与群でみられた血圧の変化は小さく、投与群間に臨床的に意味のある違いは認められなかった（第 2.7.4.4.1 項参照）。

心電図を評価した QT/QTc 試験（JADO 試験）、日本人被験者を対象に実施した第 I 相試験（JADM 試験）及び第 III 相試験において安全性上の問題となる心電図所見は認められなかった（第 2.7.4.4.2 項）。

2.5.5.12　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.12.1　部分集団での検討

併合解析 BARI 4-mg RA PC 及び併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA の全体集団の結果を用いて、性別、年齢、人種、体格指数（body mass index：BMI）、体重及び腎機能障害の程度がバリシチニブの安全性に及ぼす影響を評価した。その結果，部分集団間でバリシチニブ投与に伴う有害事象の発現状況に明らかな違いはなかった（第 2.7.4.5.1 項）。

2.5.5.12.2　日本人集団と全体集団の安全性比較の要約

日本人 RA 患者の被験者数が比較的多い JADZ 試験、JADV 試験及び併合解析の結果から日本人集団の安全性について以下に要約する。

JADZ 試験では、日本人集団での有害事象の発現割合は、全体集団と比べて高い傾向にあったが、これは MTX 単独投与群も含めてすべての投与群で同様であった。発現割合が高かった有害事象の種類は総じて同様であり、全体集団及び日本人集団で認められた有害事象は、いずれもほとんどが軽度又は中等度であった。日本人被験者数が少なく評価に限界があるものの、重篤な有害事象の発現割合は全体集団と日本人集団で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも日本人集団で高かったが、これは治験薬投与を中止することとなっていた帯状疱疹の発現割合と関連していると考えられた。また、治験薬投与中止に至った有害事象は、全体集団のバリシチニブ 4 mg 投与 + MTX 併用投与群で高かったが、MTX 単独投与群、バリシチニブ 4 mg 投与群では日本人集団と全体集団で大きな違いは見られなかった。有害事象（PT）の中で、帯状疱疹の報告は日本人で多く、また、肝機能異常は、いずれの投与群でも、日本人被験者からのみ報告された。日本人被験者で認められた帯状疱疹の重症度はいずれも軽度又は中等度で高度なものはなく、投与中止後に回復した。なお、症候性帯状疱疹が発現した場合、治験薬の投与を中止することと規定されていた。肝機能異常についても、重症度はいずれも軽度又は中等度で高度のものはなく、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。総じて日本人集団におけるバリシチニブの安全性プロファイルは全体集団と大きな違いは無いと考えられた。

JADV 試験では、日本人集団での有害事象の発現割合は、24 週までの評価及び 52 週までの評価ともに、全体集団と比べて高い傾向にあったが、これはプラセボ投与群や ADA 投与群も含めて同様であった。発現割合が高かった有害事象の種類は総じて同様であり、全体集団及び日本人集団で認められた有害事象は、いずれもほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発

現割合は、日本人集団と全体集団に大きな違いは見られなかった。治験薬投与中断に至った有害事象は、24 週まではプラセボ投与群及び ADA 投与群で全体集団に比べ日本人集団での発現割合が高かった。52 週までででは、バリシチニブ 4 mg 投与群と ADA 投与群のいずれでも、全体集団に比べ日本人集団での発現割合が高かった。有害事象（PT）の中で、肝機能異常は、バリシチニブ 4 mg 投与群及び ADA 投与群では、日本人被験者でのみ報告された。日本人被験者で認められた肝機能異常の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、投与中止に至ったものはなかった。日本人集団において肝機能異常の発現割合が高い傾向が認められたものの、総じて日本人集団におけるバリシチニブの安全性プロファイルは全体集団と大きな違いは無いと考えられた。

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA では、バリシチニブ 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群における日本人被験者数が少なく、評価に限界があるものの、バリシチニブ 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群での日本人集団での有害事象の発現割合は全体集団と比べてやや高い傾向が見られた。プラセボ投与群では全体集団と比べてやや低かった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、日本人集団と全体集団に大きな違いは見られなかった。高度の有害事象の発現割合は、全体集団に比べて日本人集団で低かった。一方、治験薬投与中断に至った有害事象は、バリシチニブ 2 mg 投与群と 4 mg 投与群において、全体集団に比べ日本人集団での発現割合が高かった。発現割合が高かった有害事象の種類は総じて同様であり、全体集団及び日本人集団で認められた有害事象は、いずれもほとんどが軽度又は中等度であった。有害事象（PT）の中で、肝機能異常は、バリシチニブ 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群では、日本人被験者でのみ報告された。日本人被験者で認められた肝機能異常の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、投与中止に至ったものはバリシチニブ 4 mg 投与群の 1 例のみであった。日本人集団において肝機能異常の発現割合が高い傾向が認められたものの、全体として日本人集団におけるバリシチニブの安全性プロファイルは全体集団と大きな違いは無いと考えられた。

併合解析 All BARI RA では、日本人集団での有害事象の発現割合は、全体集団と比べて高い傾向にあった。しかし、高度の有害事象の発現割合は全体集団に比べて低く、重篤な有害事象の発現割合もやや低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、全体集団に比べ日本人集団での発現割合が高かった。52 週までででは、バリシチニブ 4 mg 投与群と ADA 投与群のいずれでも、全体集団に比べ日本人集団での発現割合が高かった。これは帯状疱疹の発現割合が日本人集団で高かったことによる違いと考えられた。発現割合が高かった有害事象の種類は総じて同様であり、全体集団及び日本人集団で認められた有害事象は、いずれもほとんどが軽度又は中等度であった。有害事象（PT）の中で、肝機能異常は、ほとんどが日本人被験者でのみ報告された。日本人被験者で認められた肝機能異常の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、投与中止に至ったものは少数であった。日本人集団において肝機能異常及び帯状疱疹の発現割合が高い傾向が認められたものの、総じて日本人集団におけるバリシチニブの安全性プロファイルは全体集団と大きな違いは無いと考えられた（第 2.7.4.2.1.6 項参照）。

2.5.5.12.3　バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の安全性の比較

併合解析 BARI 2-mg vs 4-mg RA を用いて本剤の用量として 2 mg 投与と 4 mg 投与による安全性を比較した。

CPK、LDL コレステロール、血小板数の臨床検査値及び上気道感染、帯状疱疹など非重篤な感染症の発現割合は用量依存的な増加がみられたが、重症度の大多数は軽度又は中等度であり、重篤な有害事象（プラセボ投与群 4%、バリシチニブ 2 mg 投与群 3.1%、バリシチニブ 4 mg 投与群 4.6%）、治験薬投与中止に至った有害事象（プラセボ投与群 4%、バリシチニブ 2 mg 投与群 3.1%、バリシチニブ 4 mg 投与群 4.6%）は、いずれの投与群も低頻度であった。

本剤の 2 mg 投与と 4 mg 投与では、いずれの用量も良好な安全性を示し、また、安全性プロファイルにおいて両用量間で大きな違いは認められなかった（第 2.7.4.2.1.7 項参照）。

2.5.5.12.4　MTX との安全性の比較

JADZ 試験において、MTX 未治療又はほとんど未治療（MTX 週 1 回投与 3 週まで）で、かつ他の cDMARD 又は生物学的製剤の使用経験がない中等度から重度の活動性 RA 患者を対象として、52 週時までの投与期間での安全性をバリシチニブ 4 mg 単独投与又はバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与と MTX 単独投与を比較した。

安全性結果は概ね類似していたが、MTX 単独投与と比較して、バリシチニブ単独投与群では、肝機能異常値、リンパ球減少症及び治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は低かった。一方、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群では非重篤の感染症や肝機能に関連する有害事象を含む有害事象の増加が認められた。これらの結果から、バリシチニブ単独投与は、最初の DMARD 治療として投与された場合、複数の安全性の指標においてより良好な結果を示す可能性が示唆された。バリシチニブ単独投与群及びバリシチニブ/MTX 併用投与群では、MTX 単独投与群と比較して LDL コレステロールの異常高値の発現割合が高かった。LDL コレステロールの上昇は 12 週時に見られたが、その後安定しており、スタチン療法により治療前の値にまで減少したことから、コレステロールの上昇はスタチン療法により対処可能であると考えられた（第 2.7.4.2.1.8 項参照）。

2.5.5.12.5　ADA との安全性の比較

JADV 試験では MTX 療法に対して効果が不十分な患者であり、かつ生物学的製剤による治療を受けたことがない中等度から重度の活動性 RA 患者において、24 週間はプラセボ及び ADA と比較し、24 週以降 52 週までは ADA と比較した。

バリシチニブの 4 mg 投与は、ADA と比較して臨床的に重要な安全性のリスクを上昇させないこと及び許容可能な安全性プロファイルを持つことを示していた。JADV 試験において、投与 24 週までの重篤な有害事象の発現割合はプラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群で同程度であり、ADA 投与群ではその他の投与群と比べて低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が ADA 投与群に比べバリシチニブ 4 mg 投与群でやや高かったが、ADA 投与群はプラセボ群よりも低かった。特定の有害事象で

ADA 投与群に比べバリシチニブ 4 mg 投与群で明らかに頻度の高い事象は認められなかった。

バリシチニブ 4 mg 投与群と ADA 投与群の安全性の結果は概ね類似していた。LDL コレステロールの異常高値が ADA 投与群と比べ高かったが、スタチン療法により治療前の値にまで減少したことから、コレステロールの上昇はスタチン療法により管理可能であると考えられた（第 2.7.4.2.1.9 項参照）。

2.5.5.12.6 薬物相互作用

バリシチニブ 4 mg の単独投与又はプロベネシド（1 回 1000 mg の 1 日 2 回投与）の単独投与時の有害事象の発現割合はいずれも 16.7%であり、バリシチニブ 4 mg をプロベネシドと併用投与したときの有害事象の発現割合は 44.4%であった。有害事象の重症度は中等度と判断された背部痛 1 件を除き、すべて軽度であった。死亡例、重篤な有害事象、有害事象による中止は認められず、プロベネシドと併用投与したときのバリシチニブ 4 mg 単回投与による安全性は良好であった（第 2.7.4.5.3 項参照）。

2.5.5.12.7 妊娠及び授乳時の使用

JAK/STAT 経路は、初期の胚形成に関与するため、潜在的に催奇形性のリスクがある。また、動物実験では催奇形性が報告されているため（第 2.4.5.1 項）、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は、添付文書で注意喚起する予定である。また、ラットで受胎能、胎児の発達、出生児の体重への影響が報告されていることから、添付文書で注意喚起する予定である。バリシチニブのヒト胎児への影響及び母乳中への移行は不明であるが、バリシチニブを用いた動物試験では、本剤の乳汁中への移行が確認された（第 2.6.4.6.4 項）。

バリシチニブの臨床試験では妊娠中又は授乳中である患者を除外した。妊娠可能な女性は、治験への登録期間中、及び治験薬の最終投与後 28 日間以上、プロトコールで規定した避妊法を使用することが求められた。また、試験期間中の妊娠は投与中止の基準の一つであった。

2015 年 8 月 10 日時点で RA 患者を対象とした臨床試験において 13 例の女性被験者が治験期間中に妊娠し、その内 10 例はバリシチニブの投与を受けた被験者であった。いずれも治験薬の投与を中止した。現時点で被験者及び胎児に有害事象の報告はない。

以上に加えて、データカットオフ（2015 年 8 月 10 日）以降に、4 例の被験者の妊娠と 1 例の男性被験者のパートナーの妊娠が報告されている。これらの事象は JADY 試験でバリシチニブの 4 mg 投与を受けている被験者でいずれも妊娠第 1 期で報告され、いずれも試験を中止した。妊娠の転帰は 2 例が人工中絶、1 例が胎児の異常を伴わない早期産、1 例が妊娠継続中である。男性被験者のパートナーの妊娠 1 例も妊娠継続中である。残りの妊娠例の情報は現時点で不明である。

2.5.5.12.8 過量投与

臨床試験における過量投与のデータは現時点では限られたものである。RA 患者を対象とした第 III 相試験で 6 例の過量投与が報告されている。過量投与による重篤な有害事象は報告されていない。

2.5.5.12.9 薬物乱用、離脱症状及び反跳現象

現時点でいずれの試験においても薬物依存を示す報告はされておらず、また、離脱症状又は反跳現象を示唆する有害事象の報告もなかった。

2.5.5.12.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

バリシチニブが認知機能や覚醒に影響を与えることを示唆する有害事象は認められなかった。

2.5.5.13 結論

臨床試験において、治験薬投与中止に至った有害事象は少なく、多くの被験者はバリシチニブに対して良好な安全性を示した。ほとんどの有害事象の重症度は軽度または中等度であった。

関節リウマチ患者を対象とした第 II 相及び III 相臨床試験で 22 例（バリシチニブ投与例 13 例）の死亡が認められたが、死亡に至った有害事象に特徴的な傾向は認められなかった。

プラセボ投与群又は MTX 投与群と比較してバリシチニブ投与群で重篤な有害事象の発現割合が増加することはなかった。ADA 投与群に比べ、バリシチニブ投与群で重篤な有害事象の発現割合が高かったが、ADA 投与群はプラセボ投与群よりも重篤な有害事象の発現割合が低かった。

バリシチニブ投与による悪性腫瘍（リンパ腫を含む）、重篤な感染症及び日和見感染症、MACE、消化管穿孔、アレルギー反応/過敏症の発現割合は、プラセボ投与群との間に差は認められなかった。バリシチニブ投与による帯状疱疹及び上気道感染を含む非重篤な感染症の発現リスク上昇が示唆された。バリシチニブ投与により、脂質の上昇、CPK 及びクレアチニン値の上昇、好中球数減少及び ALT 上昇が認められたが、臨床症状を伴うものはまれで、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った事象はほとんど認められなかった。

本剤の 2 mg 投与と 4 mg 投与では、いずれの用量も良好な安全性を示し、また、安全性プロファイルにおいて両用量間で大きな違いは認められなかった。

JADZ 試験において、MTX 単独投与と比較したバリシチニブ 4 mg 単独投与群の安全性の結果は概ね類似していた。最初の DMARD 治療として実施された場合、バリシチニブ単独投与は、複数の安全性の指標においてより良好な結果を示す可能性が示唆された。

投与中止に至った被験者は少なく、関節リウマチ患者に本剤を投与した場合の安全性は総じて良好であると考えられた。

臨床試験の安全性評価において、バリシチニブの 1 日 4 mg 1 回投与は、プラセボまたは MTX と比較して臨床的に重要な安全性上の懸念を増加させることなく許容可能な安全性プロファイルを示した。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景及び医療上の必要性

バリシチニブは、RA 成人患者の治療薬として開発中の新規化合物である。RA 治療のガイドラインは、臨床症状の改善及び不可逆的な関節の構造的損傷を防止することで長期予後の改善を目指すために、早期に寛解又は低疾患活動性を達成し維持するという“目標達成に向けた治療（Treat to Target）”の原則に基づいている（日本リウマチ学会 2014、Smolen et al. 2016、Singh et al. 2016）。治療アルゴリズムでは、最初の治療薬として cDMARD を使用し、治療目標の達成を求めて必要な場合には bDMARD などを使用するとされている。しかし、使用される DMARD の種類や組み合わせ、用量や漸増方法に関しては、RA の重症度や予後予測因子、治療歴、併存疾患、併用薬剤及び治療目標などの患者の状況に基づき、医師と患者の協力により個々に決められている。

近年、多数の新規 DMARD が承認されているにもかかわらず、未だに推奨される治療目標である低疾患活動性や寛解を達成できない患者や、徐々に治療薬に対する反応性を失う患者、治療薬に対する不耐性や副作用のため治療を中止する患者など、治療効果が十分に得られない多数の患者が存在する（Montag et al. 2011）。そのため、疾患活動性及び関節破壊の進展防止に頑健な有効性を有し、重篤な感染症や悪性腫瘍のリスクなどの懸念に対し好ましい安全性プロファイルを有する新規治療薬が求められている。特に以下のような患者での新規治療に対するニーズが高いと考えられる。

- 新規に初期の RA と診断された患者で、関節破壊の進展防止のため等、迅速に寛解を達成することが必要な患者
- 既存の DMARD に対して不耐性の患者
- 既存の DMARD による治療効果が維持されず二次無効となった患者
- bDMARD と同等又はそれ以上に有効な薬剤を必要としているが、皮下注射や静脈内注射ができない患者及び注射を望まない患者
- bDMARD による治療にもかかわらず、低疾患活動性や寛解を達成できない治療抵抗性の患者

バリシチニブは、cDMARD 及び bDMARD のうち最も標準的に用いられる MTX 及びアダリムマブとの直接比較により有効性を示した経口剤である。バリシチニブは、MTX を含む DMARD の治療経験のない RA 患者及び cDMARD 又は bDMARD で効果不十分な患者の両方に臨床的な効果を示した。以下に、臨床試験で確認されたベネフィット及びリスク、並びにベネフィットとリスクに関する結論を記載する。

2.5.6.2　ベネフィット

JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験及び JADW 試験の第 III 相試験 4 試験は無作為化、二重盲検、プラセボ又は実薬対照比較試験であった。対象患者は、18 歳以上の成人発症 RA 患者で、かつスクリーニング時と無作為化時の圧痛関節数が 6/68 以上、腫脹関節数が 6/66 以上で、hsCRP 濃度の上昇が認められる中等度から重度の活動性の RA 患者であった。

(1) 臨床症状の改善効果

臨床症状の改善効果は ACR 改善基準、DAS28、SDAI、CDAI などを用いて評価した。主要評価項目は ACR20 改善率であった。

いずれの試験でも、主要評価項目である ACR20 改善率は、バリシチニブ 4 mg 投与群で MTX 単独投与群又はプラセボ投与群に比べ、統計学的に有意に高かった。12 週時点でのバリシチニブ 4 mg 投与群とプラセボ投与群の投与群間差（95%CI）は 22.2%（13.2、31.2）～29.4%（23.5、35.4）であり、24 週時点でのバリシチニブ 4 mg 投与群と MTX 単独投与群の投与群間差（95%CI）は 14.8%（5.5、24.1）であった。JADV 試験では、12 週時点のバリシチニブ 4 mg 投与群の ACR20 改善率はアダリムマブ投与群に比べても統計学的に有意に高かった［投与群間差（95%CI）：8.4%（1.7、15.1）］。バリシチニブ 2 mg 投与群の ACR20 改善率も、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった。

バリシチニブ 4 mg 投与は主要評価時点以降の ACR20 改善率においても、プラセボ、MTX、及びアダリムマブを上回る有効性を示した。

(2) 疾患活動性の低下

JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験で、12 週時点での DAS28-hsCRP の変化量は、プラセボ投与群と比べバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意な減少を示し、JADX 試験のバリシチニブ 2 mg 投与群でも統計学的に有意な減少を示した。JADW 試験では、gatekeeping 法による多重性の調整はされていないが、バリシチニブ 2 mg 投与群でプラセボ投与群と比べた有意な減少が認められた。また、JADZ 試験の 24 週時点では、MTX 単独投与群と比べバリシチニブ単独投与群及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意な減少を示した［MTX 単独投与群との投与群間差（95%CI）：バリシチニブ単独投与群-0.69（-0.98、-0.40）、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群-0.78（-1.05、-0.51）］。JADV 試験の 12 週時点では、アダリムマブ投与群と比べバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意な減少を示した［投与群間差（95%CI）：-0.28（-0.44、-0.12）］。

(3) 身体機能障害の改善効果

身体機能障害の改善は、RA に関連する障害を評価（身体機能評価）するために広く用いられている自己記入式の質問票である HAQ-DI によって評価した。

JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験において、12 週時点における HAQ-DI の変化量は、プラセボ投与群と比べバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意な減少を示した。JADZ 試験において、24 週時点におけるベースラインからの HAQ-DI の変化量は、MTX 単独投与群（-0.72）と比べバリシチニブ単独投与群（-1.00）及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群（-0.95）で統計計学的に有意な減少を示した。

JADV 試験において、12 週時点における HAQ-DI の変化量は、アダリムマブ投与群（-0.55）と比べバリシチニブ 4 mg 投与群（-0.65）で統計学的に有意な減少を示した。

(4) 関節破壊の進展防止効果

FDA 及び Committee for Medical Products for Human Use（CHMP）が認めているように、近年の RA の臨床試験では、X 線撮影による関節の構造的損傷の進行に対する効果について、プラセボとの比較において統計学的な有意差を示すのが困難になっているとされ、プラセボ対照投与期間の制限や投与後数カ月でのレスキュー治療の設定が寄与因子として言及されている（FDA 2013、EMA 2015）。

バリシチニブの第 III 相試験 3 試験では、対照群に比べて統計学的に有意な関節の構造的損傷の進行抑制が認められた。関節の構造的損傷の進行は、両手／両手首及び両足の X 線画像により 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て評価する mTSS を用いた。

JADV 試験において、24 週時点におけるベースラインからの mTSS 変化量は、プラセボ投与群（0.90）に比べてバリシチニブ 4 mg 投与群（0.41）で統計学的に有意な抑制が認められた。また、JADZ 試験の 24 週時点において、MTX の単独投与群（0.61）に比べ、バリシチニブ 4 mg（0.39）及びバリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与（0.29）の両投与群で mTSS の増加の抑制が見られ、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群との差は統計学的に有意であった。

JADX 試験では mTSS の変化を探索的に評価した。24 週時点におけるベースラインからの mTSS 変化量は、プラセボ投与群に比べ、バリシチニブ 4 mg 投与群及び 2 mg 投与群で統計学的に有意な抑制が認められた。バリシチニブ 2 mg 投与群では、骨びらんスコアについては統計学的な有意差が認められなかったものの、4 mg 投与群では骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアでも一貫して統計学的な有意差が認められた。

(5) 患者報告アウトカムの改善

JADV 試験及び JADX 試験では、患者報告アウトカムとして、朝の関節のこわばりの持続時間及び重症度（NRS）、最も強い疼痛（NRS）、最も重い疲労（NRS）のいずれもプラセボ投与群とバリシチニブ 4 mg 投与群との比較を主な副次評価項目として評価した。

JADX 試験の 12 週時点において、いずれの評価項目についてもプラセボ投与群に比べバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意な改善が認められた。2 mg 投与群でも、全ての項目でプラセボ投与群に比べて統計学的に有意な改善が認められた。

JADV 試験の 12 週時点において、いずれの評価項目についてもプラセボ投与群に比べバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意な改善が認められた。また、バリシチニブ 4 mg 投与群はアダリムマブ投与群と比べても、全ての項目で統計学的に有意な改善が認められ、最も強い疼痛では 2 週時点から 12 週時点まで、朝の関節のこわばりの重症度では 4 週時点から 12 週時点まで、最も重い疲労は 8 週時点と 12 週時点で、朝の関節のこわばり（持続時間）は 12 週時点で統計学的に有意な改善を示した。

(6) 低疾患活動性及び寛解の達成

RA 治療においては低疾患活動性や寛解を目指すことが治療目標と考えられており（日本リウマチ学会 2014、Smolen et al. 2016、Singh et al. 2016）、SDAI、CDAI、DAS28 等の低疾患活動性基準及び寛解を達成した被験者の割合、EULAR の反応基準、Boolean の寛解基準などの各基準を用いて、低疾患活動性達成率及び寛解率を評価した。第 III 相試験 4 試験のうち、JADW 試験の主要評価時点において、SDAI 寛解率、CDAI 寛解率、Boolean 基準の寛解率でプラセボ投与群に比べてバリシチニブ 4 mg 投与群及び 2 mg 投与群での統計学的有意差が認められなかったが、それらを除いて、全ての試験の主要評価時点において、各基準を用いた低疾患活動性達成率及び寛解率でプラセボ投与群及び MTX 単独投与群に比べバリシチニブ 4 mg 投与群での統計学的に有意な差が認められた。また、プラセボ投与群に比べバリシチニブ 2 mg 投与群でも統計学的に有意な差が認められた。JADW 試験では 24 週時点における SDAI 寛解率及び CDAI 寛解率でプラセボ投与群に比べバリシチニブ 4 mg 投与群で統計学的に有意な差が認められた。

(7) DMARD 未治療の RA 患者における改善効果

MTX を含む DMARD による治療を全く受けたことがない、あるいはほとんど受けたことがない（MTX 投与週 1 回 3 週投与まで）被験者を対象とした JADZ 試験において、バリシチニブの 4 mg 単独投与又は MTX との併用投与により、臨床症状・徴候、疾患活動性、身体機能及び寛解率などの有効性の評価項目で、MTX の単独投与に比べて迅速かつ確実な改善効果が 52 週間の投与期間を通して認められた。

関節の構造的損傷の進行について X 線撮影による mTSS の変化量も、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用投与群では MTX 単独与群に比べて統計学的に有意に高い抑制効果が認められた。

(8) MTX 効果不十分の RA 患者における改善効果

MTX に効果不十分又は不耐性の被験者を対象とした JADV 試験において、バリシチニブの投与により 52 週間の投与期間を通して臨床症状・徴候、疾患活動性、身体機能、寛解率及び被験者報告アウトカムなどの有効性の評価項目で、プラセボ投与に比べ迅速、確実、かつ持続的な改善効果が認められた。

JADV 試験では、バリシチニブ 4 mg の QD 投与により実薬対照のアダリムマブに比べても、臨床症状・徴候、疾患活動性、身体機能及び被験者報告アウトカムなどの有効性の評価項目で、統計学的に有意な改善効果を示した。

(9) cDMARD 効果不十分例における改善効果

cDMARD に効果不十分又は不耐性の患者を対象とした JADX 試験において、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の QD 投与はプラセボ投与に比べ、臨床症状・徴候、疾患活動性、身体機能、寛解率、被験者報告アウトカムにおける改善効果、及び X 線撮影による関節の構造的損傷の進行抑制効果を示した。

バリシチニブ 2 mg 投与群は、多くの有効性評価項目でプラセボ投与群に比べ統計学的に有意な改善を示したが、4 mg 投与群の方が、プラセボ投与群と比べた効果の発現が早く、また一貫した統計学的有意差が認められた。

(10) 生物学的製剤（bDMARD）効果不十分例における改善効果

RA 治療のガイドラインでは、bDMARD に効果不十分な治療抵抗性の患者において、寛解を達成することは困難な治療目標となる可能性が示されている（EMA 2015、Singh et al. 2016）。

bDMARD である TNF 阻害薬に効果不十分な患者を対象とした JADW 試験において、臨床症状・徴候、疾患活動性、身体機能において改善効果を示した。SDAI 寛解率については、主要評価時点である 12 週時点ではプラセボと比べ統計学的な有意差が認められなかったが、24 週時点の評価でバリシチニブ 4 mg 投与群（9.0%）でプラセボ投与群（2.3%）に比べ統計学的に有意に高かった。バリシチニブ 2 mg 投与群ではいずれの時点でも統計学的な有意差は認められなかった。

(11) 長期投与時における有効性の維持

JADZ 試験及び JADV 試験は、52 週間の二重盲検実薬対照比較試験として実施し、対照薬と比較した有効性が、投与初期から試験期間を通じて認められた。

また、第 III 相試験等を完了した被験者を対象に実施した長期継続投与試験 JADY 試験において、JADY 試験参加後 48 週時点において、JADY 試験のベースライン時と比べ有効性の減弱は認められず、長期投与時における有効性の維持が確認された。更に、バリシチニブ 4 mg を 15 ヵ月以上投与され低疾患活動性又は寛解を維持している被験者を対象に、バリシチニブ 4 mg 継続投与群と 2 mg 減量群に割り付け有効性を比較した。結果、バリシチニブ 4 mg 継続投与群の割合が高かったものの、2 mg 減量群においても多数の被験者が再割付前に達成した低疾患活動性又は寛解を維持していた。バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与により疾患コントロールが維持されている患者のうち、個人の治療目標や臨床反応によっては、2 mg への減量が可能となる患者もいることが示唆された。

(12) 1 日 1 回投与の経口投与製剤である

本剤は、1 日 1 回投与の経口投与製剤であり、皮下注射製剤又は静脈注射製剤のような注射部位反応等のリスクはなく、投与時の侵襲を伴わない。

第 III 相試験の主要評価項目及び主な副次評価項目を評価した結果、JADZ 試験及び JADV 試験において、日本人集団の結果は全体集団の結果に一貫していると考えられ、日本人症例数が限られていた JADX 試験及び JADW 試験においても全体集団との大きな違いは見られなかった。このことから、全体集団の結果を用いて、日本人での有効性の評価が可能と考えた。

バリシチニブ臨床試験から得られたベネフィット及び試験デザインの限界としては、以下が挙げられる。

- 上述の結果には、多重性を調整していない有効性評価項目も含む。第 III 相試験において、多重性を調整して評価した結果は表 2.5.4-2 に示したとおりである。
- 現在の倫理的な標準と一致して、プラセボ対照投与期間が 24 週までであった。
- 第 III 相試験では、65 歳以上の被験者が約 500 例組み入れられ、75 歳以上 84 歳までの被験者が 70 例、85 歳以上の被験者は 1 例であった。また、部分集団解析の結果から、高齢者においてバリシチニブの効果が異なるという結果は認められなかったが、高齢者の被験者数が限られていた。

これらの限界はあるが、バリシチニブ臨床試験において、少なくともバリシチニブ 4 mg では、臨床症状及び徴候、疾患活動性、身体機能、寛解率、患者報告アウトカム、関節の構造的損傷の進行抑制などの複数の有効性評価項目で、試験の種類や解析方法、対照薬群の違いに関わらず、一貫した有効性が確認された。

2.5.6.3 リスク

本剤のリスクベネフィットを考察するために、臨床試験において特定された副作用、並びに本剤の作用機序、RA 患者及び他の RA 治療薬で知られている安全性上の懸念を考慮した注目すべき安全性の所見を記載する。

(1) 感染

プラセボ投与群と比較しバリシチニブ 4 mg 投与群では、感染に関する全有害事象及び抗菌剤投与を必要とする感染が多かった。帯状疱疹、単純ヘルペス、非重篤な上気道感染はバリシチニブ投与群での報告が多く、バリシチニブ投与と関連すると考えられた。一方、重篤な感染症について評価したが、MTX 投与と比べ発現割合の増加は認められず、プラセボ投与と比べバリシチニブ 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群のいずれでも発現割合の増加は認められなかった

帯状疱疹の発現割合は、プラセボ投与群と比較しバリシチニブ 4 mg 投与群で高かった。帯状疱疹の EAIR は、併合解析 All BARI RA の全体集団で 3.4/100 人年、日本人集団で 6.8/100 人年であり、欧米人と比較して 2 倍程度と類薬と同様の傾向（Winthrop et al 2014）が見られた。重症度の大部分は軽度又は中等度であり、複雑な臨床経過をたどった症例は少なく、内臓に及ぶ帯状疱疹は認められなかった。帯状疱疹は投与中止と適切な治療により回復した。

バリシチニブの RA 臨床試験に参加した被験者 3464 例中、7 例に結核感染が報告された。報告された結核は、結核が高頻度に認められる地域と一致しており、これらの地域における RA 患者での結核の背景有病率と差はなく、結核の発現リスク（潜在性結核の再活性化又は新規結核感染）の増加は認められなかった。

バリシチニブ投与後に HBV DNA が 16 例に検出されたが、大多数で一度のみの検出であり、HBV の流行地域での報告だった。臨床的に明らかな B 型肝炎の再活性化を呈した

症例はなかった。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、HBV DNA のモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意することが必要である。

日本リウマチ学会の bDMARD（アバタセプト、トシリズマブ、TNF 阻害薬）の使用ガイドライン（日本リウマチ学会 2014a、日本リウマチ学会 2014b、日本リウマチ学会 2015）及びトファシチニブの使用ガイドライン（日本リウマチ学会 2014c）において、これらの薬剤の使用対象患者としてβ-D-グルカンが陰性であることが推奨されている。そのため、バリシチニブの臨床試験でも日本においてのみ定期的なβ-D-グルカンの検査が実施されていた。臨床試験において、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が日本人 3 例に報告された。3 例とも無症候性か軽度の症状のみであり、肺の CT 画像及びβ-D-グルカンのわずかな上昇によって診断されていた。これらのβ-D-グルカン検査結果は、痰の顕微鏡検査、気管支肺胞洗浄液（BAL）、又は生検などによる確認はなされておらず、いずれの症例にも他の併用薬や合併症が認められ、臨床経過はウイルス感染を含む他疾患とも考えられるものであった。

バリシチニブには免疫調整作用があり、重篤な感染症についてはプラセボ投与群に比べて発現割合の増加は認められなかったものの、非重篤な感染症の発現はプラセボ投与群と比べてバリシチニブ投与群で多く認められた。感染症については、重篤な感染症や結核、帯状疱疹等について、添付文書の「警告」、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の注意」等に記載し、注意喚起する予定である。なお、帯状疱疹、重篤な感染症、B 型肝炎ウイルスの再活性化については、「重要な特定されたリスク」と位置づけ、製造販売後には適切に監視及び注意喚起をしていく予定である。

(2) 悪性腫瘍

併合解析 All BARI RA の全体集団における NMSC の EAIR は 0.4/100 人年、NMSC 以外の悪性腫瘍に対する EAIR は 0.72/100 人年であった。 バリシニチニブを投与された被験者での NMSC 発現率及び NMSC 以外の悪性腫瘍の発現率は、これまでの RA 患者における報告や他の cDMARD 又は bDMARD での報告よりも低かった（図 2.7.4.7-1～図 2.7.4.7-4）。

悪性腫瘍については、添付文書の「警告」及び「重要な基本的注意」に記載し、注意喚起する予定である。また、臨床試験での長期投与例が限られていることから、悪性腫瘍を「重要な潜在的リスク」と位置づけ、製造販売後には適切に監視及び注意喚起をしていく予定である。

(3) MACE

第 III 相試験では心血管系の有害事象の判定のために外部の臨床評価委員会（Clinical Endpoint Committee ; CEC）を設定し、盲検下で心血管イベントを個々に評価した。その結果、第 III 相試験及び長期継続投与試験において、バリシチニブを投与された 16 例で、

委員会判定された MACE が認められた（0.46/100 人年）。他の心血管イベントは 25 例に認められた（0.72/100 人年）。プラセボ投与群、MTX 単独投与群、アダリムマブ投与群と比べ、MACE の各事象又は他の心血管イベントのいずれにおいても発現リスクの増加は見られず、また、バリシチニブにおける MACE の EAIR は RA の患者集団における観察研究（Liao and Solomon 2015）での MACE の発現率を上回ることはなかった。

臨床試験での長期投与例が限られていることから、心血管系事象を「重要な潜在的リスク」と位置づけ、製造販売後には適切に監視及び注意喚起をしていく予定である。

(4) 脂質検査値の増加

臨床検査値の評価で、総コレステロール及び HDL コレステロールの増加が認められた。LDL コレステロール増加は、MTX 単独投与群やアダリムマブ投与群と比べ、バリシチニブ投与群で発現割合が高かった。バリシチニブ投与後の LDL コレステロール増加は 12 週でプラトーに達し、LDL コレステロール/HDL コレステロール比は不変であった。また、投与継続が可能であり、スタチン系薬剤の投与例では投与前のレベルまで低下したことから、管理可能であると考えられた。

LDL コレステロール増加は IL-6 を阻害する既承認薬においてもよく知られている。RA における脂質の生理学、並びに脂質と疾患活動性、DMARD 治療及び心血管系リスクとの関連の理解が進む中でも、これらの脂質上昇の臨床的重要性は不明である。そのため、脂質検査値異常について、添付文書の「重要な基本的な注意」及び「その他の副作用」等に記載し、注意喚起する予定である。

(5) 血液学的検査値異常

作用機序に基づいて予想される血液学的検査値異常について、プラセボ投与群と比べバリシチニブ投与群での貧血やリンパ球減少症の発現割合の増加は見られず、好中球減少症の発現割合はアダリムマブ投与群と同程度であった。

臨床試験では、好中球数が 1200/mm^3 未満の患者、リンパ球数が 750/mm^3 未満の患者、ヘモグロビン 10.0 g/dL 未満の患者は臨床試験から除外しており、臨床試験に参加後、好中球数が 1000/mm^3 未満となった場合、リンパ球数が 500/mm^3 未満となった場合、ヘモグロビン 8.0 g/dL 未満となった場合は、治験薬の投与を中断することとしていた。臨床試験で認められたバリシチニブ投与後の好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少は MTX やアダリムマブと比べて発現割合が高くなかったものの、臨床試験での対応を踏まえ、添付文書の「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の注意」等に記載し、注意喚起する予定である。また、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少を「重要な特定されたリスク」と位置づけ、製造販売後には適切に監視及び注意喚起をしていく予定である。

(6) 腎機能への影響

臨床検査値の評価で、バリシチニブ投与開始後早期にクレアチニン濃度の軽度の増加がみられたが、その後さらに増加することなく安定した推移を示し、投与終了後は治療

前のレベルに復した。クレアチニンの変化量はわずかであり、CTCAE グレードの悪化が見られた被験者において腎機能に関係する有害事象はまれであった。

バリシチニブの主な排泄経路は腎臓であり、腎機能障害を有する患者ではクリアランスの低下によりバリシチニブの曝露量が増加すると予想される。臨床試験の母集団薬物動態/薬力学解析によって検討した結果、中等度の腎機能障害（30≤eGFR≤60 mL/min/1.73 m^2）を有する被験者の AUC は、正常な腎機能を有する被験者の約 1.6 倍に増加した。中等度の腎機能障害を有する RA 患者では、バリシチニブの用量は 1 日 1 回 2 mg の投与が適切と考えられる（第 2.7.2.3.1.9.6 項）。

腎機能障害を有する患者への投与については、添付文書の「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」等に記載し、注意喚起する予定である。

(7) CPK 増加

臨床検査値の評価で、CPK 値はバリシチニブ投与後 1 週間以内に速やかに上昇し、約 8～12 週間でプラトー［約 50 U/L（中央値）の増加］となった。バリシチニブ投与終了後速やかに基準範囲内に戻った。CPK 高値又は CPK 増加に関連する有害事象（筋肉症状）によるバリシチニブの投与中止はほとんど見られなかった。CPK 増加は、概して筋関連の有害事象とは関連が見られず、多くは身体活動の増加との関連が報告されており、バリシチニブ投与後の CPK 増加と筋攣縮や筋肉痛といった筋関連の有害事象との間に明確な関連は認められなかった。また、第 III 相試験において「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」を有害事象として報告した被験者 142 例 168 件の CPK 増加が心血管イベントの判定委員会で評価されたが、いずれも心血管イベントとは判定されなかった。

CPK 増加について、添付文書の「その他の副作用」に記載し、注意喚起する予定である。

(8) トランスアミナーゼ上昇

臨床検査値の評価及び有害事象報告などで ALT 上昇及び AST 上昇が認められた。臨床検査値の評価における治験薬投与後の ALT 高値及び AST 高値については、バリシチニブ投与により発現増加が認められた。JADZ 試験では、バリシチニブ 4 mg + MTX 併用群で MTX 単独投与群及びバリシチニブ 4 mg 投与群に比べて異常高値の発現割合が高かった。肝機能検査値異常や肝機能に関連する治験薬投与中断に至った有害事象など、MTX 単独投与群よりもバリシチニブ 4 mg 投与群での発現割合が少なかった。ALT 上昇及び AST 上昇が認められた被験者の多くは、バリシチニブの投与継続中に改善する一過性の上昇であるか、投与中断により改善した。肝機能検査値異常には MTX や基礎治療として用いていた cDMARD による影響等も考えられた。

トランスアミナーゼ上昇（ALT 上昇及び AST 上昇）については基準値上限の 5 倍以上に上昇した症例もまれに報告されているため、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」等に記載し、注意喚起する予定である。なお、肝機能障害については、「重要な特定されたリスク」と位置づけ、製造販売後には適切に監視及び注意喚起を行う予定である。

(9) バリシチニブ投与により発現増加が認められた項目

バリシチニブ投与により発現増加が認められた項目として、上気道感染、帯状疱疹、悪心、トランスアミナーゼ上昇及び LDL コレステロール増加等が特定された。上気道感染、帯状疱疹及び悪心の発現割合は、バリシチニブ投与群と MTX 単独投与群で同程度であった。LDL コレステロール上昇は、MTX 単独投与群やアダリムマブ投与群と比べ、バリシチニブ投与群で発現割合が高かった。これらの事象については、添付文書の「その他の副作用」等に記載し注意喚起する予定である。

(10) 日本人被験者での安全性

臨床試験では、概して日本人被験者においても全体集団と同様の安全性プロファイルが確認された。一部、帯状疱疹や肝機能異常等、日本人被験者で多く報告された有害事象も見られた。しかし、帯状疱疹はほとんどが軽度の事象であり、投与中止と適切な治療により回復し対応可能なものであったことは日本人被験者においても同様であった。肝機能異常は有害事象としての報告は日本人被験者で多かったが、臨床検査値異常の発現割合は全体集団との間に大きな違いは見られなかった。

以上の臨床試験の結果から、バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与による安全性及び忍容性のプロファイルは許容可能であると考える。

2.5.6.4　医薬品リスク管理計画と医薬品安全性監視活動

安全性データの包括的な評価に基づき、医薬品リスク管理計画（案）（第 1.11 項）における安全性検討事項の要約を以下に示す。

表 2.5.6-1　バリシチニブの安全性検討事項（案）

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

バリシチニブの適正使用のために必要な情報については、添付文書や患者向医薬品ガイド等により注意喚起する予定である。医薬品リスク管理計画上の重要なリスクについ

ては、通常の医薬品安全性監視活動とともに、追加の監視計画として、市販直後調査及び観察研究（特定使用成績調査等）を実施し、安全性プロファイルを評価する予定である（第 1.11 項）。

2.5.6.5　ベネフィットとリスクに関する結論

バリシチニブは 1 日 1 回 4 mg の経口投与により、RA の臨床症状の改善（ACR20 改善率、SDAI 寛解率）、身体機能障害の改善（HAQ-DI 変化量）、疾患活動性の低下（DAS28-hsCRP 変化量）が示された。SDAI 寛解率の他、CDAI 寛解率、DAS28 寛解率、Boolean の基準などを用いて、治療目標に合致した臨床的改善も示された。また、患者報告アウトカムを用いた評価により、疼痛や朝の関節のこわばり等の自覚症状の改善が確認された。これらのバリシチニブの有効性は、プラセボとの比較時のみならず、RA の標準治療薬として用いられる MTX 及びアダリムマブとの比較においても認められた。関節構造の損傷の進行抑制（mTSS 変化量）もプラセボ投与との比較により確認された。MTX との比較では、バリシチニブ単独投与により mTSS 変化量の数値的な抑制を認め、統計学的有意差はバリシチニブと MTX の併用投与により認められた。これらの結果により、バリシチニブが疾患修飾効果を有することが確認された。JADZ 試験及び JADV 試験では、日本人集団と全体集団の間で有効性の一貫性が示されたと考えられ、JADX 試験及び JADW 試験においても、少数例の日本人の結果であるが、有効性の結果は全体集団と類似していた。4 つの臨床試験によって、一連の RA 治療の各段階にある患者群である、MTX を含む DMARD 未治療の患者、MTX や cDMARD に効果不十分又は不耐性の患者、bDMARD に効果不十分又は不耐性の患者において、有効性及び安全性が一貫して確認された。バリシチニブが活動性 RA の治療薬として新たな選択肢となることを示している。

臨床試験において、バリシチニブ投与後の死亡、重篤な感染症、日和見感染、悪性腫瘍、MACE 及び消化管穿孔の発現割合に、プラセボ投与群との間に差は認められなかった。バリシチニブ投与により発現増加が認められた注目すべき項目として、悪心、上気道感染、帯状疱疹及び ALT 上昇、LDL コレステロール増加等が特定された。日本人被験者においても、概して全体集団と同様の安全性プロファイルが確認された。発現増加が認められた有害事象は他の既承認の RA 治療薬でも広く報告されているものであり、臨床試験では、LDL コレステロール増加を除いて、バリシチニブ投与群及び実薬対照群において同程度の割合で認められた。LDL コレステロールの増加はバリシチニブ投与時によく見られ、アダリムマブ投与群よりも高い発現割合で認められた。バリシチニブの臨床試験で認められた安全性上の懸念については、添付文書や患者向医薬品ガイド等を用いて適切に注意喚起することでリスク最小化が可能であると考える。また、重要なリスクに関しては、製造販売後調査を含む医薬品安全性監視活動を通じて継続的に評価していく予定である。

既存の cDMARD 及び bDMARD が使用されているにもかかわらず、治療目標を達成できない治療無効の患者、治療効果が維持されず二次無効となる患者、特有の副作用のため治療を継続できない患者や既存治療に不耐性の患者、更に、早期から迅速に寛解を達

成することが必要な患者など、新規の有効な治療を求める RA 患者が依然多数存在する。バリシチニブは、JAK1 及び JAK2 の選択的阻害剤であり、JAK3 に対する活性はほとんど有さない。JAK ファミリータンパクに対する選択性の違い（O'Shea et al 2015）は、異なる薬剤プロファイルにつながることが予想される。バリシチニブは臨床症状、患者の主訴及びそれらの原因となっている関節破壊の進行を治療する新たな経口剤である。DMARD との併用だけでなく、バリシチニブ単独投与によっても有効性を示した。忍容性は良好であり安全性プロファイルはこれまでの DMARD の範囲内である。想定されるリスクは対処可能なものであった。以上から、バリシチニブは活動性 RA 治療の重要な選択枝の一つとなると判断した。

2.5.7 参考文献

参考文献	文献添付の有無
Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1580-88.	有
Allaire S, Wolfe F, Niu J, LaValley MP, Zhang B, Reisine S. Current risk factors for work disability associated with rheumatoid arthritis: recent data from a US national cohort. Arthritis Rheum. 2009;61(3):321-8.	有
Alzabin S, Abraham SM, Taher TE, Palfreeman A, Hull D, McNamee K, et al. Incomplete response of inflammatory arthritis to TNFα blockade is associated with the Th17 pathway. Ann Rheum Dis. 2012;71(10):1741-8.	有
Brown RA, Spina D, Butt S, Summers GD. Long-term effects of anti-tumour necrosis factor therapy on weight in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2012;31(3):455-461.	有
Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. Lancet. 2013;381(9865) :451-60.	有
Calasan MB, van den Bosch OF, Creemers MC, Custers M, Heurkens AH, van Woerkom JM, et al. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther. 2013;15(6):R217.	有
Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report. Prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation – United States, 2007–2009. October 8, 2010;59(39):1261–1265. Available at: http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm5939.pdf. Accessed February 25, 2016.	無
Centers for Disease Control and Prevention. Rheumatoid arthritis (RA). 2015. Available at: http://www.cdc.gov/arthritis/basics/rheumatoid.htm. Accessed October 7, 2015.	無
Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. When to initiate and discontinue biologic treatments for rheumatoid arthritis? J Intern Med. 2011;269(6):614-25.	有
Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2001;344(12):907–16.	有
Choy E, McKenna F, Vencovsky J, Valente R, Goel N, Vanlunen B, et al. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. Rheumatology (Oxford). 2012;51(7):1226-34.	有
Colmegna I, Ohata BR, Menard HA. Current understanding of rheumatoid arthritis therapy. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(4):607-20.	有
Covic T, Tyson G, Spencer D, Howe G. Depression in rheumatoid arthritis patients: demographic, clinical, and psychological predictors. J Psychosom Res. 2006;60(5): 469-76.	有
Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, Williams B, Gabriel S, Lassere M, Johns N, Buchbinder R, Woolf A, March L. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. Ann Rheum Dis. 2014;73(7):1316-22.	有
Curtis JR, Xie F, Chen L, Spettell C, McMahan RM, Fernandes J, Delzell E. The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum. 2011;63(2):346-351.	有
Curtis JR, Lanas A, John A, Johnson DA, Schulman KL. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(12):1819-1828.	有

参考文献	文献添付の有無
del Rincon I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014;66(2):264-72.	有
European Medicines Agency. Points to consider on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis. December 2003. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline /2009/09/WC500003439.pdf. Accessed July 30, 2015.	無
European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis. CPMP/EWP/556/95 Rev. 2. 2011. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/ general_content_000409.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf4. Accessed February 25, 2016.	無
European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal produts other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis (draft). March 2015. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline /2015/06/WC500187583.pdf. Accessed July 30, 2015.	無
Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. Lancet. 2008;372(9636): 375-82.	有
Food and Drug Administration. Guidance for industry: clinical development programs for drugs, devices, and biological products for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). February 1999. Available at: http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ Guidances/ucm064981.htm. Accessed February 25, 2016.	無
Food and Drug Administration. Advisory committee meeting: Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis (NDA 203214) briefing document. May 2012. Available at: Available at http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/ CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM302960.pdf. Accessed December 9, 2015.	無
Food and Drug Administration. Guidance for industry: rheumatoid arthritis: developing drug products for treatment (draft). May 2013. Available at: http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm354468.pdf. Accessed November 8, 2015.	無
Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):805-11.	有
Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2012;367(6):495-507.	有
Fridman JS, Scherle PA, Collins R, Burn TC, Li Y, Li J, Covington MB, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. J Immunol. 2010;184(9):5298-307.	有
Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med. 2005;353(11):1114–23. Erratum in N Engl J Med. 2005;353(21):2311.	有

参考文献	文献添付の有無
Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthritis Rheum. 2008;58(10):2968-80.	有
Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. Arthritis Rheum. 2008;58(1):15-25.	有
Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. Ann Rheum Dis. 2010;69(1):88-96.	有
Jurgens MS, Jacobs JW, Geenen R, Bossema ER, Bakker MF, Bijlsma JW, van Albada-Kuipers IA, Ehrlich JC, Lafeber FP, Welsing PM; Utrecht Arthritis Cohort Study Group. Increase of body mass index in a tight controlled methotrexate-based strategy with prednisone in early rheumatoid arthritis: side effect of the prednisone or better control of disease activity? Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(1):88-93.	有
Keystone E, Heijde Dv, Mason D Jr, Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum. 2008;58(11):3319-29.	有
Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor (alpha) given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):789-96.	有
Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2009; 21; 373(9664): 659-72.	有
Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in rheumatoid arthritis in Europe. October 2009. Available at http://www.comparatorreports.se/Access%20to%20RA%20Treatments%20October%202009.pdf. Accessed December 15, 2015.	無
Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Update after a mean of 90 months. Arthritis Rheum. 1992;35(2):138-45.	有
Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006;144(12):865-76.	有
Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. Arthritis Rheum. 2011;63(3):609-21.	有
Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2013;159(4):253-61.	有
Leonard WJ, O'Shea JJ. JAKS and STATS: biological implications. Annu Rev Immunol. 1998;16:293-322.	有
Liao KP, Solomon DH. Inflammation, disease-modifying antirheumatic drugs, lipids, and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol . 2015;67(2):327-9.	有

参考文献	文献添付の有無
Lin MC, Guo HR, Lu MC, Livneh H, Lai NS, Tsai TY. Increased risk of depression in patients with rheumatoid arthritis: a seven-year population-based cohort study. Clinics. 2015;70(2):91-6.	有
Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFα inhibitors and rituximab. Ann Rheum Dis. 2015;74(2):415-21.	有
Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology. 2013;52 (12):2136-48.	有
Mohr A, Chatain N, Domoszlai T, Rinis N, Sommerauer M, Vogt M, et al. Dynamics and non-canonical aspects of JAK/STAT signalling. Eur J Cell Biol. 2012;91(6-7):524-32.	有
Montag K, Gingold M, Boers A, Littlejohn G. Disease-modifying anti-rheumatic drug usage, prescribing patterns and disease activity in rheumatoid arthritis patients in community-based practice. Intern Med J. 2011;41(6):450-5.	有
O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. Annu Rev Med. 2015;66:311-28.	有
Rau R. Glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(11):1575-83.	有
Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. Arthritis Res Ther. 2009;11(suppl 1):S1.	有
Schnabel A, Herlyn K, Burchardi C, Reinhold-Keller E, Gross WL. Long-term tolerability of methotrexate at doses exceeding 15 mg per week in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 1996;15(5):195-200.	有
Simard JF, Arkema EV, Sundström A, Geborek P, Saxne T, Baecklund E, et al. Ten years with biologics: to whom do data on effectiveness and safety apply? Rheumatology. 2011;50(1):204-13.	有
Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology (ACR) recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(5):625-39.	有
Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res. 2016;68(1):1-25.	有
Smolen JS and Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(6):473-88.	有
Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet. 2008;371(9617):987–97.	有
Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijtens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):797-804.	有
Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):964-75.	有

参考文献	文献添付の有無
Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014;73(3):492-509.	有
Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):3-15.	有
van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. Arthritis Rheum. 2013;65(3):559-70.	有
Verstappen SMM, Bakker MF, Heurkens AHM, van der Veen MJ, Kruize AA, Geurts MAW, et al. Adverse events and factors associated with toxicity in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate tight control therapy: the CAMERA study. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):1044-8.	有
Verstappen SM, Askling J, Berglind N, Franzen S, Frisell T, Garwood C, et al. Methodological challenges when comparing demographic and clinical characteristics of international observational registries. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015;67(12):1637-45..	有
Villeneuve E, Haraoui B. To switch or to change class-the biologic dilemma in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(5):301-5.	有
Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. Am Fam Physician. 2011;84(11):1245-52.	有
Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. 2006;54(9):2807-16.	有
Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. Ann Rheum Dis. 2007;66(2):228-34.	有
Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. Ann Rheum Dis. 2009;68(12):1870-7.	有
Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014;66(10):2675-84.	有
Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, Nduaka CI, Benda B, Gruben D, Nakamura H, Komuro Y, Zwillich SH, Wang L, Riese RJ. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. J Rheumatol. 2014;41(5):837-852.	有
Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S. Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). Mod Rheumatol. 2014;24(1):33-40.	有
Závada J, Lunt M, Davies R, Low AS, Mercer LK, Galloway JB, et al. The risk of gastrointestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the BSRBR-RA. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):252-5.	有
難病情報センター．悪性関節リウマチ（リウマトイド血管炎）．2015 年 5 月 11 日. Available at: http://www.nanbyou.or.jp/entry/205. Accessed Feb 3, 2016.	無

参考文献	文献添付の有無
日本リウマチ学会．関節リウマチ診療ガイドライン 2014．メディカルレビュー社；2014.	無
日本リウマチ学会．関節リウマチ（RA）に対するアバタセプト使用ガイドライン（2014 年 8 月 23 日改訂版）．2014a. Available at: http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_ABT.html. Accessed Feb 6, 2016.	無
日本リウマチ学会．関節リウマチ（RA）に対するトシリズマブ使用ガイドライン（2014 年 11 月 9 日改訂版）．2014b. Available at: http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tcz.html. Accessed Feb 6, 2016.	無
日本リウマチ学会．関節リウマチ（RA）に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン（2015 年 3 月 12 日改訂版）．2015. Available at: http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_TNF.html . Accessed Feb 6, 2016.	無
日本リウマチ学会．全例市販後調査のためのトファシチニブ使用ガイドライン（2014 年 6 月 29 日改訂版）．2014c. Available at: http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tofacitinib.html. Accessed Feb 6, 2016.	無