

審議結果報告書

平成 31 年 2 月 28 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] スマイラフ錠50mg、同錠100mg
[一般名] ペフィシチニブ臭化水素酸塩
[申請者名] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 5 月 31 日

[審議結果]

平成 31 年 2 月 22 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

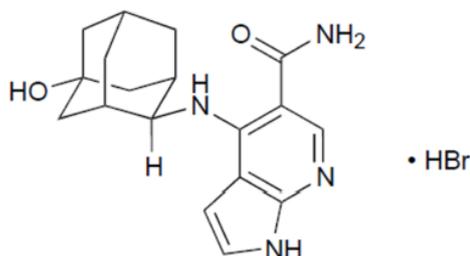
平成 31 年 2 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] スマイラフ錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] ペフィシチニブ臭化水素酸塩
[申 請 者] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 5 月 31 日
[剤形・含量] 1 錠中にペフィシチニブ臭化水素酸塩 62.4 mg（ペフィシチニブとして 50 mg）及び 124.8 mg（ペフィシチニブとして 100 mg）を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{18}H_{22}N_4O_2 \cdot HBr$

分子量： 407.30

化学名：

（日 本 名） 4-[[*(1R, 2s, 3S, 5s, 7s)*-5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル]アミノ]-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-カルボキサミド 一臭化水素酸塩

（英 名） 4-[[*(1R, 2s, 3S, 5s, 7s)*-5-Hydroxyadamantan-2-yl]amino]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide monohydrobromide

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、重篤な感染症、悪性腫瘍等の重篤な副作用が発現する可能性があることから、本剤の臨床使用にあたっては関節リウマチに使用される既存の JAK 阻害作用を有する薬剤や生物製剤と同様の十分な安全対策を講じる必要があり、製造販売後には、未知の有害事象の発現も含め本剤の安全性プロファイルを早期に把握できるよう、本剤が投与された症例のデータが一定数集積されるまでの間は、投与症例全例を対象とした製造販売後の調査等を実施し、更に長期投与時の重篤な感染症、悪性腫瘍等の発現状況が追跡可能な調査を実施する必要があると考える。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

[用法及び用量]

通常、成人にはペフィシチニブとして 150 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与できる。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 31 年 1 月 25 日

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

申請品目

- [販売名] スマイラフ錠 50 mg、同錠 100 mg
[一般名] ペフィシチニブ臭化水素酸塩
[申請者] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 5 月 31 日
[剤形・含量] 1 錠中にペフィシチニブ臭化水素酸塩 62.4 mg (ペフィシチニブとして 50 mg) 及びペフィシチニブ臭化水素酸塩 124.8 mg (ペフィシチニブとして 100 mg) を含有する錠剤

[申請時の効能・効果] 既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)

[申請時の用法・用量] 通常、成人にはペフィシチニブとして 100 mg～150 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 回 50 mg まで減量できる。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	28
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	35
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	80
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	81

[略語等一覧]

別記のとおり。

表 1 原薬の管理戦略概要

重要品質特性	管理方法
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████

重要工程として、██████████が設定されている。また、重要中間体として、██████████
 ██████████及び██████████
 ██████████が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル、IR、粉末 X 線回折、臭化物の定性反応）、純度試験 [類縁物質（HPLC）、残留溶媒及び██████████（ガスクロマトグラフィー）]、強熱残分、定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重） +低密度ポリエチレンチューブ +高密度ポリエチレンドラム	36 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れた後、低密度ポリエチレンチューブに入れ、さらに高密度ポリエチレン製ドラムに入れて室温保存するとき、48 カ月と設定された。なお、長期保存試験は██████カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 62.4 mg（ペフィシチニブとして 50 mg）又は 124.8 mg（ペフィシチニブとして 100 mg）を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、タルク、マクロゴール██████、酸化チタン、黄色三二酸化鉄（50 mg 錠のみ）、三二酸化鉄（100 mg 錠のみ）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は██████████及び██████████
 ██████████からなる工程により製造される。なお、██████工程が██████工程とされ、██████工程及び██████████

工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- ・ 目標製品品質プロファイルに基づく重要品質特性を特定
- ・ 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの特定

表 3 製剤の管理戦略概要

重要品質特性	管理方法
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（UV-VIS）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性（HPLC）、微生物限度試験及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、██████████及び██████████については、██████████の██████████に対して近赤外吸収スペクトル法により実施される工程内試験が RTRT として設定され、製剤の出荷判定に使用される。RTRT が出荷試験に適用できない場合、予め定められた適合性基準及び実施手順に基づき規格試験が実施され、出荷判定がなされる。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装 +アルミ袋（乾燥剤入り）	24 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、PTP（ポリ塩化ビニルフィルム／アルミ箔）に包装し、乾燥剤と共にアルミ袋に入れて室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は █████ 月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、JAK ファミリーに対する阻害作用、関節炎モデル動物に対する作用を検討した試験等の成績が提出された。副次的薬理試験として、各種キナーゼ、受容体、イオンチャネル、酵素及びトランスポーターに対する作用を検討した試験等の成績が提出された。安全性薬理試験として、

中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響を検討した試験の成績が提出され、心血管系に対する影響についてはフォローアップ試験の成績も提出された。

なお、本項では、特に記載のない限り、ペフィシチニブ臭化水素酸塩が用いられ、投与量はペフィシチニブとしての用量を記載する。また、薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 JAK ファミリーに対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1~3 及び 4.2.1.2-3)

ヒト遺伝子組換え JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 キナーゼドメインのアッセイにおいて、本薬及び本薬代謝物 (M1、M2 及び M4) の IC₅₀ は、表 5 のとおりであった。

表 5 本薬及び本薬代謝物の JAK ファミリーに対する IC₅₀

	本薬	代謝物		
		M1	M2	M4
JAK1 (200 µmol/L ATP 存在下)	3.92	> 500	101	> 1,000
JAK2 (10 µmol/L ATP 存在下)	5.01	> 500	14.0	> 1,000
JAK3 (8 µmol/L ATP 存在下)	0.71	> 500	0.655	> 1,000
TYK2 (10 µmol/L ATP 存在下)	4.79	> 500	43.1	> 1,000

IC₅₀ : nmol/L

3.1.2 IL-2 による T 細胞のシグナル伝達及び増殖に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4~9)

ヒト血液中 T 細胞へのヒト IL-2 (10 ng/mL) 刺激に対して、本薬 (30、100、300 又は 1,000 nmol/L) は濃度の増加に伴い STAT5 のリン酸化を阻害した。

ヒト PBMC 由来 T 細胞へのヒト IL-2 (1 ng/mL) 刺激、カニクイザル PBMC 由来 T 細胞へのヒト IL-2 (3 ng/mL) 刺激及びラット脾臓由来 T 細胞へのラット IL-2 (3 ng/mL) 刺激による細胞増殖に対する本薬の IC₅₀ はそれぞれ 18.2、39.9 及び 10.2 nmol/L であった。また、ヒト PBMC 由来 T 細胞を用いた同様の試験で、本薬代謝物の M1 及び M4 は 1,000 nmol/L、M2 は 100 nmol/L まで細胞増殖の阻害作用は認められず、M2 1,000 nmol/L で約 20% の阻害作用が認められた。

3.1.3 ヒト PBMC のサイトカイン産生に対する作用 (CTD 4.2.1.1.10~11)

ヒト PBMC へのヒト IL-2 (100 ng/mL) 刺激による IL-13、GM-CSF、IFN-γ 及び TNFα 産生に対する本薬の IC₅₀ は、それぞれ 2.43、2.11、0.203 及び 15.7 nmol/L であった。また、抗 CD3 抗体固定化プレートを用いたヒト PBMC への抗 CD28 抗体 (0.5 µg/mL) 刺激による IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN-γ 及び TNFα 産生に対する本薬の IC₅₀ は、それぞれ 25.0、10.9、173、469、79.0 及び 136 nmol/L であった。

3.1.4 ラットアジュバント誘発関節炎に対する作用 (CTD 4.2.1.1-12~13)

雌性ラットに結核死菌アジュバントを足蹠に接種し、同日より本薬 0 (溶媒)、1、3、10 又は 30 mg/kg を 1 日 1 回、24 日間経口投与したとき、足蹠浮腫形成は用量依存的に抑制され、その ED₅₀ は 2.7 mg/kg であった。また、左後肢の骨破壊の X 線画像評価において、10 及び 30 mg/kg 群で X 線骨破壊スコア¹⁾ の低下が認められた。

¹⁾ 左後肢の骨破壊の評価は、X 線像 5 項目 (踵骨の破壊、足根骨の破壊、足根骨間関節及び足根骨と距骨との間の関節の破壊、中足骨の破壊、脛骨遠位端の破壊) について、各骨又は関節ごとに重症度を 3 つに分類し (0: 不変、1: 中等度の変化、2: 重度の変化)、これらの合計スコアを各個体の骨破壊スコアとした。

別試験において、雌性ラットに結核死菌アジュバントを足蹠に接種し、足蹠浮腫形成後の接種 15 日後より本薬 0 (溶媒)、1、3、10 又は 30 mg/kg を 1 日 1 回、10 日間経口投与したとき、10 及び 30 mg 群で足蹠浮腫の改善が認められ、その ED₃₀ は 5.6 mg/kg であった。また、左後肢の骨破壊の X 線画像評価において、30 mg/kg 群では X 線骨破壊スコア¹⁾ の低下が認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 エリスロポエチンによる細胞増殖に対する作用 (CTD 4.2.1.2-1)

エリスロポエチン (1 U/mL) 刺激によるヒト赤白血病細胞 (TF-1 細胞) 増殖に対する本薬の IC₅₀ は 248 nmol/L であった。

3.2.2 各種キナーゼに対する作用 (CTD 4.2.1.2-2~3)

JAK ファミリー以外では、リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ、プロテインキナーゼ C α 及びサイクリン依存性キナーゼ 2/サイクリン A 複合体に対する本薬の IC₅₀ は、それぞれ 750、680 及び 707 nmol/L であった。検討された他のキナーゼ (EGFR、CHUK、MAPK11 等) では、1 μ mol/L までの本薬による阻害率はいずれも 50%未満であった。

3.2.3 各種受容体、イオンチャネル、酵素及びトランスポーターに対する作用 (CTD 4.2.1.2-4)

各種受容体、イオンチャネル、酵素及びトランスポーターに対して、本薬 (10 μ mol/L) により 50%以上の阻害作用が認められたものはラット GABA-A 受容体のみであり、その IC₅₀ は 6.74 μ mol/L であった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に対する影響 (CTD 4.2.1.3-1)

雄性ラット (各群 6 例) に本薬 10、30 又は 100 mg/kg を単回経口投与したとき、Irwin の変法による一般症状及び行動への影響は、いずれの投与群においても認められなかった。ラット 4 週間経口投与毒性試験 (5.2 参照) における雄の 100 mg/kg 群の初回投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は 6,400 ng/mL 及び 23,913 ng·h/mL であり、CL-PK20 試験 (6.2.1.2 参照) において日本人健康成人に本剤 150 mg を 1 日 1 回反復投与したときの C_{max} (613.2 ng/mL) 及び AUC_{24h} (2,643 ng·h/mL) (CL-PK20 試験 [6.2.1.2 参照]) のそれぞれ 10.4 倍及び 9.0 倍であった。

3.3.2 心血管系及び呼吸系に対する影響 (CTD 4.2.1.3-2~4)

3.3.2.1 hERG 電流及び心筋活動電位に対する影響

hERG 発現ヒト胎児腎臓由来 293 細胞に本薬 0.1、1 及び 10 μ mol/L を作用させたとき、hERG 電流抑制率 (パッチクランプ法) は、それぞれ -0.1%、-3.2% 及び 11.7% であった。いずれの濃度も媒体群と比較して統計学的に有意な差は認められなかったことから、申請者は、本薬 10 μ mol/L まで hERG 電流に対する明らかな抑制作用はないと考察している。

また、モルモット摘出乳頭筋を用いたガラス微小電極法による活動電位持続時間、活動電位振幅、活動電位最大立ち上がり速度及び静止膜電位に対して、本薬 0.1、1 及び 10 μ mol/L は影響しなかった。

本薬 10 µmol/L (3,264 ng/mL) は、CL-PK20 試験 (6.2.1.2 参照) において日本人健康成人に本剤 150 mg を 1 日 1 回反復投与したときの C_{max} (613.2 ng/mL) と血漿蛋白結合率 (72.83~75.20%、CTD 4.2.2.3-5) から算出された本薬の非結合型血漿中濃度 (166.6 ng/mL) の 19.6 倍であった。

3.3.2.2 心血管系及び呼吸系に対する影響

本薬の心血管系及び呼吸系に対する影響について検討した試験において、雄性カニクイザル(各群 4 例) に本薬 15、30 又は 60 mg/kg を単回投与したとき、60 mg/kg 群の 1 例で投与 2 時間及び 4 時間後に軟便及び水様便が、また 3 例で投与後 1~4 時間にかけて血中カリウム濃度が減少する傾向が認められた。その他の一般症状、体温、心拍数、血圧、心電図、血液ガス及び血中電解質に対する影響は認められなかったことから、申請者は、本薬 60 mg/kg まで心血管系及び呼吸系に対して明らかな影響はないと考察している。本薬 60 mg/kg 投与時の C_{max} (879 ng/mL) 及び AUC_{0-24h} (7,331 ng・h/mL) は、CL-PK20 試験 (6.2.1.2 参照) において日本人健康成人に本剤 150 mg を 1 日 1 回反復投与したときの C_{max} (613.2 ng/mL) 及び AUC_{24h} (2,643 ng・h/mL) のそれぞれ 1.4 倍及び 2.8 倍であった。

3.4 フォローアップ試験

3.4.1 心筋イオンチャネル及び Na⁺/Ca²⁺交換輸送体に対する影響 (CTD 4.2.1.3-5、4.2.1.3-6~8 [参考])

ヒト由来の各種心筋イオンチャネル又は NCX1 (1 型 Na⁺/Ca²⁺交換輸送体) 発現細胞 (ヒト胎児腎臓由来 293 細胞又はチャイニーズハムスター卵巣細胞) の各チャネル電流に対する本薬及び本薬代謝物 (M1、M2 及び M4) の影響 (パッチクランプ法) は表 6 のとおりであった。

表 6 心筋イオンチャネル及び Na⁺/Ca²⁺交換輸送体に対する本薬及び本薬代謝物の影響

心筋イオンチャネル	被験物質	濃度 (µmol/L)	結果
hERG	M2、M4	0.1、1、10	検討したいずれの濃度でも影響は認められなかった。
	M1	0.01、0.03、0.1	
hNav1.5	本薬 ^{a)} 、M2、M4	0.1、1、10	
	M1	0.01、0.03、0.1	
hCav1.2-β2-α2δ	本薬 ^{b)} 、M2、M4	0.1、1、10	
	M1	0.01、0.03、0.1	
hKvLQT1/hminK	本薬 ^{c)} 、M2、M4	0.1、1、10	
	M1	0.01、0.03、0.1	
hKv4.3	本薬 ^{d)} 、M2、M4	0.1、1、10	
	M1	0.01、0.03、0.1	
hKir6.2/SUR2A	本薬、M2、M4	0.1、1、10	
	M1	0.01、0.03、0.1	
hKir2.1	本薬、M2、M4	0.1、1、10	
	M1	0.01、0.03、0.1	
NCX1	本薬、M1、M2、M4	0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10	

hERG : ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子、hNav1.5 : ヒト Nav1.5 ナトリウムチャネル、hCav1.2-β2-α2δ : ヒト Cav1.2-β2-α2δ カルシウムチャネル、hKvLQT1/hminK : ヒト KvLQT1/minK カリウムチャネル、hKv4.3 : ヒト Kv4.3 カリウムチャネル、hKir6.2/SUR2A : ヒト Kir6.2/SUR2A カリウムチャネル、hKir2.1 : ヒト Kir2.1 カリウムチャネル、NCX1 : 1 型 Na⁺/Ca²⁺交換輸送体

a) 実際に曝露された本薬濃度は 0.12、1.10 及び 10.8 µmol/L であった。

b) 実際に曝露された本薬濃度は 0.11、1.01 及び 10.1 µmol/L であった。

c) 実際に曝露された本薬濃度は 0.12、1.07 及び 10.7 µmol/L であった。

d) 実際に曝露された本薬濃度は 0.13、1.04 及び 10.4 µmol/L であった。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、RA に対する本薬の作用機序について、以下のように説明している。

RA の滑膜病変に浸潤する T 細胞から産生される IL-2、IFN-γ、TNF-α、GM-CSF 等の種々の炎症性サイトカインは、炎症応答の持続や骨破壊の進展において中心的な役割を果たしている (Rheumatology

(Oxford) 1999; 38:202-13、Nat Rev Rheumatol 2013; 9:24-33 等)。本薬の JAK ファミリー (JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2) のキナーゼ活性の阻害作用及び IL-2 によるシグナル伝達の阻害作用が確認されたことから、本薬は、RA の病態形成に重要なサイトカインのシグナル伝達を抑制すると考えられる。なお、*in vitro* 試験で JAK ファミリーのキナーゼ活性に対する阻害作用が代謝物 M2 で認められたが (3.1.1 参照)、本薬 100 nmol/L まで IL-2 刺激による PBMC 由来 T 細胞増殖の抑制作用は認められず (3.1.2 参照)、日本人健康成人に本剤 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの非結合型血漿中濃度 (107~112 nmol/L²⁾) を踏まえ、M2 が本薬の薬理作用に寄与する割合は小さいと考える。

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

本薬は JAK ファミリーの各酵素 (JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2) を阻害するのに対して、トファシチニブは JAK1、JAK2 及び JAK3 を、バリシチニブは JAK1 及び JAK2 を選択的に阻害するため、本薬と類薬では JAK ファミリーに対する阻害プロファイルは異なると考えられる。しかし、細胞を用いた検討では、本薬が抑制する複数のサイトカインのシグナル伝達は、トファシチニブやバリシチニブによっても抑制される (J Med Chem 2014; 57: 5023-38、Ann Rheum Dis 2018; 77: A38) ことから、本薬と類薬は同様の機序に基づき薬効を発揮すると考えられる。

また、T 細胞や NK 細胞の成熟・活性化に重要な IL-2、IL-7 及び IL-15 のシグナル伝達には JAK1/JAK3 が (Immunity 2012; 36: 515-28、Front Immunol 2018; 9: 1869)、赤血球の生成に重要な役割を果たすエリスロポエチンのシグナル伝達には JAK2 が介在しており (Drugs 2017; 77:521-46)、類薬と同様に、本薬も T 細胞及び NK 細胞の数及び活性並びに赤血球数を低下させる可能性がある。

機構は、提出された資料より本薬の薬理作用は示されており、RA に対する効果は主に本薬の薬理作用により期待できると判断した。

機構は、本薬投与による免疫系及び造血系への影響は薬理作用から想定され、トファシチニブクエン酸塩及びバリシチニブと同様のリスクが想定されることから、重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現、並びに造血系への影響等について注意する必要があると考える (安全性については、7.R.3 の項参照)。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布、代謝、排泄に関する資料として、ラット及びカニクイザルにおける経口及び静脈内投与時の試験成績が提出された。血漿中の本薬及び代謝物濃度は、LC-MS/MS (いずれも定量下限 : 0.25 ng/mL) により、生体試料中の放射能濃度は液体シンチレーションカウンターにより測定された。

なお、特に記載のない限り、本薬の投与量はペフィシチニブとしての用量を示し、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2)

雄性ラット及びカニクイザルに本薬を単回経口又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表 7

²⁾ CL-PK20 試験における日本人健康成人に本剤 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの M2 の C_{max} (1,112 ng/mL) 及び血漿タンパク結合率 (95.9~96.1%、4.2.2 参照) に基づき、算出された。

のとおりであった。本薬経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、ラットで 39.8~46.4%、カニクイザルで 18.9~19.2%であった。

表 7 本薬単回経口投与及び静脈内投与時の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _{tot} (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
ラット	経口	1	雄 3/時点	125.7	0.25	263.7	2.12	—	—
		3	雄 3/時点	721.7	0.10	800.2	2.59	—	—
		10	雄 3/時点	2,051	0.10	2,289	3.01	—	—
	静脈内	1	雄 3/時点	—	—	574.5	4.72	1.74	1.83
カニクイザル	経口	1	雄 4	20.2±8.86	3.25±3.20	183.3±59.22	6.40±1.43	—	—
		3	雄 4	74.1±38.5	3.00±2.00	548.2±124.5	5.58±0.44	—	—
		10	雄 4	286±116	2.50±1.00	1,802±591.9	5.78±0.74	—	—
	静脈内	1	雄 4	—	—	978.9±119.6	6.44±1.31	1.03±0.12	2.80±0.41

平均値又は平均値±標準偏差、CL_{tot}: 全身クリアランス、V_{ss}: 定常状態の分布容積、—: 算出なし

4.1.2 反復投与 (トキシコキネティクス) (CTD 4.2.3.2-4、4.2.3.2-8、4.2.3.7.5-2、4.2.3.7.5-4)

雌雄ラット及びカニクイザルに本薬を 1 日 1 回反復経口投与したときの本薬及び M2 の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

本薬の薬物動態については、いずれの動物種においても各用量間で一貫した性差や本薬反復投与に伴う蓄積は認められなかった。

M2 の薬物動態に関して、ラットでは雄に比較して雌の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は高く、性差が認められ³⁾、反復投与時の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は雄でのみ減少が認められた⁴⁾。カニクイザルでは雄と比較して雌の曝露量が高くなる傾向が認められたが、個体間差による本薬の曝露量の違いが要因とされている。

³⁾ ラット肝サイトゾルにおける本薬の硫酸抱合代謝活性について検討した結果、未変化体から M2 への硫酸抱合代謝活性は雄ラットと比較して雌ラットで高いこと (Xenobiotica 2015; 45: 488-94)、またラットの肝臓では、SULT2A1 の mRNA の発現量が雄ラットと比較して雌ラットで高いことが報告されており (J Pharmacol Exp Ther 1997; 282: 1117-21)、SULT2A1 の代謝活性の性差が M2 の曝露量に性差が認められた要因であると申請者は説明している。

⁴⁾ 雄性ラットで反復投与時に M2 曝露量の低下が認められた要因として、雄性ラットでは補酵素である活性硫酸 (PAPS) が枯渇することにより、硫酸抱合活性が低下することが報告されており (J Pharmacol Exp Ther. 1995; 275: 654-8)、当該試験においても同様の現象が生じたためと申請者は説明している。

表 8 本薬反復経口投与時の薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg/日)	測定対象	例数	測定時点	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	30	本薬	雌雄各 3/時点	1 日目	1,390	2,584	0.25	0.25	4,768	7,942
			雌雄各 3/時点	28 日目	1,516	3,006	0.25	0.25	6,500	8,443
		M2	雌雄各 3/時点	1 日目	154.1	1,665	1.0	1.0	368.4	6,931
			雌雄各 3/時点	28 日目	2,638	2,177	1.0	0.25	16.37	6,788
	100	本薬	雌雄各 3/時点	1 日目	7,111	6,648	1.0	1.0	21,090	23,750
			雌雄各 3/時点	28 日目	5,309	6,068	1.0	0.25	19,940	17,160
		M2	雌雄各 3/時点	1 日目	921.5	6,957	1.0	1.0	2,452	20,260
			雌雄各 3/時点	28 日目	109	5,400	1.0	1.0	203.1	12,410
	1	本薬	雌雄各 3/時点	1 日目	32.1	94.5	1.0	1.0	210.1	301.3
			雌雄各 3/時点	13 週目	71.2	113	0.25	1.0	190.4	356.9
			雌雄各 3/時点	26 週目	39.9	146	1.0	1.0	226.1	466.6
	3	本薬	雌雄各 3/時点	1 日目	119	389	1.0	0.25	511.8	822.1
			雌雄各 3/時点	13 週目	179	322	0.25	0.25	663.8	826.6
			雌雄各 3/時点	26 週目	269	430	0.25	0.25	849.5	935.8
	10	本薬	雌雄各 3/時点	1 日目	365	1,150	1.0	0.25	2,070	2,937
			雌雄各 3/時点	13 週目	713	1,440	0.25	0.25	2,393	2,722
			雌雄各 3/時点	26 週目	393	2,230	0.25	0.25	2,886	3,057
	100	本薬	雌雄各 3/時点	1 日目	6,110	8,430	1.0	1.0	23,455	25,687
雌雄各 3/時点			13 週目	6,530	6,860	2.0	0.25	36,655	21,147	
雌雄各 3/時点			26 週目	9,880	10,100	2.0	1.0	40,902	30,984	
カニクイザル	15	本薬	雌雄各 3	1 日目	313 ± 238	663 ± 525	1.8 ± 1.9	1.2 ± 0.8	2,774 ± 1,557	3,508 ± 1,868
			雌雄各 3	28 日目	300 ± 119	633 ± 220	2.3 ± 1.5	1.7 ± 0.6	2,283 ± 911	4,001 ± 2,240
		M2	雌雄各 3	1 日目	47.5 ± 39.0	202 ± 176	1.2 ± 0.8	1.2 ± 0.8	407 ± 235	913 ± 675
			雌雄各 3	28 日目	50.6 ± 32.7	182 ± 99.3	1.5 ± 0.9	1.7 ± 0.6	332 ± 161	1,103 ± 843
	30	本薬	雌雄各 3	1 日目	260 ± 159	447 ± 130	1.7 ± 2.0	1.8 ± 1.9	1,536 ± 1,362	3,335 ± 1,893
			雌雄各 3	28 日目	174 ± 244	451 ± 315	2.2 ± 1.8	1.8 ± 1.9	869 ± 837	2,778 ± 1,226
		M2	雌雄各 3	1 日目	37.4 ± 24.7	82.3 ± 28.4	1.8 ± 1.9	3.2 ± 4.2	183 ± 77.1	607 ± 437
			雌雄各 3	28 日目	32.1 ± 46.4	78.8 ± 59.2	1.5 ± 0.9	1.2 ± 0.8	137 ± 169	427 ± 197
	2	本薬	雌雄各 4	1 日目	28.9 ± 7.8	25.3 ± 5.9	1.5 ± 0.6	1.9 ± 1.6	211 ± 20.3	306 ± 40.9
			雌雄各 4	26 週目	34.3 ± 14.0	29.9 ± 8.0	1.0 ± 0.7	1.5 ± 0.6	270 ± 30.5	316 ± 91.6
			雌雄各 4	52 週目	26.6 ± 2.3	22.0 ± 8.0	2.8 ± 3.6	6.3 ± 3.5	291 ± 53.0	316 ± 133
	4	本薬	雌雄各 4	1 日目	187 ± 125	153 ± 79	1.1 ± 0.6	1.0 ± 0.7	664 ± 236	811 ± 269
			雌雄各 4	26 週目	176 ± 83	71.6 ± 92.4	0.9 ± 0.3	3.1 ± 3.3	704 ± 302	478 ± 364
			雌雄各 4	52 週目	136 ± 46	72.3 ± 48.5	0.9 ± 0.3	3.0 ± 1.2	706 ± 147	664 ± 328
	8	本薬	雌雄各 4	1 日目	225 ± 73	90.7 ± 58.2	2.5 ± 1.0	3.1 ± 3.3	1,472 ± 322	898 ± 408
			雌雄各 4	26 週目	211 ± 75	114 ± 30	2.3 ± 1.3	1.6 ± 0.8	1,688 ± 341	948 ± 296
			雌雄各 4	52 週目	212 ± 66	77.2 ± 36	2.3 ± 1.3	2.1 ± 1.4	1,784 ± 552	763 ± 274
	15	本薬	雌雄各 4	1 日目	300 ± 76	414 ± 394	2.0 ± 1.4	2.8 ± 3.6	2,596 ± 753	2,265 ± 1,034
			雌雄各 4	26 週目	418 ± 142	343 ± 239	2.3 ± 1.3	1.6 ± 0.8	2,456 ± 570	1,680 ± 622
			雌雄各 4	52 週目	361 ± 155	160 ± 102	2.0 ± 1.4	3.0 ± 1.2	2,887 ± 1,117	1,521 ± 572

平均値又は平均値±標準偏差

4.1.3 *in vitro* における膜透過性 (CTD 5.3.2.3-20 [参考])

本薬のヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞に対する膜透過性について、頂端膜側から基底膜側の吸収方向の本薬 ¹⁴C 標識体の透過係数 (P_{app A→B}) は、検討された濃度範囲 (0.3~30 μmol/L) で 1.85 ± 0.06 × 10⁻⁶ ~ 2.47 ± 0.06 × 10⁻⁶ cm/s であった。低膜透過性対照化合物 (³H-アテノロール、20 μmol/L) 及び高膜透過性の対照化合物 (³H-レボカバステチン、20 μmol/L) の P_{app A→B} はそれぞれ 0.36 ± 0.02 × 10⁻⁶ 及び 11.3 ± 0.66 × 10⁻⁶ cm/s であった。

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3-1、4.2.2.3-2、4.2.2.3-3)

雄性アルビノラット (3 例/時点) に本薬 ¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、組織内放射能濃

度⁵⁾は、小腸、大腸及び精巣以外の組織で投与後 0.25 時間に最高濃度を示し、投与 0.25 時間後の放射能濃度は、肝臓、腎臓、副腎の順で高かった（消化管を除く）。投与 24 時間後には、肝臓、腎臓、副腎、大腸、皮膚及び胸部大動脈で放射能が検出された。

雄性アルビノラット（3 例/時点）に本薬 ¹⁴C 標識体 3 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの組織内分布⁵⁾は、単回投与時と同様であり、また投与 21 日目の投与後 0.25 時間及び 24 時間における組織内放射能濃度は、投与 1 日目と比較して顕著な差は認められなかった。投与 21 日目の組織内放射能濃度は、いずれの組織においても投与後 0.25 時間で最高濃度を示した後、経時的に減少し、投与後 168 時間では、胸部大動脈（61.0%）を除き、各臓器の最高濃度（投与 0.25 時間時）の 19% 以下まで減少した。

雄性有色ラット（3 例/時点）に本薬 ¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、組織内放射能濃度⁶⁾は、眼球を除き、アルビノラットと同様の放射能の分布であった。眼球内放射能濃度は投与 24 時間後に最高濃度を示し、投与 2,184 時間後においても放射能が検出され、眼球内の放射能の t_{1/2} は 1,105.8 時間であった。また、有色ラット（雄 1 例）に本薬 ¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後の全身オートラジオミノグラムで、メラニン高含有の毛様体、脈絡膜及び虹彩へ放射能分布が認められた。

申請者は、カニクイザルの反復経口投与毒性試験で実施された眼科学的検査及び病理組織学的検査において、眼に関連する所見は認められていないこと（5.2 参照）、また国内外で実施された第Ⅲ相臨床試験（7.R.3 参照）において、メラニン含有組織に関連する有害事象（眼障害〔SOC〕及び皮膚障害〔SOC〕）のうち、NCI CTCAE Grade3 以上若しくは重篤な有害事象は網膜剥離（100mg 投与群）及び薬疹（150 mg 投与群）各 1 例に認められ、薬疹については本剤との因果関係が否定されなかったが事象回復後も治験を継続しており、現時点で臨床的に大きな問題となる有害事象は認められていないことから、眼球等のメラニン含有組織への本薬の蓄積による安全性上の懸念は示唆されていないと説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性（CTD 4.2.2.3-5、4.2.2.3-6、4.2.2.3-7）

平衡透析法による本薬の血漿タンパク結合率は、検討された濃度範囲（0.2～20 µg/mL）において、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びカニクイザルでそれぞれ 58.6～60.6%、79.7～86.5%、94.5～95.1%、65.4～68.2% 及び 79.4～80.0% であり、ヒトにおける血漿タンパク結合率は 72.8～75.2% であった。

限外ろ過法による M2 の血漿タンパク結合率は、検討された濃度範囲（0.2～20 µg/mL）において、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びカニクイザルでそれぞれ 91.2～96.9%、95.2～96.6%、91.0～91.9%、84.4～85.3% 及び 98.7～98.8% であり、ヒトにおける血漿タンパク結合率は 95.9～96.1% であった。

また、平衡透析法によるヒトの各種血漿中タンパク⁷⁾に対する本薬及び M2（いずれも 2 µg/mL）の結合率は、いずれもヒト血清アルブミンで最も高い結合率を示し、結合率はそれぞれ 69.2% 及び 97.6% であった。その他の血漿タンパクに対する両化合物の結合率は 20% 未満であった。

⁵⁾ 血漿、血液、脳、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、大腿筋、副腎、胃、小腸、大腸、皮膚、脂肪、脳下垂体、顎下線、胸腺、眼球、ハーダー腺、甲状腺、精巣、骨髄、胸部大動脈について検討された。

⁶⁾ 血漿、血液、大脳、眼球、有色皮膚、白色皮膚、肺、心臓、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、甲状腺、精巣、骨髄について検討された。

⁷⁾ ヒト血清アルブミン（40 mg/mL）、α₁-酸性糖タンパク質（1 mg/mL）、高密度リポ蛋白（3 mg/mL）、低密度リポ蛋白（3 mg/mL）及び γ-グロブリン（ペフィシチニブの評価では 10 mg/mL、M2 の評価では 15 mg/mL）について検討された。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-4)

妊娠 14 日目のアルビノラット (雌 3 例/時点) に本薬 ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、母動物の組織内放射能濃度⁸⁾ は、投与 0.25 時間後に母体血漿中放射能濃度が $0.576 \pm 0.185 \mu\text{g eq./mL}$ となり、母動物の子宮、胎盤及び羊水 (それぞれ 0.221 ± 0.065 、 0.173 ± 0.060 及び $0.002 \pm 0.000 \mu\text{g eq./mL}$ 又は $\mu\text{g eq./g}$) においても放射能が検出された。投与 24 時間後には、肝臓、腎臓、胎盤及び脾臓を除き定量下限未満となった。胎児の組織内放射能濃度は、投与 0.25 時間後に最高濃度 ($0.023 \pm 0.008 \mu\text{g eq./g}$) となり、投与 24 時間後に定量下限未満となった。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 試験 (CTD 4.2.2.4-1、5.3.2.2-1、5.3.2.2-2、5.3.2.2-3、5.3.2.2-4)

本薬 ^{14}C 標識体 (10 $\mu\text{mol/L}$) を用いたマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム又は凍結肝細胞の代謝プロファイルについて、ヒト肝細胞及び肝ミクロソームで認められた代謝物は、少なくとも 1 種以上の動物種で認められ、ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。

ヒトの臨床試験 (6.2.1 参照) において、本薬の血漿中主要代謝物は、水酸基が硫酸抱合を受けた M2、*N*-メチル化された M4 及び両方の代謝を受けた M1 であったことから、これらの代謝反応に寄与する硫酸転移酵素 (SULT) 及び *N*-メチル転移酵素 (NMT) の分子種が検討された。

ヒト組換え SULT 発現系 (SULT1A1*1、1A1*2、1A2、1A3、1B1、1C2、1C4、1E1 及び 2A1) を用いて、補酵素の Adenosine 3'-phosphate 5'-phosphosulfate 存在下で本薬 ^{14}C 標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベートしたとき、SULT2A1 の発現系において M2 の生成が認められた。

ヒト肝サイトゾル及び SULT2A1 発現系を用いて、本薬 (2 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベートしたとき、両試験系ともに M2 の生成が認められ、M2 生成反応の K_m 値はそれぞれ 34.5 及び 24.6 $\mu\text{mol/L}$ であった。

ヒト肝サイトゾル及び SULT2A1 発現系を用いて、M4 (3 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベートしたとき、両試験系ともに M1 の生成が認められ、M1 生成反応の K_m 値はそれぞれ 128 及び 216 $\mu\text{mol/L}$ であった。

ヒト肝サイトゾルを用いて、補酵素の S-Adenosylmethionine 存在下で本薬及び M2 (いずれも 1 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベートしたとき、それぞれ M4 及び M1 の生成が認められた。

ヒト肝サイトゾルに発現するニコチンアミド *N*-メチル転移酵素 (NNMT) 及びグリシン *N*-メチル転移酵素の発現系を用いて、本薬及び M2 (いずれも 1 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベートしたとき、NNMT の発現系において M4 及び M1 の生成が認められた。

4.3.2 *in vivo* 試験 (CTD 4.2.2.4-2、4.2.2.4-3、4.2.3.7.5-2、4.2.3.7.5-4、5.3.2.3-17、5.3.2.3-18、5.3.2.3-19)

血漿、尿及び胆汁中の代謝物に関して、雄性ラットに本薬 ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.25 時間後に、血漿中では主に本薬が、他に M6 及び M9 が検出された。投与 6 時間後までに、尿中では、主に本薬が、他に M3、M4、M6、M9、M11 が検出され、胆汁中では主に M6 が、他に本薬、M3、M4、M7、M8、M9、M10、M12 及び M13 が検出された。ラット (雌雄各 3 例/時点) に本薬 30 及び 100 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復投与したとき、M1、M2 及び M4 の曝露量 (AUC_{0-24}) の本薬に対する比は、それぞれ 0.00034~0.029、0.0025~0.80 及び 0.0065~0.013 であった。

血漿、尿及び胆汁中の代謝物に関して、カニクイザル (雄 3 例) に本薬 ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中では主に本薬及び M6 が、他に M2、M12、M14 及び M15 が検出された。投与後

⁸⁾ 血漿、血液、肝臓、腎臓、肺、脾臓、心臓、膵臓、乳腺、卵巣、子宮、胎盤、胎児、脳、羊水について検討された。

72 時間までに、尿中では、主に M6 が、次いで本薬が検出され、各成分の投与量に対する割合はそれぞれ 12.7% 及び 3.7% であった。他に M2、M3、M12、M14、M15 及び M16 が検出された。投与後 72 時間までに、胆汁では、主に M6 が検出され、その投与量に対する割合は 17.8% であった。他に M2、M4、M12、M14、M15 及び M16 が検出された。カニクイザル（雌雄各 3 例）に本薬 15 及び 30 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復投与したとき、M1、M2 及び M4 の曝露量 (AUC₀₋₂₄) の本薬に対する比は、それぞれ 0~0.0019、0.15~0.28 及び 0.0022~0.0050 であった。

海外マスバランス試験 (CL-PK03 試験) において、健康成人男性 (6 例) に、本薬 ¹⁴C 標識体 100 mg を食後に単回経口投与したとき、投与後 24 時間までに、血漿中には本薬、M1、M2 及び M4 が検出され、総放射能に占める割合はそれぞれ 32.5、4.3、34.2 及び 7.5% であった。その他、2 種類の構造未同定の代謝物 (1.1% 以下) が認められた。尿中 (投与後 24 時間まで) には、本薬、M1、M2 及び M4 が検出され、投与量に対する割合はそれぞれ 14.2、2.6、13.7 及び 4.1% であった。糞中 (投与後 96 時間まで) には、本薬、M2 及び M4 が検出され、投与量に対する割合はそれぞれ 29.8、5.8 及び 10.7% であった。その他、2 種類の構造未同定の代謝物 (1.0% 未満) が認められた。

海外第 I 相試験 (CL-HV01 試験及び CL-HV02 試験) において、健康成人に本薬を単回又は反復投与したとき、ヒト血漿及び尿中に本薬、M1、M2 及び M4 が検出され、その他、尿中にマイナーな代謝物として M3 及び M5 が検出された。

以上の代謝試験の検討より、本薬の代謝経路⁹⁾ は図 1 のとおり推定されている。

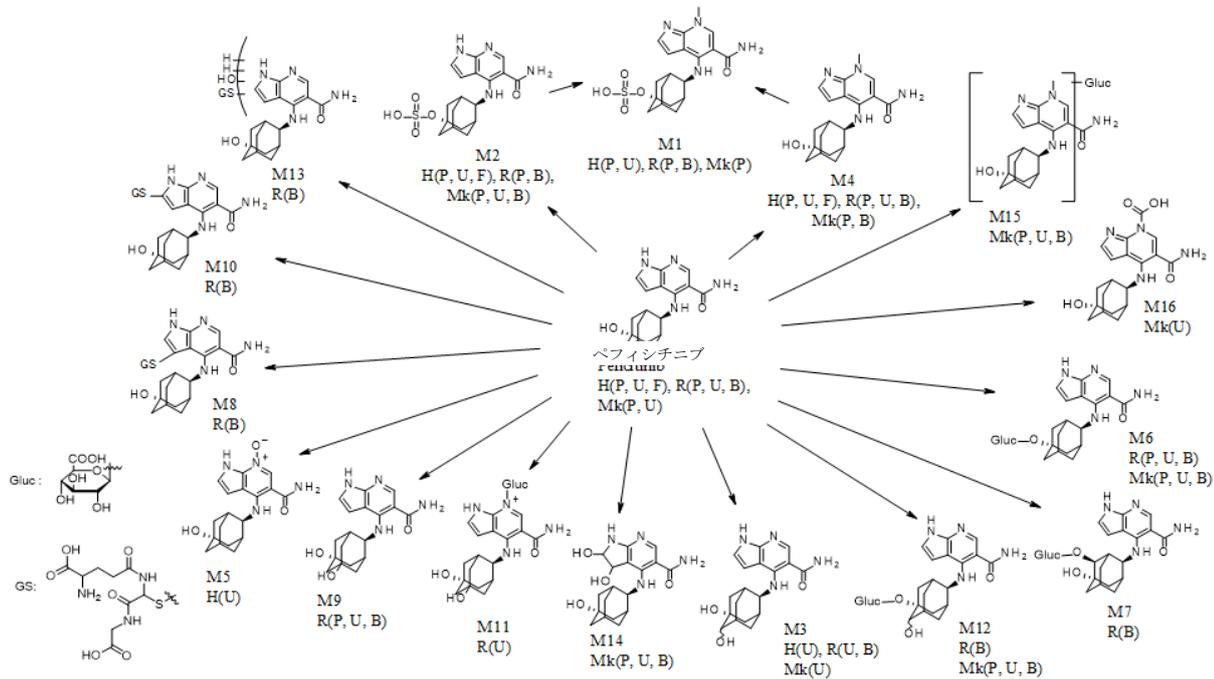


図 1 本薬のラット (R)、カニクイザル (Mk)、ヒト (H) における推定代謝経路 (CTD 2.6.5.11 引用)
括弧内の B は胆汁、P は血漿、U は尿、F は糞を表す。

⁹⁾ 本項に記載した代謝物は次のとおり。M1: ピロロ [2,3-b] ピリジン環 7 位のメチル化及びアダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体、M2: アダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体、M3: アダマンタン環 6 位の水酸化体、M4: ピロロ [2,3-b] ピリジン環 7 位のメチル化体、M5: ピロロ [2,3-b] ピリジン環 7 位のオキシド体、M6: アダマンタン環 5 位水酸基のグルクロン酸抱合体、M7: アダマンタン環 4 位の水酸化及びグルクロン酸抱合体、M8: ピロロ [2,3-b] ピリジン環 3 位のグルタチオン抱合体、M9: アダマンタン環 7 位の水酸化体、M10: ピロロ [2,3-b] ピリジン環 2 位のグルタチオン抱合体、M11: アダマンタン環 7 位の水酸化及びピロロ [2,3-b] ピリジン環 7 位のグルクロン酸抱合体、M12: アダマンタン環 6 位の水酸化及び 5 位水酸基のグルクロン酸抱合体、M13: ジヒドロヒドロキシペフィシチニブのグルタチオン抱合体、M14: ピロロ [2,3-b] ピリジン環 2,3 位のジヒドロジオール体、M15: ピロロ [2,3-b] ピリジン環 7 位のメチル化及びグルクロン酸抱合体、M16: ピロロ [2,3-b] ピリジン環 7 位のカルボキシル化体

4.4 排泄

4.4.1 尿糞中排泄及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2-3、4.2.2.3-1)

胆管カニューレ挿入ラット (雄 4 例) 及び未施行ラット (雄 4 例) に本薬 ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、未施行ラットの尿及び糞中放射能累積排泄率は、投与後 24 時間までにそれぞれ 8.2 及び 76.9%、投与後 168 時間までにそれぞれ 9.9 及び 87.3% であった。胆管カニューレ挿入ラットでは、投与後 72 時間までの尿及び胆汁中放射能累積排泄率は、それぞれ 25.2 及び 46.7% であった。また、当該ラットより得られた胆汁 (投与後 6 時間までに回収された試料) 0.5 mL を、別の胆管カニューレ挿入ラットの十二指腸に投与したとき、投与後 72 時間までの尿及び胆汁中累積放射能排泄率はそれぞれ 9.6 及び 19.1% であったことから、ラットでは本薬 ^{14}C 標識体由来成分は腸肝循環を受けるものとされた。

胆管カニューレ挿入カニクイザル (雄 3 例) 及び未施行カニクイザル (雄 3 例) に本薬 ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、未施行カニクイザルの尿及び糞中放射能累積排泄率は、投与後 24 時間までにそれぞれ 19.6 及び 52.5% であり、投与後 168 時間までにそれぞれ 20.7 及び 76.1% であった。胆管カニューレ挿入カニクイザルでは、投与後 72 時間までの尿及び胆汁中放射能累積排泄率は、それぞれ 22.3 及び 26.4% であった。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.3-4)

授乳中 (分娩後 14 日目) のラット (雌 3 例) に本薬 ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、母体血漿中濃度及び乳汁中放射能濃度は投与 1 時間後に最高濃度 (それぞれ $0.154 \pm 0.098 \mu\text{g eq./mL}$ 及び $0.841 \pm 0.376 \mu\text{g eq./mL}$) に達し、投与 24 時間後に定量限界未満となった。また、哺乳児¹⁰⁾ の肝臓、腎臓、肺及び胃内乳塊で放射能が検出された。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 5.3.2.2-5、5.3.2.2-6、5.3.2.2-7、5.3.2.2-8、5.3.2.2-9、5.3.2.2-10、5.3.2.2-11)

ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A)¹¹⁾ に対する本薬の阻害作用は、CYP3A (テストステロン及びミダゾラム) に対する本薬の IC_{50} はそれぞれ 29.4 及び $46.5 \mu\text{mol/L}$ であったが、その他の分子種に対する本薬の IC_{50} は、 $100 \mu\text{mol/L}$ 超であった。M2 は、いずれの分子種に対しても阻害作用を示さなかった (IC_{50} : $100 \mu\text{mol/L}$ 超)。

また、これらの分子種に対する本薬及び M2 の時間依存的阻害作用については、本薬は CYP2C8 及び CYP3A (テストステロン及びミダゾラム) に対して時間依存的な阻害作用 (30 分のプレインキュベーション後の IC_{50} は、2C8 : $22.2 \mu\text{mol/L}$ 、3A4 : 7.91 及び $9.96 \mu\text{mol/L}$) を、M2 は CYP2C8 に対してわずかに時間依存的な阻害作用 (30 分のプレインキュベーション後の IC_{50} : $80 \mu\text{mol/L}$) を示したが、その他の分子種については、時間依存的阻害作用を示さなかった。

また、別試験において、CYP2C8 及び CYP3A に対する本薬の時間依存的な阻害作用が検討され、CYP2C8 基質である amodiaquine の代謝活性に対する K_I (最大不活性化の 50% 濃度) は $5.95 \mu\text{mol/L}$ であり、 K_{inact} (最大不活性化定数) は 0.0558 min^{-1} であった。CYP3A (タクロリムス、テストステロン及びミダゾラム)

¹⁰⁾ 血漿、血液、胃内乳塊、脳、肺、心臓、肝臓、腎臓について検討された。

¹¹⁾ 各分子種の基質として用いられた化合物は次のとおり。CYP1A2 : フェナセチン、CYP2B6 : プロピオン、CYP2C8 : amodiaquine、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : (S)-Mephenytoin、CYP2D6 : Bufuralol、CYP2E1 : chlorzoxazone、CYP3A : テストステロン及びミダゾラム

の代謝活性に対する K_i はそれぞれ 142、82.4 及び 153 $\mu\text{mol/L}$ であり、 K_{inact} はそれぞれ 0.215、0.178 及び 0.226 min^{-1} であった。

ヒト初代培養肝細胞を用いた CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A) 活性¹²⁾ 及び mRNA 発現量に対する本薬 (0.1、1、10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$) の誘導作用は、乳酸脱水素酵素の明確な細胞外流出を認めない最高濃度である本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ では、CYP1A2 の酵素活性及び mRNA 発現量は溶媒対照 (0.1% DMSO) に対してそれぞれ 1.52~2.19 倍及び 2.89~21.1 倍であった。その他の分子種の酵素活性及び mRNA 発現量は、いずれも溶媒対照 (0.1% DMSO) の 2 倍未満であった。

ヒト凍結肝細胞を用いた CYP1A2 の mRNA 発現量に対する本薬 (0.01~22.3 $\mu\text{mol/L}$) の誘導作用は、日本人健康被験者に本剤 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの曝露量 (C_{\max} : 613.2 ng/mL 「1.88 $\mu\text{mol/L}$ 」、〔CL-PK20 試験 (6.2.1.2 参照) 〕) と同程度である本薬 1.7 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で、溶媒対照 (0.1% DMSO) の 2 倍以上となった。しかしながら、検討した濃度範囲において、陽性対照である β -ナフトフラボン及びオメプラゾール (いずれも添加濃度 50 $\mu\text{mol/L}$) の 13% 以下であったことから、本剤は臨床上問題となるような酵素誘導作用は示さないとされた。

以上の結果から、本薬は、CYP2C8 及び CYP3A を阻害する可能性が示唆された。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 5.3.2.3-1、5.3.2.3-2、5.3.2.3-5、5.3.2.3-8、5.3.2.3-9、5.3.2.3-11、5.3.2.3-13、5.3.2.3-15)

ヒト P-gp を発現させた MDCK II 細胞又は LLC-PK1 細胞、ヒト BCRP、MRP2 又は MRP4 を発現させた Sf9 細胞から調製した膜小胞、ヒト各種トランスポーター (MATE1、MATE2-K、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 又は OCT2) を発現させた HEK293 細胞及びヒト OAT1 又は OAT3 を発現させた S₂ 細胞を用いた検討の結果、本薬は P-gp の基質であり、M2 は BCRP、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MRP4 の基質である可能性が示唆された。

4.5.3 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 5.3.2.3-2、5.3.2.3-3、5.3.2.3-4、5.3.2.3-6、5.3.2.3-7、5.3.2.3-10、5.3.2.3-12、5.3.2.3-14、5.3.2.3-16)

ヒト P-gp を発現させた MDCK II 細胞あるいは LLC-PK1 細胞、ヒト BCRP、MRP2 又は MRP4 を発現させた Sf9 細胞から調製した膜小胞、各種トランスポーターを発現した HEK293 細胞、ヒト OAT1 又は OAT3 を発現させた S₂ 細胞を用いた検討の結果は表 9 のとおりであり、本薬の各トランスポーターに対する阻害作用 (IC_{50}) 及び日本人健康成人に本剤 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの本薬未変化体及び M2 の曝露量 (本薬 : C_{\max} 613.2 ng/mL、M2 : C_{\max} 1,112 ng/mL [CL-PK20 試験 (6.2.1.2 参照) 〕) 等を踏まえると、臨床において本薬は BCRP、OATP1B1、OCT1 を阻害する可能性があると考えられた。

¹²⁾ 各分子種の基質として用いられた化合物は次のとおり。CYP1A2 : フェナセチン、CYP2B6 : プロピオン、CYP2C8 : amodiaquine、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : (S)-Mephenytoin、CYP3A : テストステロン

表9 本薬及びM2のトランスポーター阻害作用

トランスポーター	検討対象	検討濃度	IC ₅₀ (μmol/L) (最大阻害率)	トランスポーター	検討対象	検討濃度	IC ₅₀ (μmol/L) (最大阻害率)
P-gp	本薬	1~100	> 100	OATP1B1	本薬	1~100	19.2
	M2	1~100	> 100		M2	1~100	11.5
BCRP	本薬	3~100	13.5	OATP1B3	本薬	1~100	> 100 (18%)
	M2	3~100	32.1		M2	1~100	84.4
MRP2	本薬	3~100	No inhibition	OAT1	本薬	1~100	> 100 (29.7%)
	M2	3~100	No inhibition		M2	1~100	75.6
MRP4	本薬	3~100	> 100 (50%未満)	OAT3	本薬	1~100	5.01
	M2	3~100	30.4		M2	1~100	4.55
MATE 1	本薬	1~100	10	OCT1	本薬	0.1~10	0.247
	M2	1~100	> 100 (23.9%)		M2	1~100	> 100 (29.6%)
MATE2-K	本薬	1~100	20.8	OCT2	本薬	1~100	71.4
	M2	1~100	> 100 (16%)		M2	1~100	No inhibition

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、及びその他の毒性試験（代謝物 M4 の反復投与毒性試験、イムノフェノタイピング試験、タクロリムス、MMF 又は MTX との 13 週間反復併用投与毒性試験、及び光毒性試験）が実施された。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験の溶媒として、0.5 w/v% メチルセルロース水溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた試験が実施され（表 10）、死亡及び急性症状は認められなかった。

表 10 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	経口	500、1,000、 2,000	≥1,000：腺胃の暗赤色点、腺胃粘膜上皮細胞の好塩基性化・石灰化・巣状性出血 2,000：一過性体重減少	2,000 超	4.2.3.1-1
雌雄 カニクイザル	経口	500、2,000	≥500：嘔吐、血中 AST 高値、血中カリウム低値 2,000：血中総ビリルビン高値、血中ナトリウム低値	2,000 超	4.2.3.1-2

5.2 反復投与毒性試験

ラット（4 週間、13 週間及び 26 週間）及びカニクイザル（4 週間、13 週間及び 52 週間）を用いた経口投与毒性試験が実施された（表 11）。

カニクイザル 13 週間経口投与毒性試験において死亡が認められた。死亡例の主な全身毒性所見として、消化管傷害に関連した変化並びに血中 CPK 及び LDH 活性の上昇が認められ、サブタイプ解析から骨格筋由来であることが示唆されたが、組織学的な異常は認められなかった。

本薬の薬理作用（3.1.1 参照）に関連する異常所見として、ラット及びカニクイザルにおいて、血中リンパ球及び白血球の減少、リンパ系組織（胸腺・脾臓・リンパ節）の萎縮性変化等が認められた。これらの免疫系に対する抑制による易感染性に関連した変化として、ラットで皮膚組織の潰瘍形成、顆粒球系造血亢進、及びリンパ節の形質細胞増加等、カニクイザルで肺、肝臓及び腎臓の単核細胞浸潤、肺、皮膚及び骨髄膿瘍等が認められた。また、ラット及びカニクイザルで骨髄造血能及び脾臓髓外造血機能の低

下、カニクイザルで赤血球系パラメータの低値が認められ、本薬の JAK2 阻害によるエリスロポエチンシグナル伝達抑制 (Blood 2001; 98: 2948-57) との関連性が考えられた。その他の全身毒性所見として、ラット及びカニクイザルで消化管傷害に関連する変化、ラットで卵巣の黄体及び大腿骨骨端部に壊死性的変化並びに腎乳頭部上皮に過形成が認められた。

ラット 26 週間及びカニクイザル 52 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量はそれぞれ 3 mg/kg 及び 2 mg/kg と判断され、このときの AUC₀₋₂₄ (849.5 ng・h/mL 及び 316.4 ng・h/mL) は、臨床曝露量 (AUC₀₋₂₄: 2,643 ng・h/mL)¹³⁾ のそれぞれ 0.3 倍及び 0.1 倍であった。

表 11 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	4 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、3、10、30、100	10: 白血球数低値 (雄) ≥30: リンパ球数低値、胸腺・脾臓の重量低値、胸腺の萎縮、骨髓細胞数低値 (雌雄)、好塩基球数低値、腸間膜リンパ節の萎縮、脾臓の髓外造血能低下、腺胃粘膜表層上皮細胞の巣状性好塩基性化 (雄)、好酸球数低値、腺胃のびらん (雌) 100: 大型非染色球数低値、胸腺・脾臓の小型化、脾臓リンパ濾胞の萎縮 (雌雄)、好酸球数低値、下顎リンパ節萎縮、腺胃のびらん、大腿骨骨幹端破骨細胞の集簇を伴う巣状性骨梁壊死 (雄)、白血球数・好塩基球数低値、腸間膜リンパ節の萎縮、卵巣の黄体細胞壊死 (雌) 回復性: あり	10	4.2.3.2-2
雌雄ラット (SD)	経口	13 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、1、3、10、100	≥10: 腸間膜リンパ節の萎縮 (雌雄)、盲腸粘膜上皮の単細胞壊死 (雄)、脾臓重量低値、パイエル板の萎縮 (雌) 100: 白血球数・リンパ球数低値、胸腺重量低値、脾臓のヘモジデリン沈着・白脾臓の萎縮、胸腺の萎縮 (雌雄)、脾臓重量低値、下顎リンパ節の萎縮、パイエル板の萎縮、脾臓の髓外造血能低下、直腸の粘膜上皮の単細胞壊死・巣状性再生 (雄)、皮膚潰瘍、脾臓うっ血、下顎リンパ節の大型化・化膿性肉芽腫、盲腸粘膜上皮の単細胞壊死、卵巣の黄体細胞壊死、皮下の腫瘤・化膿性肉芽腫、多発性化膿性肺炎、骨髓の細胞数 (主として顆粒球細胞数) 高値 (雌) 回復性: あり (下顎リンパ節の萎縮・化膿性肉芽腫を除く)	3	4.2.3.2-3
雌雄ラット (SD)	経口	26 週 (1 回/日)	0、1、3、10、100	死亡: 100 (1/10 例: 雄) ^{a)} ≥1: リンパ球数低値 (雌) ≥3: リンパ球数低値・脾臓白脾臓の萎縮 (雄) ≥10: 腸間膜リンパ節の萎縮、脾臓のうっ血 (雄)、脾臓重量低値・白脾臓の萎縮 (雌) 100: 皮膚潰瘍・痂皮、白血球数低値、脾臓小型化、下顎リンパ節の萎縮、脾臓のヘモジデリン沈着亢進、腎乳頭部集合管上皮細胞の肥大・過形成、骨髓の細胞数低値 (雌雄)、赤色尿、脾臓重量低値、胸腺小型化・萎縮 (雄)、脾臓のうっ血、血中総タンパク質・アルブミン・A/G 比低値、皮下腫瘤・肉芽腫形成、腸間膜リンパ節萎縮 (雌)	3	4.2.3.2-4
雌雄カニクイザル	経口	4 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、8、15、30、60	≥30: 摂餌量・体重低値、軟便、下痢 (水様便)、胸腺萎縮、骨髓顆粒球系細胞数の軽微増加 (雄) 60: 赤血球数・ヘマトクリット値・ヘモグロビン濃度低値、好中球数・白血球数高値、血中クレアチニン・クロライド高値 (雌雄)、嘔吐、血中 LDH・CPK 高値、血中アルブミン低値、尿 pH・クロライド排泄量低値、尿中円柱 (雄)、流涎、軟便、下痢 (水様便)、	15 (雄) 30 (雌)	4.2.3.2-6

¹³⁾ 日本人健康成人に本剤 150 mg を 1 日 1 回反復投与したときの曝露量 (CL-PK20 試験、[6.2.1.2 参照])

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				摂餌量・体重低値、胸腺の萎縮、骨髄顆粒球系細胞数の軽微増加 (雌) 回復性：あり		
雌雄 カニクイ ザル	経口	13週 (1回/日) + 休薬4週	0、4、8、 15、60/30 ^{b)}	死亡：60 (雌 2/6 例、雄 1/6 例)、60/30 (雌 1/6 例) ^{a)} 、 死亡例 自発運動減少、刺激に対する反応低下、異常体位 (座位、うずくまり、側臥位、腹臥位)、体温低下、口腔粘膜の蒼白、削瘦、赤色便、便潜血陽性、血中リンパ球数低値、プロトロンビン時間・活性化部分トロンボプラスチン時間延長、ヘマトクリット・平均赤血球ヘモグロビン濃度高値、平均赤血球容積低値、血中ALP・尿素窒素・無機リン・グルコース・総ビリルビン・CPK (CPK MM type) ・LDH (LDH type 5) 高値、血中グロブリン・総タンパク質・カリウム・カルシウム低値、副腎重量高値、脾臓の濾胞萎縮、胸腺の萎縮、下顎リンパ節濾胞の萎縮・単細胞壊死、胸骨骨髓の細胞数低値、胃・十二指腸・回腸・結腸の粘膜固有層の炎症細胞浸潤・びらん・粘膜出血・上皮の再生、副腎脂肪滴減少・束状帯肥厚 生存例 ≥8：血中無機リン低値、盲腸・結腸・直腸の粘膜固有層の炎症細胞浸潤、直腸のびらん・粘膜出血・上皮の再生 (雌) ≥15：ヘマトクリット低値 (雄)、好中球数高値、網状赤血球比率低値 (雌) 60/30：軟便、下痢、体重低値、尿中ナトリウム・クロライド排泄低値、赤血球数・ヘモグロビン濃度低値、単球数高値 (雌雄)、嘔吐、流涎、好中球数高値血中トロポニン T・トロポニン I 高値 (雄)、摂餌量低値、ヘマトクリット低値、血小板数高値、血中総タンパク質・グロブリン・クレアチニン・トリグリセリド高値、血中アルブミン・A/G 比・ナトリウム・クロライド低値 (雌) 回復性：あり	8 (雄) 4 (雌)	4.2.3.2-7
雌雄 カニクイ ザル	経口	52週 (1回/日)	0、2、4、 8、15	≥2：脾臓胚中心の萎縮 (雄) ≥4：好中球数高値、血中アルブミン・A/G 比低値、血中グロブリン高値、脾臓胚中心の萎縮 (雌) 15：軟便、下痢、盲腸上皮の萎縮 (雌雄)、盲腸・直腸における粘膜固有層の炎症細胞浸潤、結腸炎 (雄)、結腸の上皮の萎縮 (雌)	8 (雄) 2 (雌)	4.2.3.2-8

a) 死因は不明

b) 一般状態悪化による死亡が認められたため雌では投与 29 日、雄では投与 32 日から減量

c) 30 mg/kg へ減量後に死亡

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞を用いた染色体異常試験、ラット肝臓を用いた不定期 DNA 合成試験及びマウスを用いた末梢血小核試験が実施された (表 12)。

細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝臓を用いた不定期 DNA 合成試験及びマウスを用いた末梢血小核試験の試験結果は陰性であったが、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系の存在下及び非存在下で染色体異常が認められた。マウスを用いた経口経路における末梢血小核試験において、臨床曝露量 (C_{max}: 613.2 ng/mL、[CL-PK20 試験 (6.2.1.2 参照)]) の約 60 倍に相当する最高投与量で小核誘発性が認められなかったことから、染色体異常誘発の懸念は低いと判断された。

表 12 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-/+	0、156、313、625、1,250、 2,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
		大腸菌：WP2uvrA				
	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞	S9- (6時間)	0、120、140、160、180、 200 ^{a)} µg/mL	陽性 ≥120：構造異常	4.2.3.3.1-2
				0、10、30、60、90、 120 µg/mL	陽性 120：構造異常 ≥10：数的異常	
				0、0.156、0.313、0.625、 1.25、2.5、5、10 µg/mL	陽性 ≥2.5：数的異常	
			S9+ (6時間)	0、80、100、120、140、 160 µg/mL	陽性 ≥140：構造異常 ≥80：数的異常	
0、10、20、40、60、 80 µg/mL	陽性 80：数的異常					
in vivo	不定期 DNA 合成試験	雄ラット(SD) 肝細胞	/	0、250、500、1,000 mg/kg/日 (経口、単回)	陰性	4.2.3.3.2-1
	げっ歯類を用いる小核試験	雌雄マウス(ICR)末梢血	/	0、250、500、1,000 mg/kg/日 (経口、単回)	陰性	4.2.3.3.2-3

a) 細胞毒性のため、細胞分裂中期像が観察されなかった。

5.4 がん原性試験

マウスを用いた経口経路によるがん原性試験が実施された(表 13)。100 mg/kg 群の雄で明細胞性変異肝細胞巢の発生頻度及び程度の上昇が認められたが、肝細胞腺腫/肝細胞がんの発生頻度への影響は認められなかったことから、発がん性の懸念は低いと判断された。10 mg/kg 群の雌でハーダー腺がんの有意な発生頻度の上昇が認められたが、40 及び 100 mg/kg 群ではハーダー腺がんの発生頻度は対照群と同程度であったことから、毒性学的意義は低いと判断された。以上より、非発がん量は 100 mg/kg と判断された。非発がん量における血漿中曝露量 (AUC₀₋₂₄) は 9,921 ng・h/mL であり、臨床曝露量 (AUC₀₋₂₄ : 2,643 ng・h/mL)¹³⁾ の 3.8 倍であった。また、本薬群の主な非腫瘍性的変化として、前胃にびらん/潰瘍、及び扁平上皮過形成が認められた。

表 13 マウスを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					0	0	10	40	100		
					匹	55	55	55	55		
雌雄マウス (B6C3F1)	経口	24 カ月 (1 回/日)	良性胸腺腫	雄	1	0	0	0	0	100	4.2.3.4.1-3
				雌	0	0	1	1	2		
			肝細胞腺腫	雄	26	28	21	20	29		
				雌	16	7	16	20	13		
			肝細胞がん	雄	16	8	10	8	11		
				雌	4	2	5	2	5		
			肝細胞腺腫/肝細胞がん	雄	35	33	25	27	35		
				雌	20	9	18	21	17		
			ハーダー腺がん	雄	0	2	3	3	1		
				雌	1	1	5	2	1		
			悪性リンパ腫	雄	17	9	10	7	4		
				雌	18	19	18	19	16		
			非腫瘍性病変	≥40 : 肝細胞の空胞化 (雌) 100 : 前胃の隆起巣、扁平上皮過形成 (雌雄)、前胃のびらん/潰瘍、明細胞性変異肝細胞巣 (雄)							

ラットを用いた経口経路によるがん原性試験が実施された (表 14)。20 mg/kg 以上の群の雌で、良性/悪性胸腺腫の発生率の増加が認められた。本薬の一部の投与群において、肝臓で卵円形細胞過形成、好酸性変異細胞巣及び肝細胞腺腫、腎臓で尿路上皮の過形成及び尿路上皮乳頭腫/がん、脳に悪性星状細胞腫/悪性希突起膠細胞腫、皮膚に扁平上皮乳頭腫/角化棘細胞腫の発生頻度の有意な上昇が認められたが、用量相関性が低いこと等から本薬投与との関連性は低く、偶発的な変化と判断された。非発がん量は、5 (雌) 及び 50 (雄) mg/kg と判断された。非発がん量における血漿中曝露量 (AUC₀₋₂₄) は、1,269 ng・h/mL (雌) であり、臨床曝露量 (AUC₀₋₂₄ : 2,643 ng・h/mL)¹³⁾ の 0.5 倍であった。また、本薬群の主な非腫瘍性的変化として、角膜炎、腺胃及び十二指腸のびらん/潰瘍、胃の扁平上皮過形成が認められた。

表 14 ラットを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					0	0	5	20	50		
					匹	55	55	55	55		
雌雄ラット (Wistar 系)	経口	24 カ月 (1 回/日)	良性胸腺腫	雄	6	5	7	7	6	50 (雄) 5 (雌)	4.2.3.4.1-6
				雌	5	8	13	18	26		
			悪性胸腺腫	雄	0	1	0	0	0		
				雌	0	0	1	1	2		
			良性胸腺腫/悪性胸腺腫	雄	6	6	7	7	6		
				雌	5	8	14	19	28		
			肝細胞腺腫	雄	8	1	3	5	3		
				雌	1	0	5	0	2		
			尿路上皮乳頭種	雄	0	0	0	0	0		
				雌	0	0	3	0	1		
			尿路上皮がん	雄	0	0	0	0	0		
				雌	0	0	0	3	0		
			尿路上皮乳頭種/がん	雄	0	0	0	0	0		
				雌	0	0	3	3	1		
			脳：悪性星状膠細胞腫/悪性希突起膠細胞腫	雄	0	0	3	0	1		
				雌	0	0	0	0	0		
			皮膚：扁平上皮乳頭腫/角化棘細胞腫	雄	1	2	5	2	0		
				雌	0	0	0	0	0		
皮膚：扁平上皮がん ^{a)}	雄	0	0	0	0	0					
	雌	0	4	3	3	5					
非腫瘍性病変				≥20：角膜炎（雄）、感染に関連する変化 ^{b)} （雌雄） 50：脾臓・下顎リンパ節の形質細胞増加（雌雄）、肝臓の肝細胞変性（微小空胞、封入体）、卵円形細胞過形成、好酸性変異細胞巣、腺胃・十二指腸のびらん/潰瘍、胃の扁平上皮過形成、腎盂炎、腎臓尿路上皮の過形成（雄）、角膜炎、ハーダー腺の腺房細胞多核化、腸間膜リンパ節傍皮質リンパ球過形成（雌）							

a) 皮膚（皮下組織含む）、陰核線、口腔及び鼻

b) 全身の器官・組織における化膿性肉芽腫炎、化膿性炎、骨髄・脾臓の顆粒球系造血亢進等

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表15）。

主な胚・胎児への影響について、本薬の胎児への曝露（4.2.3参照）により、ラットで着床後胚死亡率の上昇、生存胚数の低下、並びに骨格及び内臓に催奇形性が臨床曝露量（AUC₀₋₂₄：2,643 ng・h/mL）¹³⁾ の4.1倍、ウサギで胚・胎児致死が臨床曝露量（AUC₀₋₂₄：2,643 ng・h/mL）¹³⁾ の5.4倍で認められた。ラットの胎児で認められた骨格奇形は出生児にも認められた。胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット：10 mg/kg、ウサギ：3 mg/kg）投与時のAUC₀₋₂₄（ラット：3,236.6 ng・h/mL、ウサギ：2,478.7 ng・h/mL）は、臨床曝露量（AUC₀₋₂₄：2,643 ng・h/mL）¹³⁾ のそれぞれ1.2倍及び0.9倍であった。ラット出生児への影響として、本薬の乳汁中移行（4.4.2参照）による出生児の生存率及び体重の低下が認められた。

表 15 生殖発生毒性成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	経口	雄：交配前2週～交配期間2週(1回/日) 雌：交配前2週～妊娠7日(1回/日)	0、10、30、100	親動物：異常なし 初期胚発生： 100：着床後胚死亡率高値、生存胚数低値、総死亡胚数・胎盤遺残・早期浸軟胎児数高値傾向	親動物（一般毒性、生殖能）：100 初期胚発生：30	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠7日～17日(1回/日)	0、30、100、300	母動物：異常なし 胚・胎児： ≥30：骨格奇形を有する胎児数高値 ^{a)} 、骨格変異（頸肋）発現率高値、胸骨分節骨化数低値 ≥100：胎児体重低値、骨格奇形（頸椎弓欠損、頸椎欠損、肋骨癒合）・骨格変異（上後頭骨の不完全骨化、腰椎数変異、波状肋骨、第13肋骨短小）発現率高値 300：骨格奇形（肋骨欠損）発現率高値、骨格変異を有する胎児数高値、骨格変異（頭頂骨・頭頂間骨の不完全骨化、胸椎半椎体）発現率高値、内臓奇形を有する胎児数高値、内臓奇形（鎖骨下動脈起始異常、心室中隔膜性部欠損）発現率高値、内臓変異（胸腺頸部残留、左臍動脈）発現率高値、外表異常（全身性浮腫、爪欠損、小爪、短指、欠指等）を有する胎児数高値、吸収胚数高値	母動物（一般毒性）：300 胚・胎児発生：30未満（内臓発生：30）	4.2.3.5.2-2
	雌ラット (SD) ^{b)}	経口	妊娠7日～17日(1回/日)	0、1、3、10	母動物：影響なし 胚・胎児 ^{c)} ： 10：影響なし	母動物（一般毒性）：10 胚・胎児発生：10	4.2.3.5.2-3
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠6日～18日(1回/日)	0、1、3、10	母動物： 死亡：10（1/19例 ^{d)} ） 10：摂餌量低値、流産（2/19例）、投与期間後の外陰部出血 胎児： 10：胚・胎児死亡数高値、着床後死亡率高値、平均生存胎児数低値、胸骨分節癒合・胸骨分節の糸状癒合の発現頻度高値	母動物（一般毒性）：3 胚・胎児発生：3	4.2.3.5.2-5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	経口	母動物：妊娠7日～分娩後20日(1回/日)	0、3、10、100	母動物： 死亡：100（1/20例 ^{e)} ） F1出生児： 100：体重低値、生後4日生存率低値、骨格奇形（頸椎・頸椎弓の欠損、肋骨・胸椎弓の癒合）	母動物（一般毒性）：10 F1出生児の生存性・体重：10 F1出生児の発達・行動・生殖機能：100	4.2.3.5.3-1

a) 30 mg/kg の骨格奇形：頸椎弓欠損、頸椎欠損及び肋骨癒合

b) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD4.2.3.5.2-2）において、最低用量より胚・胎児発生への影響が認められたことから、本薬の胚・胎児発生に対する無毒性量を決定目的で追加実施

c) ラット胚・胎児発生毒性試験（CTD4.2.3.5.2-2）において、内臓発生に関する無毒性量は確定。内臓検査未実施

d) 当該群の平均血中曝露濃度（AUC₀₋₂₄:14,318.6 ng・h/mL）と比較して、血中曝露濃度が高値（AUC₀₋₂₄:30,286.3 ng・h/mL）を示した

e) 死因は分娩遅延による難産であり、本薬投与との関連性は低いと判断

5.6. その他の毒性試験

5.6.1 代謝物 M2 の安全性評価

ヒト主要代謝物として M2 が存在し、日本人健康成人に本薬 150 mg を反復経口投与した時の M2 の AUC₀₋₂₄ は 5,175 ng・h/mL（6.2.1.2 参照）であった。一般毒性及び胚・胎児発生毒性について、本薬及び代謝物の SD ラットを用いたトキシコキネティクス試験（CTD 4.2.3.7.5-2）において、本薬 100 mg/kg を投与した時の M2 の AUC₀₋₂₄ は雌で 12,410 ng・h/mL であったことから（4.1.2 参照）、反復投与毒性試験

(CTD4.2.3.2-2、4.2.3.2-3 及び 4.2.3.2-4)、及びラット胚・胎児発生試験 (CTD4.2.3.5.2-2) において、毒性の特徴は評価されたと判断された。M2 はアルコール硫酸抱合体であり遺伝毒性の懸念を示唆する構造は有していない。がん原性評価について、がん原性試験 (CTD4.2.3.4.1-6) で用いた Wistar 系ラットを用いたトキシコキネティクス試験 (CTD 4.2.3.7.5-3) において、本薬 30 mg/kg を経口投与した時の M2 の AUC₀₋₂₄ は雌で 4,268 ng・h/mL であり、がん原性試験においても M2 の毒性の特徴は評価されたと判断された。

5.6.2 代謝物 M4 のラット 4 週間経口投与毒性試験

代謝物 M4¹⁴⁾について、ラットを用いた 4 週間経口投与毒性試験が実施された (表 16)。

表 16 代謝物 M4 の毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	4 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、100、300、1,000	1,000 : 盲腸の内容物増加を伴う拡張 (雌雄)、体重増加量・摂餌量低値、尿 pH 低下、肝臓重量低値 (雄)、血中 AST・ALT 高値 (雌) 回復性 : あり	300	4.2.3.7.5-6

5.6.3 カニクイザルにおけるイムノフェノタイピング試験

本薬のリンパ球への影響を検討する目的で、本薬を経口投与したサル末梢血リンパ球を用いたイムノフェノタイピング試験が実施された (表 17)。本薬の免疫系細胞に対する影響として、血中 T 細胞及び NK 細胞数の低下が認められた。

表 17 イムノフェノタイピング試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄カニクイザル	0、1、3、10 mg/kg/日を 6 週間反復経口投与時及び 3 週間休薬後の末梢血のリンパ球サブセットをフローサイトメトリーを用いて解析	≥3 : NK 細胞数比の低下 10 : NK 細胞数の減少 ≥3 : ヘルパー T 細胞中のナイーブ T 細胞数比の低下 10 : ナイーブ T 細胞数の減少 回復性 : あり	参考 4.2.3.7.7-1

5.6.4 ラット 13 週間タクロリムス併用経口投与毒性試験

本薬とタクロリムスの併用投与毒性試験が実施され (表 18)、併用による新たな毒性の発現及び個々の有効成分の毒性発現の増強は認められなかった。

¹⁴⁾ ヒト血漿中の未変化体及び代謝物の総和の 10%未満 (7.5%) であった。

表 18 ラット 13 週間タクロリムス併用経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	経口	13 週 (1 回/日)	溶媒/タクロリムス ^{a)} 0/0 ^{b, c)} 0/3.2	0/3.2: 摂餌量、リンパ球数低値、 γ -グロブリン比低値、血中尿素窒素高値、脾臓の脾島細胞の空胞化、胸腺皮質/髄質比の増加・リンパ球溶解、腎臓の皮髄境界部の石灰沈着・皮質尿細管の好塩基性変化、下顎・腸間膜リンパ節の濾胞萎縮、脳の髄膜における巣状性単核細胞浸潤(雌雄)、糞便量減少、体重増加量低値、白血球数低値、血中コレステロール高値、血中カリウム・クロライド低値、尿量高値、尿中グルコース増加、尿中総ナトリウム排泄量低値、眼球水晶体混濁及び皮質変性、前立腺重量低値、腎臓重量高値、脳炎、脊髄炎、脊髄髄膜・坐骨神経の巣状性単核細胞浸潤、前立腺の萎縮(雄)、体重低値、血中リンパ球比率低値、血中グルコース低値、卵巣重量高値、胃上皮細胞の好塩基性変化(雌)	4.2.3.7.7-3
			本薬/溶媒 ^{a)} 0/0 ^{b, c)} 30/0	30/0: リンパ球・好酸球数低値、脾臓重量低値、脾臓・腸間膜リンパ節の濾胞萎縮、胃上皮細胞の好塩基性変化(雌雄)、白血球数・リンパ球比率低値、胸腺の萎縮、腎臓皮質尿細管の好塩基性変化(雄)、摂餌量低値、皮下の腫瘤・肉芽腫性炎症(雌)	
			本薬/タクロリムス ^{a, d)} 3/3.2 ^{e)} 10/3.2 30/3.2	\geq 3/3.2: 脾臓の脾島細胞空胞化、腎臓の皮髄境界部の石灰沈着・皮質尿細管の好塩基性変化、胸腺の萎縮・皮質/髄質比の増加・リンパ球溶解、下顎・腸間膜リンパ節の濾胞萎縮、脳髄膜の巣状性単核細胞浸潤 ^{e)} 、脳炎 ^{e)} (雌雄)、糞便量の減少、尿中グルコース増加、前立腺の萎縮、眼球水晶体混濁、眼球水晶体皮質の変性、胃上皮細胞の好塩基性変化 ^{e)} (雄) \geq 10/3.2: 脾臓重量低値、腎臓表面粗造(雄) \geq 30/3.2: 脾臓の濾胞萎縮(雌雄)、血中リンパ球比率・好酸球数低値(雄)、腎臓表面粗造、脾臓重量低値、皮下の肉芽腫性炎症、胃上皮細胞の好塩基性変化(雌)	

- a) タクロリムスは注射用水に懸濁した
 b) 0.5 w/v % メチルセルロース水溶液/注射用水
 c) 本薬又は溶媒の投与の後、1 分間以内にタクロリムス又は注射用水が投与された
 d) タクロリムス単独投与群と比較した
 e) 10/3.2 mg 群では観察されていない

5.6.5 ラット 13 週間 MMF 併用経口投与毒性試験

本薬と MMF の併用投与毒性試験が実施され(表 19)、併用投与により、個々の有効成分の薬理作用である胸腺の萎縮、貧血に関連する変化の増強を示唆する毒性所見が認められたが、新たな毒性の発現は認められなかった。

表 19 ラット 13 週間 MMF 併用経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	経口	13 週 (1 回/日)	溶媒/MMF 0/0 ^{a)} 0/20	0/20: 赤血球数・ヘマトクリット値・ヘモグロビン濃度・平均赤血球ヘモグロビン量・平均赤血球ヘモグロビン濃度低値、脾臓の濾胞萎縮、胸腺萎縮(雌雄)、網状赤血球比率高値、脾臓の髄外造血亢進(雄)、血小板数高値、パイエル板の濾胞萎縮(雌)	4.2.3.7.7-5
			本薬/溶媒 0/0 ^{a)} 30/0	30/0: 胸腺萎縮、脾臓重量低値、脾臓・腸間膜リンパ節の濾胞萎縮(雌雄)、白血球数・リンパ球数・リンパ球比率・好酸球数低値、胸腺重量低値(雄)、腺胃上皮細胞の好塩基性変化(雌)	
			本薬/MMF ^{a), b)} 3/20 10/20 30/20	\geq 3/20: 胸腺萎縮(雌雄)、脾臓の髄外造血亢進(雄)、パイエル板の濾胞萎縮(雌) \geq 10/20: 脾臓重量低値(雌雄)、リンパ球数・リンパ球比率低値(雄)、 30/20: 白血球数低値、胸腺重量低値、脾臓・腸間膜リンパ節の濾胞萎縮(雌雄)、好酸球数低値、胸骨骨髓の細胞数低値(雄)、リンパ球数・赤血球数・ヘマトクリット値・ヘモグロビン濃度・平均赤血球容積・平均赤血球ヘモグロビン量低値(雌)	

- a) 本薬又は溶媒の投与の後、1 分間以内に MMF 又は溶媒が投与された
 b) MMF 単独投与群と比較した

5.6.6 ラット 13 週間 MTX 併用経口投与毒性試験

本薬と MTX の併用投与による毒性試験が実施され（表 20）、併用による新たな毒性の発現及び個々の有効成分の毒性発現の増強は認められなかった。

表 20 ラット 13 週間 MTX 併用経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	13 週 (1 回/日)	溶媒/MTX 0/0 ^{a)} 0/0.1	0/0.1 : 赤血球数・網状赤血球比率・ヘマトクリット値・ヘモグロビン濃度低値、血小板数高値、血中 AST・ALT 高値、前立腺重量低値、大腿骨・胸骨骨髓の細胞数低値 (雄)	4.2.3.7.7-8
			本薬/溶媒 0/0 ^{a)} 30/0	30/0 : 白血球数・リンパ球数低値、脾臓重量低値、脾臓・腸間膜リンパ節の濾胞萎縮、胸骨骨髓の細胞数減少 (雌雄)、リンパ球比率・好酸球数低値、胸腺重量低値、胸腺萎縮 (雄)	
			本薬/MTX ^{a, b)} 3/0.1 10/0.1 30/0.1	$\geq 3/0.1$: 胸骨骨髓の細胞数低値 (雌雄) ^{c)} $\geq 10/0.1$: 腸間膜リンパ節の濾胞萎縮 (雄)、脾臓重量低値、大腿骨骨髓の細胞数低値 ^{d)} (雌) $30/0.1$: リンパ球比率低値、脾臓の濾胞萎縮 (雌雄)、脾臓重量低値、胸腺萎縮 (雄)、白血球数・リンパ球数低値 (雌)	

a) 本薬又は溶媒の投与の後、1 分間以内に MTX 又は溶媒が投与された

b) MTX 単独投与群と比較した

c) 3/0.1 及び 10/0.1 群は雌、30/0.1 群は雄で認められた

d) 10/0.1 群でのみ認められた

5.6.7 光毒性試験

本薬は光吸収スペクトルにおいて波長 300 nm に吸収極大を持ち、当該波長におけるモル吸光係数が 12,100 L mol⁻¹cm⁻¹ であることから光毒性試験が実施され（表 21）、本薬は光毒性を示さないと判断された。

表 21 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3	0、3.35、5.36、8.58、13.7、22.0、35.2、56.3、90 µg/mL、UV-A 5 J/cm ² 照射	光毒性なし (平均光作用 : 0.011)	4.2.3.7.7-9

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 免疫抑制の影響について

申請者は、ラットがん原性試験結果（5.4 参照）のヒトへの外挿性と本薬のヒトでのがん原性のリスクについて、以下のように説明している。

遺伝毒性試験の結果（5.3 参照）から、本薬は生体内において遺伝毒性は示さないと考えられ、ラットがん原性試験で認められた良性胸腺腫の発生頻度の上昇は、非遺伝毒性の機序によるものと考えられる。

げっ歯類では免疫抑制状態が自然発生腫瘍の発生率を高めることが報告されており、マウスに Leflunomide 及び Sirolimus 等の免疫抑制剤を長期投与することにより、リンパ腫が認められるとの報告もある (Int J Toxicol 2010; 29: 435-66)。また、本薬のがん原性試験に用いられた Wistar 系ラットでは、胸腺腫及びリンパ系腫瘍が、他の系統と比較してより高い頻度で自然発生性に認められることが報告されている (Toxicol Pathol 2017; 45: 64-75)。本薬は JAK 阻害作用を有し、ラットやカニクイザルを用いた毒性試験で免疫抑制に起因すると考えられる所見が認められ（5.2 参照）、カニクイザルのイムノフェノタイプ試験で本薬の投与による血中リンパ球及び NK 細胞数の低下が認められている（5.6.3 参照）。現時点において、JAK-STAT シグナル伝達阻害がリンパ球由来の腫瘍細胞の増殖を促進する報告は認め

られていないことから、本薬のがん原性試験においてラットで認められたリンパ球優位な胸腺腫の増加は、直接作用ではなく、本薬の免疫抑制作用により自然発生由来の胸腺腫の発生頻度が増加したものと考える。

また本剤の臨床試験において、現時点において、本剤投与と悪性腫瘍の発現に明確な関連性は認められていないが（7.R.3.2 参照）、本薬の免疫抑制作用を踏まえると、ヒトで長期投与した場合の発がんリスクの上昇は否定できないと考える。したがって、臨床試験での悪性腫瘍の報告及びラットにおける胸腺腫の発現について添付文書で注意喚起した上で、本薬投与時の悪性腫瘍の発現について、製造販売後の調査等において引き続き情報収集する予定である。

機構は、以下の観点から本薬をヒトへ長期投与した場合の悪性腫瘍の発生リスクについて、7.R.3.2 項における臨床における患者へのリスク・ベネフィットの議論を踏まえた慎重な対応が必要と考える。

- ラットを用いたがん原性試験で安全域がないこと。
- 免疫抑制作用は、一般的に悪性腫瘍の発生リスクを高めるとされており、免疫抑制剤を投与された患者ではリンパ増殖性疾患に対する感受性が高くなることが報告されていること（Int J Toxicol 2010; 29: 435-66）。
- 本薬と同様に JAK 阻害作用を有するトファシチニブにおいて、ラットがん原性試験での胸腺腫の発生頻度上昇及び臨床試験での悪性腫瘍の発現が報告されていることを踏まえると（平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5mg 審査報告書）、本薬の JAK 阻害作用関連した免疫抑制についてもヒトでの悪性腫瘍発生リスクを高める可能性が考えられること。

また、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、本薬の免疫抑制作用による易感染性に関連した所見が認められたことについて、臨床試験における感染性疾患の発現頻度等も踏まえて、感染性疾患を有するヒトへ投与した場合の安全性について、臨床の項において十分な議論が必要と考える。

5.R.2 胚・胎児への影響について

申請者は、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験（5.5 参照）結果を踏まえた、本薬投与との関連性について、以下のように説明している。

ラットで認められた着床後胚死亡率の上昇について、子宮内膜の発育には LIF が関与し（Reproduction 2009;138:827-36）、その活性化には JAK-STAT シグナル伝達系を介することが報告されていることから（PLos One 2016; 11: e0153086）、着床前の本薬の曝露により、LIF のシグナル伝達が抑制され、子宮内膜の発達が不十分となることが原因と考えられた。ヒト子宮内膜でも LIF の発現が認められていることから（Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:3115-20）、本薬がヒトで同様な影響が生じる可能性は否定できないと考える。

ラットの胎児で認められた内臓及び骨格奇形は、本薬が胎盤を通過する可能性が示唆されており（4.2.3 参照）、本薬の胎児への直接作用に起因する可能性が高いと考える。

以上から、ラットにおいて、骨格及び内臓奇形等が認められること及びウサギにおいて胚・胎児致死作用等が認められることを、添付文書等を用いて情報提供した上で、妊娠可能な女性に投与する場合には妊娠を避けること、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては本薬を投与しないこと及び妊娠可能な女性に対して本薬投与中又は投与終了後少なくとも 1 月経周期は妊娠を避けることについて注意

喚起する。

機構は、本薬が催奇形性も含め胚・胎児に対して毒性を有すると考えられ、安全域が確保されていないこと踏まえると、妊娠可能な女性へ投与する場合への避妊実施に関する注意喚起の追加が必要と考える。なお、本薬の胚・胎児発生の影響について以下のように考える。

ラットにおける初期胚死及び着床後の胚死亡の増加について、現時点で本薬の胎盤への作用も含め、その発生機序は現時点で明らかではないが、胎盤遺残及び早期浸軟胎児数の増加傾向が認められたことから、着床後の胚発生についても本薬投与が影響する可能性が考えられる。ラットの内臓及び骨格に対する催奇形性及びウサギの胚・胎児死亡への影響に加えて、以下の観点からウサギの胎児胸骨に発生した異常所見についても本薬投与との関連性は否定できないと考える。

- ウサギにおける胸骨分節の癒合と糸状癒合を異なる所見として明確に区分することは困難であること。
- 胸骨分節の癒合及び糸状癒合を有する個体割合を合計した場合、試験実施施設の背景値を上回ること。
- トファシチニブのウサギを用いた胚・胎児試験でも胸骨分節癒合が認められていること（平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5mg 審査報告書）
- JAK-STAT シグナル伝達は骨形成に関与し、当該伝達系の欠損・阻害は骨形成へ影響する可能性が報告されていること（5.R.3 骨形成への影響参照）。

5.R.3 骨形成への影響について

機構は、ラット反復投与毒性試験で大腿骨骨幹端部に壊死性変化（5.2 参照）、及び胎児及び出生児の骨格に奇形及び変異が認められたこと（5.5 参照）について、以下のように考える。

JAK-STAT シグナル伝達系を変異させた Jak-1 欠損マウス及び Stat 変異マウスでは、骨成長に異常が認められること（JAK-STAT 2013; 2: e23930）及びその他の JAK 阻害剤でも胎児に骨格異常が認められること（平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5mg 審査報告書、平成 29 年 5 月 19 日付けオルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg 審査報告書）から、JAK-STAT シグナル伝達の阻害は骨の発生及び成長に影響する可能性が考えられる。骨成長が成熟した成人への影響は低いと考えるものの、骨成長が著しい患者に本薬も含め JAK-STAT シグナル伝達阻害活性を有する薬剤を投与する場合には、安全性の面から配慮が必要と考える。

5.R.4 消化管への影響について

申請者は、本薬のラット及びカニクイザルへの反復投与時に認められた消化管への傷害性の発生原因及びヒトに対する安全性について、以下のように説明している。

カニクイザルでは本薬投与による消化管毒性は、上部から下部の広範囲に認められており、消化管への傷害性は本薬の刺激等による局所への影響ではなく、本薬の全身曝露によるものと考えられる。また、他の JAK 阻害剤の臨床試験で消化管穿孔が報告されていることから（Nat Rev Rheumatol 2017; 13: 234-43）、消化管に対する毒性は本薬の JAK 阻害作用に関連して生じた可能性があると考えられる。本剤の臨床試験でも、本薬投与群における胃腸障害の発現率は、対照群及び ETN 群と比較しやや高い傾向が認められた（7.R.3 参照）。

以上から、消化管穿孔及び胃腸障害については、添付文書において注意喚起した上で、本薬投与時の消

表 22 製剤 4 又は製剤 5 を空腹時単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)
製剤 4 (150 mg)	39	466.6 ± 139.7	1,843 ± 450.6	1,832 ± 440.9 ^{b)}	1.50 [1.0, 6.0]	10.58 ± 9.787 ^{b)}
製剤 5 (150 mg)	39	524.5 ± 183.8	1,924 ± 410.3	1,932 ± 417.5 ^{c)}	1.50 [1.0, 3.0]	9.35 ± 7.427 ^{c)}

平均値±標準偏差、a) 中央値 [範囲]、b) 38 例、c) 37 例

6.1.2 食事の影響試験 (CTD 5.3.1.1-1 : CL-PK12 試験 [2015 年 11 月～2016 年 2 月])

日本人健康成人男性 (18 例) を対象とした 2 処置 2 期クロスオーバー試験において、空腹時又は高脂肪食 (900 kcal 以上かつ総エネルギーに対する脂質の占める割合 35%以上) 摂取後に本剤 150 mg (製剤 5) を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 23 のとおりであり、本剤は食事の影響を受けると判断され、臨床試験では食後投与と設定された。

表 23 本剤 150mg を空腹時投与又は食後に投与したときの薬物動態パラメータ

食事条件	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	空腹時投与に対する食後投与の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]	
					C _{max}	AUC _{last}
空腹時	18	447.6 ± 138.7	1,645 ± 506.5	1.5 [1.0, 3.0]	1.56 [1.39, 1.76]	1.37 [1.23, 1.53]
食後	17	698.5 ± 213.2	2,217 ± 441.9	2.0 [1.0, 3.0]		

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、健康成人、肝機能又は腎機能障害を有する被験者を対象とした試験及び薬物動態学的相互作用試験の成績、PPK 解析結果等が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は非臨床薬物動態の項に記載した (4.2～4.5 参照)。なお、特に記載のない限り、ペフィシチニブ臭化水素酸塩の投与量は全てペフィシチニブ換算値として示し、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-3 : CL-HV03 試験 [2009 年 11 月～2010 年 3 月])

日本人及び外国人の健康成人 (48 例) を対象に、プラセボ又は本剤 20、60 及び 200 mg を空腹時単回投与したときの薬物動態及び STAT5 のリン酸化阻害活性の結果は表 24 のとおりであった。外国人に対する日本人の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比はそれぞれ 1.57～1.77 及び 1.35～1.66 であり、用量依存的に増加した STAT5 のリン酸化阻害活性は、投与 2 時間後に最大値を示し、外国人と比較して日本人で阻害最大活性が高かった。

日本人健康成人 (24 例) を対象に、プラセボ又は本剤 10、30 及び 100 mg を 1 日 2 回 7 日間食後反復経口投与したときの薬物動態及び STAT5 のリン酸化阻害活性の結果は表 25 のとおりであった。投与 1 日目に対する投与 7 日目の C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ の蓄積係数 (7 日目/1 日目) はそれぞれ 1.13～1.28 及び 1.25～1.37 であった。

表 24 日本人及び外国人健康成人の本剤単回経口投与時の薬物動態パラメータ及び STAT5 リン酸化阻害活性

投与量 (mg)	対象	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	STAT5 リン酸化阻害最大活性 (%)
20	日本人	6	76.9 ± 24.2	259.5 ± 42.9	1.0 [1.0, 3.0]	3.7 ± 0.7	78.9 ± 13.5	68.4 ± 7.59
	外国人	6	48.9 ± 16.9	196.3 ± 54.6	1.0 [1.0, 1.5]	7.3 ± 10.0	108.5 ± 30.0	56.6 ± 7.78
60	日本人	6	241.1 ± 74.7	782.8 ± 158.6	1.3 [1.0, 1.5]	4.0 ± 1.0	79.8 ± 19.2	89.6 ± 3.88
	外国人	6	130.9 ± 19.4	528.6 ± 118	1.0 [1.0, 1.5]	10.0 ± 5.0	117.8 ± 23.6	81.2 ± 2.70
200	日本人	6	648.7 ± 55.5	2,525 ± 234.5	2.0 [1.0, 2.0]	7.5 ± 4.9	79.8 ± 8.2	97.2 ± 0.95
	外国人	6	381.2 ± 114.4	1,520 ± 186.5	1.8 [1.5, 3.0]	6.9 ± 3.2	133.1 ± 15.0	93.2 ± 3.70

平均値±標準偏差、CL/F：みかけのクリアランス

a) 中央値 [範囲]

表 25 日本人健康成人の本剤反復経口投与時の薬物動態パラメータ及び STAT5 リン酸化阻害活性

用法・用量	例数	測定日	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	STAT5 リン酸化阻害最大活性 (%)
10 mg BID 反復投与	6	1日目	28.5 ± 6.1	114.5 ± 29.1	1.5 [1.0, 2.0]	—	87.7 ± 23.6	72.2 ± 2.36
		7日目	36.4 ± 8.2	144.6 ± 24.1	2.5 [1.0, 4.0]	6.0 ± 1.2	71.0 ± 13.6	49.2 ± 12.7
30 mg BID 反復投与	6	1日目	93.5 ± 21.2	353.9 ± 60.8	2.0 [2.0, 3.0]	—	83.3 ± 14.6	74.4 ± 7.08
		7日目	106.2 ± 25.8	443.6 ± 80.1	2.0 [1.0, 3.0]	6.1 ± 3.6	69.6 ± 13.5	77.3 ± 5.40
100 mg BID 反復投与	6	1日目	383.4 ± 26.0	1,336 ± 135.1	2.0 [2.0, 3.0]	—	71.2 ± 8.7	94.2 ± 1.96
		7日目	482.8 ± 77.3	1,833 ± 261.3	2.0 [2.0, 3.0]	7.4 ± 3.5	55.7 ± 9.3	95.5 ± 1.32

平均値±標準偏差、—：未算出、CL/F：みかけのクリアランス、BID：1日2回

a) 中央値 [範囲]

6.2.1.2 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-4：CL-PK20 試験 [2016 年 5 月～2016 年 6 月])

日本人健康成人 (24 例) を対象とした国内試験において、本剤 150 mg を食後に単回又は 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは表 26 のとおりであり、本薬の曝露量は投与 3 日目には定常状態に達し、単回投与時に対する反復投与 5 日目の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の比は 1.18 及び 1.22 であった。

表 26 日本人健康成人に本剤を単回又は反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

用法・用量	測定対象	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
150 mg 単回投与	本薬	532 ± 155	2,185 ± 532	3.0 [1.5, 4.0]	6.45 ± 3.38	70.9 ± 15.9	656 ± 376
150 mg 反復投与 (5 日間)		613 ± 168	2,643 ± 590	3.0 [1.5, 4.0]	—	59.5 ± 13.0	—
150 mg 単回投与	M1	47.9 ± 22.0	380 ± 183	4.0 [3.0, 6.0]	6.47 ± 2.18	—	—
150 mg 反復投与 (5 日間)		39.8 ± 19.0	363 ± 172	4.0 [3.0, 6.0]	—	—	—
150 mg 単回投与	M2	992 ± 267	4,382 ± 945	3.0 [2.0, 4.0]	6.83 ± 3.46	—	—
150 mg 反復投与 (5 日間)		1,112 ± 320	5,175 ± 1,152	3.0 [2.0, 4.0]	—	—	—
150 mg 単回投与	M4	44.5 ± 13.9	407 ± 103	4.0 [3.0, 6.0]	6.17 ± 1.37	—	—
150 mg 反復投与 (5 日間)		44.0 ± 13.8	449 ± 111	4.0 [3.0, 8.0]	—	—	—

平均値±標準偏差、—：未算出、CL/F：みかけのクリアランス、V_z/F：みかけの分布容積

a) 中央値 [範囲]

6.2.1.3 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-3：CL-PK26 試験 [2013 年 5 月～2013 年 7 月])

外国人健康成人を対象とした海外試験において、本剤 150 mg を 1 日 1 回食後に反復投与したときの薬物動態パラメータは表 27 のとおりであった。

表 27 外国人健康成人において本剤を食後反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	集団	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng·h/mL)
本薬	アジア人	5	726.3 ± 139.7	2,562 ± 293.5
	アジア人以外	18	433.9 ± 142.5	1,768 ± 434.6
M2	アジア人	5	1,329 ± 162.5	5,266 ± 602.7
	アジア人以外	18	707.4 ± 276.3	3,316 ± 1,220

平均値±標準偏差

6.2.1.4 マスバランス試験 (CTD 5.3.3.1-5 : CL-PK03 試験 [2009年12月～2010年1月])

外国人健康成人男性 (6例) を対象とした海外試験において、本剤 ¹⁴C 標識体 100 mg を食後に単回経口投与したときの血漿中放射能及び血漿中本薬の t_{max} はそれぞれ 2.0 及び 1.75 であり、血漿中放射能に占める本薬の割合は AUC_{last} で 36% であった。血漿中放射能に対する全血中放射能の比は、C_{max} 及び AUC_{last} でそれぞれ 0.77 及び 0.66 であった。投与後 120 時間又は投与後 216 時間までで、投与量の 93.2 及び 93.4% が尿中又は糞中に排泄された。投与後 216 時間までの、投与放射能に対する尿中累積排泄率は 36.8% であり、尿中放射能に占める本薬の割合は 36% であった。投与後 216 時間までの、投与放射能に対する糞中累積排泄率は 56.6% であった。

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 肝機能障害被験者を対象とした試験 (CTD 5.3.3.3-2 : CL-PK10 試験 [2015年12月～2016年9月])

軽度 (Child-Pugh 分類 A) 及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する日本人被験者 16 例 (各 8 例) 及び正常な肝機能を有する被験者 8 例を対象に、本剤 150 mg を空腹時単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 28 のとおりであった。中等度肝機能障害患者では、肝臓での硫酸抱合活性の低下による本薬から M2 への代謝能の低下に伴い、本薬の曝露量が増加した。

表 28 肝機能障害を有する被験者における本剤単回経口投与時の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (肝機能障害/肝機能正常)	
				C _{max}	AUC _{inf}
正常	350 ± 129	1,149 ± 231 ^{a)}	10.4 ± 6.22 ^{a)}	—	—
軽度	372 ± 147	1,435 ± 525	13.7 ± 9.93	1.04 [0.71, 1.53]	1.19 [0.86, 1.64]
中等度	674 ± 332	2,332 ± 896	11.2 ± 8.88	1.82 [1.24, 2.69]	1.92 [1.39, 2.66]

平均値±標準偏差、—: 未算出、a) 7例

6.2.2.2 腎機能障害被験者を対象とした試験 (CTD 5.3.3.3-1 : CL-PK11 試験 [2015年11月～2016年12月])

腎機能障害を有する日本人被験者 24 例 (軽度 (eGFR : 60～90 mL/min/1.73m²)、中等度 (eGFR : 30～60 mL/min/1.73m²) 及び重度 (eGFR : 15～30 mL/min/1.73m²) 各 8 例) 及び正常な腎機能を有する被験者 8 例 (eGFR : 90 mL/min/1.73m² 以上) を対象に、本剤 150 mg を空腹時単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 29 のとおりであり、腎機能障害の有無により本剤の曝露量に顕著な差は認められなかった。

表 29 腎機能障害を有する被験者における本剤単回経口投与時の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (腎機能障害/腎機能正常)	
				C _{max}	AUC _{inf}
正常	426 ± 157	1,595 ± 360	6.80 ± 4.34	—	—
軽度	377 ± 120	1,419 ± 385	15.0 ± 8.33	0.90 [0.60, 1.35]	0.87 [0.61, 1.25]
中等度	342 ± 135	1,427 ± 563	14.4 ± 14.3	0.78 [0.52, 1.18]	0.83 [0.58, 1.19]
重度	387 ± 260	1,933 ± 985 ^{a)}	10.8 ± 5.13 ^{a)}	0.78 [0.51, 1.20]	1.09 [0.74, 1.60]

平均値±標準偏差、—：未算出、a) 6例

6.2.3 薬物動態学的相互作用の検討¹⁸⁾

本剤と他の薬剤を併用したときの薬物相互作用を検討することを目的として、8試験が実施された。ペフィシチニブ又は併用薬のPKパラメータの非併用時に対する併用時の最小二乗幾何平均の比は、表30及び表31のとおりであった。

表 30 本薬の薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (併用/非併用)	
	併用薬	本剤		AUC ₀₋₁₂	C _{max}
ベラパミル	80 mg 1日3回 PO	150 mg 単回 PO	24	1.27 [1.22, 1.32] ^{a)}	1.39 [1.26, 1.53]
ミダゾラム	3 mg 単回 PO	60 mg BID PO	28	1.07 [1.03, 1.12]	0.97 [0.90, 1.04]
		100 mg BID PO	29	1.05 [1.01, 1.09]	1.03 [0.96, 1.11]
ロスバスタチン	10 mg 単回 PO	150 mg QD PO	23	1.16 [1.06, 1.28] ^{b)}	1.28 [1.13, 1.45]
メトホルミン	750 mg 単回 PO	150 mg QD PO	24	1.15 [1.13, 1.17] ^{b)}	1.20 [1.11, 1.30]
MTX	15~25 mg 単回 PO	100 mg BID	14	0.98 [0.91, 1.06]	0.92 [0.78, 1.08]
MMF	1 g 単回 PO	100 mg BID PO	24	1.08 [1.04, 1.12]	1.05 [0.95, 1.16]
タクロリムス	5 mg 単回 PO	100 mg BID PO	24	1.13 [0.96, 1.33]	1.12 [0.92, 1.37]
		60 mg BID PO	28	1.07 [1.05, 1.10]	0.96 [0.90, 1.03]
	5 mg 単回 PO	100 mg BID PO	27	1.06 [1.03, 1.10]	1.06 [0.97, 1.16]
		100 mg BID PO	12	1.0 [0.95, 1.06]	0.88 [0.79, 0.99]

PO：経口投与、IV：静脈内投与、QD：1日1回、BID：1日2回、a) AUC_{inf}、b) AUC₀₋₂₄

表 31 併用薬の薬物動態パラメータに及ぼす本薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (併用/非併用)	
	併用薬	本剤		AUC _{inf}	C _{max}
ミダゾラム	3 mg 単回 PO	60 mg BID PO	30 ^{a)}	1.19 [1.11, 1.27]	1.04 [0.97, 1.11]
		100 mg BID PO	30 ^{b)}	1.37 [1.28, 1.46]	1.13 [1.06, 1.21]
ロスバスタチン	10 mg 単回 PO	150 mg QD PO	24 ^{c)}	0.94 [0.56, 1.58]	1.15 [1.01, 1.31]
メトホルミン	750 mg 単回 PO	150 mg QD PO	24	0.83 [0.78, 0.87]	0.83 [0.79, 0.88]
MTX	15~25 mg 単回	100 mg BID	15 ^{d)}	1.03 [0.93, 1.13] ^{e)}	0.92 [0.83, 1.03] ^{f)}
MMF	1 g 単回 PO	100 mg BID PO	24	1.02 [0.96, 1.09]	0.95 [0.80, 1.12]
タクロリムス	5 mg 単回 PO	100 mg BID PO	24	1.63 [1.50, 1.78]	1.57 [1.40, 1.75]
		60 mg BID PO	28	1.23 [1.14, 1.31]	1.40 [1.24, 1.58]
	5 mg 単回 PO	100 mg BID PO	27	1.39 [1.27, 1.53]	1.60 [1.40, 1.84]
		100 mg BID PO	12	1.03 [0.98, 1.08]	1.01 [0.93, 1.09]

PO：経口投与、IV：静脈内投与

a) 併用投与：28例、b) 併用投与：29例、c) 併用投与：23例、d) 併用投与：14例、e) AUC_{inf}/Dose、f) C_{max}/Dose

6.2.4 QT/QTc 試験 (CTD 5.3.4.1-1：CL-QT01 試験 [2014年6月～2014年9月])

外国人健康成人 (56例) を対象とした4処置4期クロスオーバー試験において、モキシフロキサシン

¹⁸⁾ CTD 5.3.3.4-1：CL-PK04 試験 [2013年10月～2013年11月]、CTD 5.3.3.4-2：CL-PK05 試験 [2010年6月～2010年7月]、CTD 5.3.3.4-3：CL-PK26 試験 [2013年5月～2013年7月]、CTD 5.3.3.4-4：CL-PK20 試験 [2016年5月～2016年6月]、CTD 5.3.3.4-5：CL-PK13 試験 [2010年1月～2010年3月]、参考CTD 5.3.3.4-6：CL-PK01 試験 [2009年5月～2009年6月]、参考CTD 5.3.3.4-7：CL-PK02 試験 [2009年6月～2009年6月]、参考CTD 5.3.3.4-8：CL-PK16 試験 [2010年7月～2010年9月]

(400 mg 単回経口投与) を陽性対照として、プラセボ又は本剤 150 若しくは 450 mg を単回経口投与したときの QT 間隔に対する影響が検討された。本剤 150 及び 450 mg 投与後の QT 間隔のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差 [90%信頼区間] の最大値は、それぞれ-12.0 [-14.0, -10.0] (投与後 2 時間) 及び-14.7 [-16.8, -12.6] ms (投与後 4 時間) であり、QT 間隔の短縮が認められた。モキシフロキサシン投与 3 時間後の QT 間隔のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差 [90%信頼区間] の最大値は、9.3 [7.2, 11.3] (投与後 3 時間) であった。

6.2.5 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-2)

健康成人を対象とした国内及び海外第 I 相試験から得られた血漿中本薬濃度データ (98 例、2,464 測定点)¹⁹⁾ より構築したモデル及び国内第 II 相試験 (CL-RAJ1 試験) 及び第 III 相試験 (CL-RAJ3 及び CL-RAJ4 試験) から得られた RA 患者の血漿中本薬濃度データ (989 例、4919 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.3) が実施された。

0 次吸収過程及び 1 次吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、検討の結果²⁰⁾、CL/F に対してベースラインの eGFR 及びリンパ球数が共変量として選択され、最終モデルとされた。最終モデルから推定された、日本人 RA 患者における本剤 150 mg 投与時の定常状態の薬物動態パラメータの推定値は、表 32 のとおりであった。

表 32 日本人 RA 患者に本剤 150 mg を反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ (推定値)

用法・用量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng/h/mL)
本剤 150 mg QD	424	377.7 [299.5, 451.2]	1,695 [1,115, 2,353]

平均値 [90%信頼区間]

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態における民族差について

申請者は本剤の薬物動態の民族差について、以下のように説明している。

国内で実施した単回・反復投与試験 (CL-HV03 試験) において、本剤投与後の曝露量は白人と比較して、日本人で高い傾向が認められた (表 21 参照)。

健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (CL-PK20 試験) 及び海外第 I 相試験 (CL-PK26 試験) において、日本人、アジア人及びアジア人以外の健康成人に、本剤 150 mg を 1 日 1 回反復投与したときの本薬薬物動態パラメータは表 33 のとおりであった。日本人とアジア人では、本薬及び M2 の曝露量は同程度であり、アジア人以外の被験者と比較して本薬及び M2 の曝露量が高い傾向が認められた。なお、国内第 II 相試験 (CL-RAJ1 試験) 及び第 III 相試験 (CL-RAJ3 試験及び CL-RAJ4 試験) のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果 (6.2.5 参照)、実施地域 (日本、韓国、台湾) は、本薬の薬物動態モデルを記述する際の共変量として選択されていない。

¹⁹⁾ 第 I 相試験 (015K-CL-PK12 試験、015K-CL-PK27 試験及び 015K-CL-PK20 試験 [全例]、015K-CL-PK10 試験及び 015K-CL-PK11 試験 [肝機能正常患者群及び腎機能正常患者群])

²⁰⁾ 共変量として、本薬の CL/F に対し、年齢、体重、性 (男性、女性)、実施地域 (日本、韓国、台湾)、C 反応性蛋白、好中球数、リンパ球数、赤血球数、血小板数、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、アルブミン、総ビリルビン、ヘモグロビン、ヘマトクリット、クレアチニン、尿酸及び eGFR、V2/F に対して、体重、C 反応性蛋白、好中球数、及びリンパ球数が検討された。

表 33 日本人、アジア人及びアジア人以外の健康成人に本剤 150 mg を 1 日 1 回反復投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	PK パラメータ	CL-PK20 試験		CL-PK26 試験	
		日本人 (24 例)	アジア人以外 (18 例)	アジア人 (5 例)	
本薬	C _{max} (ng/mL)	613.2 ± 167.9	433.9 ± 142.5	726.3 ± 139.7	
	AUC _{24h} (ng·h/mL)	2,643 ± 590.4	1,768 ± 434.6	2,562 ± 293.5	
M2	C _{max} (ng/mL)	1,112 ± 320.1	707.4 ± 276.3	1,329 ± 162.5	
	AUC _{24h} (ng·h/mL)	5,175 ± 1,152	3,316 ± 1,220	5,266 ± 602.7	

平均値 ± 標準偏差

以上より、本剤の薬物動態について、日本人とアジア人で明らかな違いは認められていない。

機構は、以上の説明を了承した。

6.R.2 肝機能障害患者における本剤の用量調節について

申請者は、中等度肝機能障害患者における本剤の用量調節について、以下のように説明している。

肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験（CL-PK10 試験、6.2.2.1 参照）の結果は表 28 のとおりであり、中等度肝機能障害を有する被験者に本剤を投与した時の曝露量は、正常な肝機能を有する被験者と比較して、C_{max} 及び AUC はそれぞれ 82.4% 及び 92.3% の増加が認められた。

中等度肝機能障害を有する RA 患者に本剤を投与したときの有効性及び安全性に関する臨床試験成績はないが、中等度肝機能障害を有する RA 患者に本剤 50 mg を投与したときの曝露量は、肝機能が正常な RA 患者に本剤 100 mg を経口投与したときの曝露量と同程度と推定されることから、中等度肝機能障害を有する RA 患者については、本剤 50 mg 1 日 1 回投与に減量して投与することが適切である。なお、重度の肝機能障害を有する被験者については、本剤の投与経験はなく、中等度肝機能障害を有する被験者の成績から、重度の肝機能障害を有する患者では副作用が強くあらわれることが懸念されることから、当該患者への本剤の投与は推奨されない。

機構は上記の申請者の説明は受入れ可能と考えるものの、中等度肝機能障害を有する患者に本剤を投与する場合には、患者の状態を十分に観察し、投与継続の適否を判断する必要がある。現時点において中等度の肝機能障害を有する RA 患者に本剤を長期投与したときの成績は得られていないことから、製造販売後の調査等において引き続き検討し、得られた情報について、臨床現場に提供する必要がある。また、重度肝機能障害を有する患者では、本剤を投与した経験はなく、中等度肝機能障害を有する被験者の成績を踏まえると、これらの患者では副作用が強くあらわれることが懸念されることから、重度肝機能障害を有する RA 患者を禁忌と設定することは適切と考える。

6.R.3 薬物相互作用について

申請者は、本薬と CYP2C8 基質との薬物相互作用について以下のように説明している。

本薬は *in vitro* の検討から、CYP2C8 阻害作用を有する可能性が示唆されている（4.5.1 参照）。CYP2C8 基質と本薬の薬物相互作用試験は実施していないが、第Ⅲ相試験併合（全期間）における CYP2C8 の基質となる薬剤との併用時及び非併用時の有害事象の発現割合は、本剤投与例でそれぞれ 87.7% (57/65 例) 及び 88.1% (431/489 例)、ENT 群で 87.2% (34/39 例) 及び 89.4% (144/161 例) であり、CYP2C8 の基質となる薬剤の併用の有無による有害事象の発現割合に大きな違いは認められていない。

以上より、本剤と CYP2C8 の薬物相互作用は臨床上問題にはならないと考える。

機構は以下のように考える。

現時点において、臨床試験における CYP2C8 の基質との併用の有無別の有害事象の発現率に大きな違いは認められていない。しかしながら、本薬の CYP2C8 阻害作用については、実測値に基づく検討がなされておらず、本薬と CYP2C8 の基質との薬物相互作用に関する情報が限られていることから、製造販売後に、CYP2C8 の基質となる薬剤との併用時の安全性に関する新たな知見が得られた場合には、臨床現場に適宜適切に情報提供することが重要である。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な有効性及び安全性に関する評価資料として、表 34 に示す 4 試験の成績が提出された。

表 34 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	被験者数 ^{b)}	用法・用量の概略 (本剤投与群は全て食後に経口投与)	主な評価項目
国内	CL-RAJ1	II	未治療を含め RA の治療歴を問わない RA 患者	① 55 ② 57 ③ 55 ④ 58 ⑤ 56	① 25 mg 1 日 1 回 ② 50 mg 1 日 1 回 ③ 100 mg 1 日 1 回 ④ 150 mg 1 日 1 回 ⑤ プラセボ 1 日 1 回	有効性 安全性
国際共同	CL-RAJ3	III	MTX を含む cDMARDs 効果不十分な RA 患者	① 104 ② 102 ③ 101 ④ 200	① 100 mg 1 日 1 回 ② 150 mg 1 日 1 回 ③ プラセボ 1 日 1 回 ④ エタネルセプト (ETN) 50 mg QW (皮下注)	有効性 安全性
国内	CL-RAJ4	III	MTX 効果不十分な RA 患者	① 175 ② 174 ③ 170	① 100 mg 1 日 1 回 ② 150 mg 1 日 1 回 ③ プラセボ 1 日 1 回	有効性 安全性
国際共同	CL-RAJ2	III	先行試験 (CL-RAJ1、CL-RAJ3 及び CL-RAJ4) を完了した RA 患者	843	50 mg、100 mg 又は 150 mg 1 日 1 回 ^{a)}	有効性 安全性

a) CL-RAJ1 試験から移行した被験者は 50 mg から、CL-RAJ3 及び CL-RAJ4 試験から移行した被験者は 100 mg から開始し、増量及び減量の規定に従い、50 mg、100 mg 又は 150 mg が投与された。

b) 治験薬を投与された患者数

7.1 第 II 相試験

7.1.1 RA 患者を対象とした国内試験 (5.3.5.1-1 : CL-RAJ1 試験 [2012 年 3 月～2013 年 7 月])

cDMARDs 治療経験を問わない中等度から重度の RA 患者²¹⁾ (目標例数 275 例 [各群 55 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、他の RA 治療薬非併用下で、本剤 25 mg、50 mg、100 mg 又は 150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間朝食後に経口投与することとされた。

無作為化された 281 例 (25 mg 群 55 例、50 mg 群 57 例、100 mg 群 55 例、150 mg 群 58 例、プラセボ群 56 例) 全例が、FAS (Full Analysis Set) 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は、25 mg 群 20.0% (11/55 例)、50 mg 群 14.0% (8/57 例)、100 mg 群 18.2% (10/55 例)、150 mg 群 8.6% (5/58 例)、プラセボ群 26.8% (15/56 例) に認められ、主な中止理由は、効果不十分 (25 mg 群 9.1% [5/55 例]、50 mg 群 10.5% [6/57 例]、100 mg 群 9.1% [5/55 例]、150 mg 群 1.7% [1/58 例]、プラセボ群 16.1% [9/56 例]) 等であった。

²¹⁾ 主な選択基準：①6 カ月以上前に ACR の分類基準により RA と診断された、②スクリーニング時に、腫脹及び圧痛関節数がいずれも 6 関節以上であり、CRP が 0.5 mg/dL 超又は赤血球沈降速度 (ESR) が 28 mm/時以上である、③ACR の機能障害度分類 (1991 年改訂基準) がクラス I、II 又は III である、④20 歳以上 75 歳以下の患者。

有効性の主要評価項目である投与12週後のACR20%改善率（定義は「10.その他」参照）は表35のとおりであり、50 mg 群、100 mg 群及び150 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、優越性が示された。

表35 投与12週後のACR20%改善率（FAS、LOCF）

	25 mg 群	50 mg 群	100 mg 群	150 mg 群	プラセボ群
ACR20%改善率	23.6 (13/55)	31.6 (18/57)	54.5 (30/55)	65.5 (38/58)	10.7 (6/56)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	12.9 [-2.7, 28.6]	20.9 [4.6, 37.2]	43.8 [26.6, 61.1]	54.8 [38.4, 71.2]	—
調整 p 値 ^{b)}	0.082	0.021	<0.001	<0.001	

%（例数）

a) 二項分布の正規近似（連続性補正）に基づく

b) 有意水準両側5%、Fisher's exact 検定、多重性の調整には Hochberg の方法を用いた。

有害事象は、25 mg 群 70.9%（39/55 例）、50 mg 群 64.9%（37/57 例）、100 mg 群 52.7%（29/55 例）、150 mg 群 67.2%（39/58 例）、プラセボ群 64.3%（36/56 例）に認められ、主な事象は表36のとおりであった。

表36 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	25 mg 群 (55 例)	50 mg 群 (57 例)	100 mg 群 (55 例)	150 mg 群 (58 例)	プラセボ群 (56 例)
関節リウマチ	12 (21.8)	8 (14.0)	4 (7.3)	4 (6.9)	18 (32.1)
鼻咽頭炎	11 (20.0)	9 (15.8)	1 (1.8)	9 (15.5)	3 (5.4)
下痢	4 (7.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)	1 (1.8)
血中トリグリセリド増加	3 (5.5)	0	2 (3.6)	1 (1.7)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	7 (12.1)	0
悪心	2 (3.6)	1 (1.8)	0	2 (3.4)	0
咽頭炎	2 (3.6)	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (3.6)
上気道感染	2 (3.6)	0	2 (3.6)	2 (3.4)	0
帯状疱疹	2 (3.6)	0	2 (3.6)	0	0
膀胱炎	1 (1.8)	2 (3.5)	0	2 (3.4)	3 (5.4)
便秘	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (5.5)	0	0
頭痛	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)	1 (1.8)
倦怠感	1 (1.8)	0	2 (3.6)	1 (1.7)	0
口腔咽頭痛	1 (1.8)	0	2 (3.6)	1 (1.7)	0
接触性皮膚炎	1 (1.8)	0	2 (3.6)	0	2 (3.6)
口内炎	0	3 (5.3)	0	0	1 (1.8)
背部痛	0	2 (3.5)	0	1 (1.7)	2 (3.6)
関節捻挫	0	2 (3.5)	0	0	1 (1.8)
発熱	0	2 (3.5)	0	0	0
気管支炎	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (3.6)
肝機能検査異常	0	0	1 (1.8)	2 (3.4)	0
消化不良	0	0	0	3 (5.2)	0
脂質増加	0	0	0	3 (5.2)	0
高脂血症	0	0	0	2 (3.4)	0

例数 (%)

死亡は、50 mg 群 1 例（脳出血）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、25 mg 群 1.8%（1/55 例、自然流産）、50 mg 群 3.5%（2/57 例〔関節リウマチ、脳出血各 1 例〕）、100 mg 群 5.5%（3/55 例〔胆嚢炎、大腿骨頸部骨折及び関節リウマチ各 1 例〕）、プラセボ群 1.8%（1/56 例、心房細動／心不全／肝機能異常）に認められた。中止に至った有害事象は、25 mg 群 12.7%（7/55 例）、50 mg 群 8.8%（5/57 例）、100 mg 群 10.9%（6/55 例）、150 mg 群 6.9%（4/58 例）、プラセボ群 17.9%（10/56 例）に認められた。

副作用は、25 mg 群 38.2% (21/55 例)、50 mg 群 43.9% (25/57 例)、100 mg 群 29.1% (16/55 例)、150 mg 群 55.2% (32/58 例)、プラセボ群 28.6% (16/56 例) に認められた。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 cDMARDs 効果不十分な RA 患者を対象とした国際共同試験 (5.3.5.1-2 : CL-RAJ3 試験 [2014 年 8 月～2017 年 11 月])

MTX を含む cDMARDs で効果不十分な RA 患者²²⁾(目標例数 500 例[本剤及びプラセボ群各群 100 例、参照群 200 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、韓国及び台湾で実施された。

用法・用量は、本剤 100 mg、150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週後まで朝食後に経口投与することと設定され、100 mg 及び 150 mg 群は 12 週以降も同一用法・用量で、プラセボ群は 12 週時に、ベースライン時に予め無作為に決定された本剤の投与量 (100 mg 群又は 150 mg 群) に盲検下で切り替えることとされた。また参照群として、エタネルセプト (ETN) 50 mg を非盲検下、1 週間隔で皮下投与することとされた。総投与期間は 52 週間とされた。

無作為化された 509 例のうち、治験薬が投与された 507 例 (100 mg 群 104 例、150 mg 群 102 例、プラセボ群 101 例、ETN 群 200 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

投与 12 週後までの中止例は、100 mg 群 7.7% (8/104 例)、150 mg 群 6.9% (7/102 例)、プラセボ群 10.8% (11/102 例)、ETN 群 4.0% (8/201 例) に認められ、主な中止理由は、効果不十分 (100 mg 群 1.0% [1/104 例]、150 mg 群 1.0% [1/102 例]、プラセボ群 6.9% [7/102 例]、ETN 群 0.5% [1/201 例]) 等であった。全試験期間 (52 週) における中止例は、100 mg 群 29.8% (31/104 例)、150 mg 群 17.6% (18/102 例)、プラセボ/100 mg 群 28.0% (14/50 例)、プラセボ/150 mg 群 25.0% (13/52 例) ETN 群 16.9% (34/201 例) に認められ、主な中止理由は、効果不十分 (100 mg 群 10.6% [11/104 例]、150 mg 群 2.9% [3/102 例]、プラセボ/100 mg 群 16.0% [8/50 例]、プラセボ/150 mg 群 7.7% [4/52 例]、ETN 群 3.0% [6/201 例]) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週後の ACR20% 改善率は、表 37 のとおりであり、100 mg 群及び 150 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、優越性が示された。日本人部分集団における有効性は、表 38 のとおりであった。

²²⁾ 主な選択基準 : ①ACR の 1987 年分類基準又は ACR/EULAR2010 年の分類基準により RA と診断された、②スクリーニング開始時の 90 日以上前から使用されている少なくとも 1 剤の cDMARDs に対して効果不十分と判定される、③スクリーニング時に、腫脹及び圧痛関節数がいずれも 6 関節以上であり、CRP が 0.5 mg/dL を超える、④ACR の機能障害度分類 (1991 年改訂基準) がクラス I、II 又は III である、⑤20 歳以上の患者。

表 37 投与 12 週後の ACR20%改善率 (FAS、LOCF)

	100 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	ETN 群
ACR20%改善率	57.7 (60/104)	74.5 (76/102)	30.7 (31/101)	83.5 (167/200)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	27.0 [12.9, 41.1]	43.8 [30.5, 57.1]	—	52.8 [41.7, 63.9]
オッズ比 [95%信頼区間] ^{a)}	3.13 [1.76, 5.58]	6.59 [3.56, 12.20]	—	—
p 値 ^{a),b)}	<0.001	<0.001	—	—

% (例数)

a) 地域、過去に使用した生物製剤による治療反応性の有無、cDMARDs 併用の有無及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

b) 有意水準両側 5%、多重性を考慮するため閉検定手順を用いた

表 38 投与 12 週後の ACR20%改善率 (日本人部分集団、LOCF)

	100 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	ETN 群
ACR20%改善率	61.2 (52/85)	74.7 (62/83)	28.9 (24/83)	84.8 (139/164)
プラセボ群との差[95%信頼区間]	32.3 [16.8, 47.7]	45.8 [31.1, 60.5]	—	55.8 [43.7, 67.9]
オッズ比 [95%信頼区間] ^{a)}	3.89 [2.04, 7.43]	7.26 [3.65, 14.41]	—	—

% (例数)

a) 過去に使用した生物製剤による治療反応性の有無、cDMARDs 併用の有無及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

投与 12 週後までの有害事象は、本剤 100 mg 群 56.7% (59/104 例)、本剤 150 mg 群 53.9% (55/102 例)、プラセボ群 53.5% (54/101 例)、ETN 群 59.5% (119/200 例) に認められ、主な事象は表 39 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。重篤な有害事象は、100 mg 群 2.9% (3/104 例 [十二指腸潰瘍、倦怠感、関節リウマチ各 1 例])、150 mg 群 2.0% (2/102 例 [ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、足骨折各 1 例])、プラセボ群 4.0% (4/101 例 [関節リウマチ、発熱性好中球減少症/血小板減少症、腱断裂、回転性めまい各 1 例])、ETN 群 2.0% (4/200 例 [間質性肺疾患、肺炎、横紋筋融解/肝機能異常、好酸球増加症候群各 1 例]) に認められた。中止に至った有害事象は、100 mg 群 5.8% (6/104 例)、150 mg 群 2.9% (3/102 例)、プラセボ群 4.0% (4/101 例)、ETN 群 2.5% (5/200 例) に認められた。副作用は 100 mg 群 31.7% (33/104 例)、150 mg 群 37.3% (38/102 例)、プラセボ群 28.7% (29/101 例)、ETN 群 37.5% (75/200 例) に認められた。

表 39 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (投与 12 週後まで、安全性解析対象集団)

事象名	100 mg 群 (104 例)	150 mg 群 (102 例)	プラセボ群 (101 例)	ETN 群 (200 例)
鼻咽頭炎	10 (9.6)	19 (18.6)	6 (5.9)	16 (8.0)
悪心	5 (4.8)	0	2 (2.0)	2 (1.0)
気管支炎	4 (3.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (3.8)	4 (3.9)	0	1 (0.5)
リンパ球数減少	4 (3.8)	1 (1.0)	0	0
関節リウマチ	3 (2.9)	2 (2.0)	11 (10.9)	3 (1.5)
口内炎	2 (1.9)	4 (3.9)	2 (2.0)	4 (2.0)
咳嗽	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (4.0)	2 (1.0)
肝機能異常	0	7 (6.9)	3 (3.0)	10 (5.0)
注射部位反応	0	0	0	25 (12.5)
注射部位紅斑	0	0	0	6 (3.0)

例数 (%)

投与 12 週から 52 週後までの有害事象は、100 mg 群 81.3% (78/96 例)、150 mg 群 84.9% (79/93 例)、プラセボ/100 mg 群 95.3% (41/43 例)、プラセボ/150 mg 群 78.7% (37/47 例)、ETN 群 81.7% (156/191 例) に認められ、主な事象は、表 40 のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、100 mg 群 5.2% (5/96 例 [良性前立腺肥大症、結腸癌、橈骨骨折、肺炎球菌性肺炎、胃潰瘍/胃癌各 1 例])、

150 mg 群 6.5% (6/93 例〔脊椎圧迫骨折 2 例、咽頭炎、回転性めまい／薬物過敏症／気管支鏡検査、アナフィラキシーショック、肝酵素上昇各 1 例〕)、プラセボ/100 mg 群 9.3% (4/43 例〔前立腺摘除、高血圧／結腸ポリープ、乳癌、ヘルペス性状湿疹各 1 例〕)、プラセボ/150 mg 群 10.6% (5/47 例〔腎障害、出血性胃潰瘍、社会的入院、肺炎、大腸炎各 1 例〕)、ETN 群 7.3% (14/191 例〔白内障手術、器質化肺炎各 2 例、咽頭扁桃炎、感染性腸炎、膝蓋骨骨折、甲状腺癌、脂肪肝、肺炎、上腕骨骨折、骨関節炎、片頭痛、脊柱管狭窄症、各 1 例〕) に認められた。中止に至った有害事象は、100 mg 群 7.3% (7/96 例)、150 mg 群 3.2% (3/93 例)、プラセボ/100 mg 群 4.7% (2/43 例)、プラセボ/150 mg 群 8.5% (4/47 例)、ETN 群 4.2% (8/191 例) に認められた。副作用は、100 mg 群 52.1% (50/96 例)、150 mg 群 50.5% (47/93 例)、プラセボ/100 mg 群 62.8% (27/43 例)、プラセボ/150 mg 群 55.3% (26/47 例)、ETN 群 48.7% (93/191 例) に認められた。

表 40 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (投与 12 週から 52 週後まで、安全性解析対象集団)

事象名	100 mg 群 (96 例)	150 mg 群 (93 例)	プラセボ /100 mg 群 (43 例)	プラセボ /150 mg 群 (47 例)	ETN 群 (191 例)
鼻咽頭炎	21 (21.9)	15 (16.1)	13 (30.2)	8 (17.0)	49 (25.7)
咽頭炎	7 (7.3)	3 (3.2)	0	4 (8.5)	6 (3.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (6.3)	7 (7.5)	3 (7.0)	3 (6.4)	4 (2.1)
咳嗽	5 (5.2)	4 (4.3)	1 (2.3)	3 (6.4)	8 (4.2)
インフルエンザ	4 (4.2)	5 (5.4)	2 (4.7)	2 (4.3)	8 (4.2)
帯状疱疹	4 (4.2)	4 (4.3)	4 (9.3)	1 (2.1)	3 (1.6)
気管支炎	4 (4.2)	0	1 (2.3)	5 (10.6)	7 (3.7)
上気道の炎症	3 (3.1)	5 (5.4)	1 (2.3)	0	9 (4.7)
上気道感染	3 (3.1)	4 (4.3)	4 (9.3)	5 (10.6)	3 (1.6)
高血圧	3 (3.1)	4 (4.3)	3 (7.0)	2 (4.3)	8 (4.2)
便秘	3 (3.1)	2 (2.2)	3 (7.0)	1 (2.1)	3 (1.6)
口内炎	3 (3.1)	1 (1.1)	1 (2.3)	3 (6.4)	3 (1.6)
胃腸炎	1 (1.0)	2 (2.2)	3 (7.0)	0	5 (2.6)
関節痛	0	0	0	3 (6.4)	1 (0.5)

例数 (%)

日本人部分集団における投与 12 週後までの有害事象は、本剤 100 mg 群 58.8% (50/85 例)、本剤 150 mg 群 57.8% (48/83 例)、プラセボ群 55.4% (46/83 例)、ETN 群 61.6% (101/164 例) に認められ、主な事象は、表 41 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。重篤な有害事象は、100 mg 群 2.4% (2/85 例〔十二指腸潰瘍、倦怠感各 1 例〕)、150 mg 群 2.4% (2/83 例〔ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、足骨折各 1 例〕)、プラセボ群 3.6% (3/83 例〔関節リウマチ、発熱性好中球減少症／血小板減少症、回転性めまい各 1 例〕)、ETN 群 1.8% (3/164 例〔間質性肺疾患、肺炎、横紋筋融解／肝機能異常各 1 例〕) に認められた。中止に至った有害事象は、100 mg 群 4.7% (4/85 例)、150 mg 群 3.6% (3/83 例)、プラセボ群 4.8% (4/83 例)、ETN 群 2.4% (4/164 例) に認められた。副作用は 100 mg 群 36.5% (31/85 例)、150 mg 群 41.0% (34/83 例)、プラセボ群 32.5% (27/83 例)、ETN 群 41.5% (68/164 例) に認められた。

表 41 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（投与 12 週後まで、日本人部分集団）

事象名	100 mg 群 (85 例)	150 mg 群 (83 例)	プラセボ群 (83 例)	ETN 群 (164 例)
鼻咽頭炎	9 (10.6)	18 (21.7)	6 (7.2)	13 (7.9)
血中クリアチンホスホキナーゼ増加	4 (4.7)	4 (4.8)	0	1 (0.6)
悪心	4 (4.7)	0	2 (2.4)	2 (1.2)
リンパ球数減少	4 (4.7)	1 (1.2)	0	0
インフルエンザ	3 (3.5)	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (1.2)
気管支炎	3 (3.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.6)
胃炎	3 (3.5)	0	1 (1.2)	1 (0.6)
口内炎	2 (2.4)	4 (4.8)	2 (2.4)	4 (2.4)
上気道感染	2 (2.4)	3 (3.6)	2 (2.4)	2 (1.2)
上気道の炎症	2 (2.4)	3 (3.6)	1 (1.2)	3 (1.8)
咳嗽	1 (1.2)	3 (3.6)	3 (3.6)	2 (1.2)
関節リウマチ	1 (1.2)	0	11 (13.3)	2 (1.2)
肝機能異常	0	6 (7.2)	2 (2.4)	8 (4.9)
注射部位反応	0	0	0	25 (15.2)
注射部位紅斑	0	0	0	6 (3.7)

例数 (%)

日本人部分集団における投与 12 週から 52 週後までの有害事象は、100 mg 群 82.7% (67/81 例)、150 mg 群 88.3% (68/77 例)、プラセボ/100 mg 群 100.0% (35/35 例)、プラセボ/150 mg 群 81.6% (31/38 例)、ETN 群 82.3% (130/158 例) に認められ、主な事象は表 42 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、100 mg 群 4.9% (4/81 例〔良性前立腺肥大症、結腸癌、橈骨骨折、肺炎球菌性肺炎各 1 例〕)、150 mg 群 6.5% (5/77 例〔脊椎圧迫骨折 2 例、咽頭炎、回転性めまい／薬物過敏症／気管支鏡検査、アナフィラキシーショック各 1 例〕)、プラセボ/100 mg 群 8.6% (3/35 例〔前立腺摘除、高血圧／結腸ポリープ、乳癌各 1 例〕)、プラセボ/150 mg 群 13.2% (5/38 例〔腎障害、出血性胃潰瘍、社会的入院、肺炎、大腸炎各 1 例〕)、ETN 群 7.6% (12/158 例〔白内障手術、器質化肺炎各 2 例、咽頭扁桃炎、感染性腸炎、膝蓋骨骨折、甲状腺癌、脂肪肝、肺炎、上腕骨骨折、骨関節炎各 1 例〕) に認められた。

中止に至った有害事象は、100 mg 群 6.2% (5/81 例)、150 mg 群 2.6% (2/77 例)、プラセボ/100 mg 群 5.7% (2/35 例)、プラセボ/150 mg 群 10.5% (4/38 例)、ETN 群 4.4% (7/158 例) に認められた。副作用は 100 mg 群で 55.6% (45/81 例)、150 mg 群 55.8% (43/77 例)、プラセボ/100 mg 群 74.3% (26/35 例)、プラセボ/150 mg 群 57.9% (22/38 例)、ETN 群 54.4% (86/158 例) に認められた。

表 42 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（投与 12 週から 52 週後まで、日本人部分集団）

事象名	100 mg 群 (81 例)	150 mg 群 (77 例)	プラセボ /100 mg 群 (35 例)	プラセボ /150 mg 群 (38 例)	ETN 群 (158 例)
鼻咽頭炎	19 (23.5)	12 (15.6)	11 (31.4)	7 (18.4)	46 (29.1)
咽頭炎	6 (7.4)	3 (3.9)	0	3 (7.9)	6 (3.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (6.2)	7 (9.1)	3 (8.6)	3 (7.9)	4 (2.5)
インフルエンザ	4 (4.9)	5 (6.5)	2 (5.7)	2 (5.3)	8 (5.1)
悪心	4 (4.9)	4 (5.2)	2 (5.7)	1 (2.6)	2 (1.3)
咳嗽	4 (4.9)	4 (5.2)	1 (2.9)	2 (5.3)	7 (4.4)
気管支炎	4 (4.9)	0	1 (2.9)	4 (10.5)	7 (4.4)
上気道の炎症	3 (3.7)	5 (6.5)	1 (2.9)	0	9 (5.7)
帯状疱疹	3 (3.7)	4 (5.2)	4 (11.4)	0	2 (1.3)
高血圧	3 (3.7)	4 (5.2)	2 (5.7)	1 (2.6)	6 (3.8)
上気道感染	3 (3.7)	3 (3.9)	3 (8.6)	5 (13.2)	2 (1.3)
関節リウマチ	3 (3.7)	3 (3.9)	2 (5.7)	0	6 (3.8)
背部痛	3 (3.7)	3 (3.9)	1 (2.9)	2 (5.3)	5 (3.2)
便秘	3 (3.7)	2 (2.6)	3 (8.6)	1 (2.6)	2 (1.3)
口内炎	3 (3.7)	1 (1.3)	1 (2.9)	3 (7.9)	3 (1.9)
挫傷	3 (3.7)	1 (1.3)	1 (2.9)	2 (5.3)	1 (0.6)
湿疹	2 (2.5)	4 (5.2)	1 (2.9)	2 (5.3)	8 (5.1)
歯周炎	2 (2.5)	4 (5.2)	1 (2.9)	2 (5.3)	1 (0.6)
肝機能異常	2 (2.5)	2 (2.6)	2 (5.7)	0	3 (1.9)
胃腸炎	1 (1.2)	2 (2.6)	3 (8.6)	0	4 (2.5)
発熱	1 (1.2)	1 (1.3)	0	2 (5.3)	1 (0.6)
角膜炎	1 (1.2)	0	2 (5.7)	0	0
接触性皮膚炎	1 (1.2)	0	1 (2.9)	0	8 (5.1)
アレルギー性鼻炎	1 (1.2)	0	0	2 (5.3)	1 (0.6)
結膜炎	0	2 (2.6)	0	2 (5.3)	1 (0.6)
胃不快感	0	2 (2.6)	0	2 (5.3)	1 (0.6)
リンパ球数減少	0	2 (2.6)	1 (2.9)	2 (5.3)	0
口腔咽頭痛	0	1 (1.3)	2 (5.7)	0	2 (1.3)
脱水	0	0	0	2 (5.3)	1 (0.6)
十二指腸潰瘍	0	0	0	2 (5.3)	0
感染性表皮嚢胞	0	0	0	2 (5.3)	0
投与部位反応	0	0	0	0	9 (5.7)

例数 (%)

7.2.2 MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした国内試験 (5.3.5.1-3 : CL-RAJ4 試験 [2014 年 7 月～2017 年 11 月])

MTX で効果不十分な RA 患者²³⁾ (目標例数 510 例 [各群 170 例]) を対象に、MTX 併用時の本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、一定用量の MTX 併用下²⁴⁾で、本剤 100 mg、150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 52 週間朝食後に経口投与することと設定された。プラセボ群のうち、12 週時点で効果不十分²⁵⁾と判定された患者は 12 週以降 100 mg 又は 150 mg を投与することとされ、28 週時点でプラセボ投与が継続されていた患

²³⁾ 主な選択基準: ① ACR の 1987 年分類基準又は ACR/EULAR2010 年の分類基準により RA と診断され、ベースライン時発症期間が 10 年未満、②スクリーニング開始時の 90 日以上前から MTX を継続使用し、かつ 28 日以上前より 8 mg/週以上で忍容可能な上限の用量を使用しても効果不十分と判断される (ただし忍容性の観点から増量できない患者では 8 mg/週未満でも可能)、③スクリーニング時に、腫脹及び圧痛関節数がいずれも 6 関節以上であり、CRP が 1.00 mg/dL 以上、④ mTSS の評価対象関節に骨びらんが認められ、抗 CCP 抗体陽性 (≥ 4.5 U/mL) 又はリウマチ因子陽性 (> 15 IU/mL) である、⑤ ACR の機能障害度分類 (1991 年改訂基準) がクラス I、II 又は III である、⑥ MTX を同一の用法・用量で継続投与が可能な、⑦ 20 歳以上の患者。

²⁴⁾ スクリーニング開始 90 日以上前から MTX 使用を継続し、スクリーニング 28 日以上前から治験期間中を通じて一定の用法・用量 (16 mg/週を上限) で使用。

²⁵⁾ 圧痛関節数及び腫脹関節数がベースライン時と比較し 20%以上改善していない。

者は 28 週以降、100 mg 又は 150 mg を投与することとされた²⁶⁾。総投与期間は 52 週間とされた。

無作為化された 519 例のうち、治験実施計画書からの逸脱 1 例²⁷⁾を除く 518 例(本剤 100 mg 群 174 例、150 mg 群 174 例、プラセボ群 170 例) が、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

投与 12 週後までの中止例は、100 mg 群 3.4% (6/175 例)、150 mg 群 4.6% (8/174 例)、プラセボ群 5.3% (9/170 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (100 mg 群 1.7% [3/175 例]、150 mg 群 1.1% [2/174 例]、プラセボ群 0.6% [1/170 例]) 等であった。

全試験期間 (52 週) における中止例は、100 mg 群 15.4% (27/175 例)、150 mg 群 16.1% (28/174 例)、プラセボ/100 mg 群 21.2% (18/85 例)、プラセボ/150 mg 群 22.4% (19/85 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (100 mg 群 5.7% [10/175 例]、150 mg 群 6.9% [12/174 例]、プラセボ/100 mg 群 8.2% [7/85 例]、プラセボ/150 mg 群 3.5% [3/85 例]) 等であった。

有効性について、主要評価項目は投与 12 週後の ACR20%改善率及び投与 28 週後の mTSS のベースラインからの変化量の co-primary endpoint とされた。投与 12 週後の ACR20%改善率及び投与 28 週後の mTSS の変化量は、それぞれ表 43 及び表 44 のとおりであり、100 mg 群及び 150 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、優越性が示された。投与 28 週後の mTSS のベースラインからの変化量の累積確率分布は図 2 のとおりであった。

表 43 投与 12 週後の ACR20%改善率 (FAS、LOCF)

	100 mg 群	150 mg 群	プラセボ群
ACR20%改善率	58.6 (102/174)	64.4 (112/174)	21.8 (37/170)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	36.9 [26.7, 47.0]	42.6 [32.6, 52.6]	—
p 値 ^{b)}	<0.001	<0.001	—

% (例数)

a) 二項分布の正規近似 (連続性補正) に基づく。

b) 有意水準両側 5%、Fisher's exact 検定、多重性を考慮するため、閉検定手順を用いた。

表 44 投与 28 週後の mTSS のベースラインからの変化量 (FAS、LEP)

	100 mg 群 (164 例)	150 mg 群 (164 例)	プラセボ群 (153 例)
mTSS の変化量	1.62±4.23	1.03±2.86	3.37±5.46
中央値 (第一四分位点、第三四分位点)	0.00 (0.00, 1.50)	0.00 (0.00, 1.00)	1.17 (0.00, 5.50)
p 値 ^{a)}	<0.001	<0.001	—

平均値±標準偏差

a) 有意水準両側 5%、順位変換したデータに対して投与群を因子、ベースラインの mTSS 値を順位変換したデータを共変量とした共分散分析モデル。多重性を考慮するため、閉検定手順を用いた (投与 12 週後の ACR20%改善率で 100 mg 群及び 150 mg 群とプラセボ群との対比較において共に統計学的に有意な差が認められた場合に投与 28 週後の mTSS のベースラインからの変化量に関する各比較が閉検定手順で実施されるとした)。

²⁶⁾ プラセボ群は、12 週又は 28 週以降、ベースライン時に予め無作為に決定された本剤の投与量 (100 mg 群又は 150 mg 群) に盲検下で切り替えることとされた。

²⁷⁾ 規定外来院時、治験責任医師及び治験分担医師の不在中に、試験に関与していない医師によって治験薬が処方された。

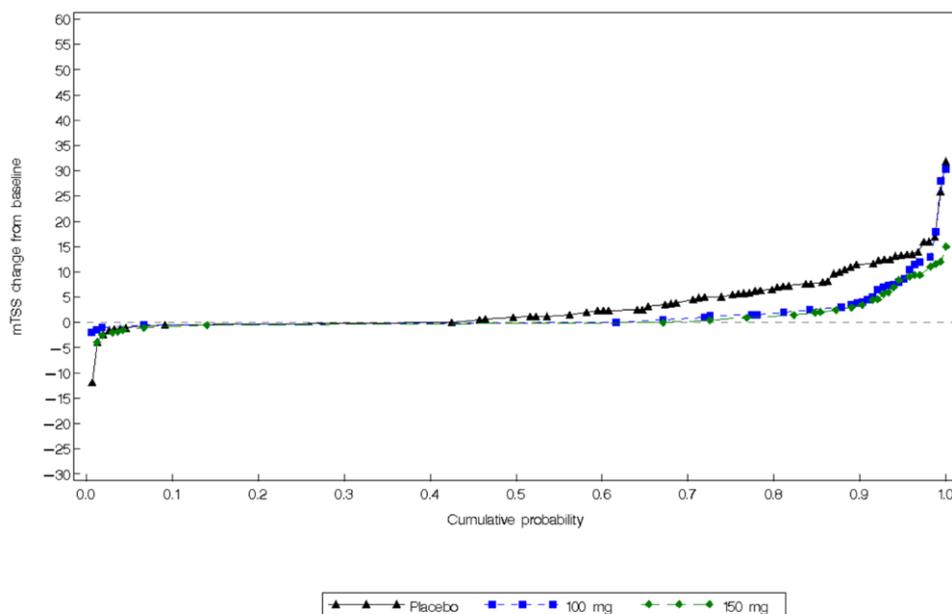


図2 投与28週後のmTSSのベースラインからの変化量の累積確率分布（FAS、LEP）

投与12週後までの有害事象は、100 mg 群 51.1%（89/174 例）、150 mg 群 59.8%（104/174 例）、プラセボ群 49.4%（84/170 例）に認められ、主な事象は表45のとおりであった。

表45 いずれかの群で3%以上に認められた有害事象（投与12週後まで、安全性解析対象集団）

事象名	100 mg 群 (174 例)	150 mg 群 (174 例)	プラセボ群 (170 例)
鼻咽頭炎	19 (10.9)	16 (9.2)	14 (8.2)
肝機能異常	5 (2.9)	6 (3.4)	4 (2.4)
関節リウマチ	4 (2.3)	2 (1.1)	7 (4.1)
咽頭炎	3 (1.7)	6 (3.4)	6 (3.5)

例数 (%)

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、100 mg 群 2.9%（5/174 例〔網膜剥離、肺炎、帯状疱疹、骨関節炎、ニューモシステイスジロヴェシ肺炎各1例〕）、150 mg 群 1.7%（3/174 例〔ラクナ梗塞、腎盂腎炎／腎結石症、薬疹各1例〕）、プラセボ群 2.4%（4/170 例〔ラクナ梗塞、間質性肺疾患、関節リウマチ、アレルギー性胞隔炎各1例〕）に認められた。中止に至った有害事象は、100 mg 群 2.9%（5/174 例）、150 mg 群 2.9%（5/174 例）、プラセボ群 4.1%（7/170 例）に認められた。副作用は、100 mg 群 32.8%（57/174 例）、150 mg 群 46.0%（80/174 例）、プラセボ群 27.6%（47/170 例）に認められた。

投与12週から28週後までの有害事象は、100 mg 群 56.9%（95/167 例）、150 mg 群 63.0%（104/165 例）、プラセボ/12週時 100 mg 群 56.8%（21/37 例）、プラセボ/12週時 150 mg 群 65.8%（25/38 例）、プラセボ群 61.0%（50/82 例）に認められ、主な事象は、表46のとおりであった。

表 46 いずれかの群で3%以上に認められた有害事象（投与12週から28週後まで、安全性解析対象集団）

事象名	100 mg 群 (167 例)	150 mg 群 (165 例)	プラセボ/12 週 時 100 mg 群 (37 例)	プラセボ/12 週 時 150 mg 群 (38 例)	プラセボ群 (82 例)
鼻咽頭炎	20 (12.0)	19 (11.5)	6 (16.2)	2 (5.3)	12 (14.6)
上気道の炎症	7 (4.2)	2 (1.2)	0	1 (2.6)	0
咽頭炎	5 (3.0)	2 (1.2)	0	2 (5.3)	1 (1.2)
背部痛	5 (3.0)	1 (0.6)	0	1 (2.6)	3 (3.7)
肝機能異常	4 (2.4)	6 (3.6)	0	0	1 (1.2)
上気道感染	3 (1.8)	6 (3.6)	0	0	1 (1.2)
膀胱炎	3 (1.8)	2 (1.2)	2 (5.4)	1 (2.6)	0
関節リウマチ	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (2.7)	0	3 (3.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	7 (4.2)	1 (2.7)	1 (2.6)	0
頭痛	1 (0.6)	5 (3.0)	1 (2.7)	1 (2.6)	1 (1.2)
口内炎	1 (0.6)	2 (1.2)	0	2 (5.3)	1 (1.2)
高脂血症	0	2 (1.2)	2 (5.4)	0	0
嘔吐	0	1 (0.6)	2 (5.4)	0	0
消化不良	0	1 (0.6)	0	2 (5.3)	1 (1.2)

例数 (%)

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、100 mg 群 3.0% (5/167 例 [脊椎圧迫骨折 2 例、急性胆嚢炎、肺炎、2 型糖尿病、間質性肺疾患各 1 例])、150 mg 群 1.8% (3/165 例 [肝機能異常、蜂巣炎、腱障害各 1 例])、プラセボ群 2.4% (2/82 例 [胸水、扁平上皮癌各 1 例]) に認められた。中止に至った有害事象は、100 mg 群 2.4% (4/167 例)、150 mg 群 0.6% (1/165 例)、プラセボ群 4.9% (4/82 例) に認められた。副作用は、100 mg 群 37.7% (63/167 例)、150 mg 群 43.6% (72/165 例)、プラセボ/12 週時 100 mg 群 43.2% (16/37 例)、プラセボ/12 週時 150 mg 群 28.9% (11/38 例)、プラセボ群 32.9% (27/82 例) に認められた。

投与 28 週から 52 週後までの有害事象は、100 mg 群 72.2% (114/158 例)、150 mg 群 70.9% (112/158 例)、プラセボ/12 週時 100 mg 群 61.1% (22/36 例)、プラセボ/12 週時 150 mg 群 75.0% (27/36 例)、プラセボ/28 週時 100 mg 群 64.1% (25/39 例)、プラセボ/28 週時 150 mg 群 76.5% (26/34 例) に認められ、主な事象は表 47 のとおりであった。

表 47 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（投与 28 週から 52 週後まで、安全性解析対象集団）

事象名	100 mg 群 (158 例)	150 mg 群 (158 例)	プラセボ /12 週時 100 mg 群 (36 例)	プラセボ /12 週時 150 mg 群 (36 例)	プラセボ/28 週時 100 mg 群 (39 例)	プラセボ/28 週時 150 mg 群 (34 例)
鼻咽頭炎	25 (15.8)	38 (24.1)	6 (16.7)	6 (16.7)	4 (10.3)	6 (17.6)
齲歯	7 (4.4)	2 (1.3)	1 (2.8)	0	0	1 (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (3.8)	9 (5.7)	2 (5.6)	3 (8.3)	2 (5.1)	3 (8.8)
帯状疱疹	6 (3.8)	1 (0.6)	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (2.6)	1 (2.9)
高血圧	5 (3.2)	6 (3.8)	0	0	1 (2.6)	3 (8.8)
肝機能異常	5 (3.2)	2 (1.3)	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (2.6)	4 (11.8)
便秘	5 (3.2)	2 (1.3)	0	0	0	0
湿疹	5 (3.2)	0	0	1 (2.8)	0	0
咽頭炎	4 (2.5)	6 (3.8)	2 (5.6)	1 (2.8)	1 (2.6)	0
上気道感染	4 (2.5)	5 (3.2)	2 (5.6)	4 (11.1)	2 (5.1)	1 (2.9)
胃腸炎	4 (2.5)	3 (1.9)	3 (8.3)	1 (2.8)	1 (2.6)	0
膀胱炎	3 (1.9)	4 (2.5)	0	2 (5.6)	0	0
インフルエンザ	3 (1.9)	1 (0.6)	2 (5.6)	0	2 (5.1)	0
気管支炎	2 (1.3)	5 (3.2)	1 (2.8)	4 (11.1)	0	3 (8.8)
頭痛	2 (1.3)	5 (3.2)	1 (2.8)	0	0	0
関節リウマチ	2 (1.3)	3 (1.9)	1 (2.8)	2 (5.6)	1 (2.6)	0
悪心	2 (1.3)	3 (1.9)	1 (2.8)	0	3 (7.7)	0
嘔吐	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (2.8)	0	0	2 (5.9)
発疹	2 (1.3)	0	0	2 (5.6)	1 (2.6)	0
背部痛	1 (0.6)	4 (2.5)	0	0	0	4 (11.8)
下痢	1 (0.6)	3 (1.9)	0	1 (2.8)	0	2 (5.9)
上気道の炎症	0	1 (0.6)	0	3 (8.3)	2 (5.1)	0
脂質異常症	0	1 (0.6)	0	0	0	2 (5.9)
胃潰瘍	0	0	0	0	0	2 (5.9)

例数 (%)

死亡は、プラセボ/28 週時 100 mg 群 1 例（自殺既遂）で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、100 mg 群 6.3%（10/158 例〔腎盂腎炎、肺炎、躁病、脊椎圧迫骨折、肺小細胞癌（病期不明）、腕神経叢損傷、頭位性回転性めまい／検査、関節リウマチ、心膜炎、喘息発作重積各 1 例〕）、150 mg 群 5.1%（8/158 例〔肺炎 2 例、脊椎圧迫骨折、小脳出血、クリプトコッカス性肺炎、蜂巣炎、境界悪性卵巣腫瘍、結腸ポリープ各 1 例〕）、プラセボ/12 週時 100 mg 群 5.6%（2/36 例〔器質化肺炎、ウイルス性胃腸炎各 1 例〕）、プラセボ/12 週時 150 mg 群 2.8%（1/36 例〔胃腸炎〕）、プラセボ/28 週時 100 mg 群 2.6%（1/39 例〔自殺既遂〕）、プラセボ/28 週時 150 mg 群 2.9%（1/34 例〔胃潰瘍〕）に認められた。中止に至った有害事象は、100 mg 群 2.5%（4/158 例）、150 mg 群 3.8%（6/158 例）、プラセボ/12 週時 100 mg 群 8.3%（3/36 例）、プラセボ/12 週時 150 mg 群 5.6%（2/36 例）、プラセボ/28 週時 100 mg 群 5.1%（2/39 例）に認められた。副作用は、100 mg 群 45.6%（72/158 例）、150 mg 群 46.8%（74/158 例）、プラセボ/12 週時 100 mg 群 38.9%（14/36 例）、プラセボ/12 週時 150 mg 群 50.0%（18/36 例）、プラセボ/28 週時 100 mg 群 43.6%（17/39 例）、プラセボ/28 週時 150 mg 群 50.0%（17/34 例）に認められた。

7.3 継続投与試験

7.3.1 RA 患者を対象とした長期投与試験（5.3.5.2-1.1 : CL-RAJ2 試験〔2012 年 6 月～2018 年 5 月 31 日 データカットオフ〕）

後期第Ⅱ相試験（CL-RAJ1 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（CL-RAJ3 試験）又は国内第Ⅲ相試験（CL-RAJ4 試験）を完了した RA 患者（目標例数約 800 例）を対象に、本剤の長期投与における安全性及び有効性を検討する非盲検非対照試験が、日本、韓国及び台湾で実施された。

用法・用量は、CL-RAJ3 試験及び CL-RAJ4 試験からの移行者の場合、本剤 100 mg を、CL-RAJ1 試験からの移行者の場合、本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与することと設定され、効果不十分例には最大 150 mg への増量、又は治験担当医師の判断で 100 mg 又は 150 mg から 50 mg への減量が可能とされた。投与期間は、日本、韓国、台湾等のいずれかの一地域で承認される時点までと設定された。なお、国際共同第Ⅲ相試験（CL-RAJ3 試験）の ETN 群の患者は、本試験に移行しなかった。

治験薬を1回以上投与された843例（CL-RAJ1試験：201例、CL-RAJ3試験：225例、CL-RAJ4試験：417例）全例が安全性解析対象集団とされ、投与後に有効性評価項目が測定されていない6例を除外した837例が FAS であり、FAS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は 27.8%（234/843 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（8.5%〔72/843 例〕）等であった。

各試験からの移行例の ACR20%改善率の推移は表 48 のとおりであり、第Ⅲ相試験（CL-RAJ3 試験及び CL-RAJ4 試験）から移行した患者では、ACR20%改善率は試験期間を通して維持され、後期第Ⅱ相試験（CL-RAJ1 試験）から移行した患者では、試験デザインの違いなどから ACR20%改善率は 0 週時点で 29.5% であったが、その後改善し、試験期間を通して維持された。

表 48 ACR20%改善率の推移

	CL-RAJ1	CL-RAJ3	CL-RAJ4	全体集団
0 週	29.5 (59/200)	82.5 (184/223)	86.2 (355/412)	71.6 (598/835)
24 週	63.6 (119/187)	85.5 (177/207)	89.1 (351/394)	82.1 (647/788)
48 週	76.1 (124/163)	84.7 (155/183)	91.9 (262/285)	85.7 (541/631)
72 週	77.3 (116/150)	87.8 (115/131)	90.4 (161/178)	85.4 (392/459)
96 週	78.1 (107/137)	84.7 (61/72)	91.4 (106/116)	84.3 (274/325)
120 週	78.5 (102/130)	95.0 (19/20)	90.9 (40/44)	83.0 (161/194)
投与終了時 (LOCF)	64.7 (130/201)	76.8 (172/224)	86.9 (358/412)	78.9 (660/837)

%（例数）

有害事象は、89.8%（757/843 例）に認められ、主な事象は、表 49 のとおりであった。

表 49 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (843 例)	事象名	本剤群 (843 例)
鼻咽頭炎	335 (39.7)	咽頭炎	56 (6.6)
関節リウマチ	105 (12.5)	上気道感染	51 (6.0)
帯状疱疹	99 (11.7)	齲歯	51 (6.0)
インフルエンザ	80 (9.5)	便秘	49 (5.8)
気管支炎	68 (8.1)	胃腸炎	47 (5.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	66 (7.8)	膀胱炎	47 (5.6)
挫傷	59 (7.0)	咳嗽	42 (5.0)
高血圧	57 (6.8)	背部痛	42 (5.0)

例数 (%)

死亡は、1 例（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は、16.4%（138/843 例）に認められ、主な事象は、表 50 のとおりであった。中止に至った有害事象は、10.3%（87/843 例）に認められた。副作用は、69.5%（586/843 例）に認められた。

表 50 3 例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (843 例)	事象名	本剤群 (843 例)
带状疱疹	7 (0.8)	肝機能異常	3 (0.4)
腱断裂	8 (0.9)	アナフィラキシーショック	3 (0.4)
肺炎	6 (0.7)	上腕骨骨折	3 (0.4)
関節リウマチ	4 (0.5)	椎間板突出	3 (0.4)
胃癌	4 (0.5)		

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は本剤の開発計画について、以下のように説明している。

本邦では、ACR、EULAR ガイドラインと同様の診断基準、治療アルゴリズム等からなる JCR ガイドラインに基づき RA 治療が行われ、韓国及び台湾においても、日本と同様、ACR 及び EULAR のガイドラインに則した RA の治療が行われている。また、日本人とアジア人の薬物動態プロファイルに明確な違いは認められていないこと（6.R.1 参照）から、本邦を含めたアジア国際共同第Ⅲ相試験と国内試験を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人 RA 患者における有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

●第Ⅲ相試験における対象患者について

JCR、ACR及びEULARの診療ガイドラインでは、RA診断後、できるだけ速やかに抗リウマチ薬による治療を開始し、臨床的・構造的・機能的寛解の導入・維持を目指すことが推奨されている。RAの薬物治療における第一選択薬はMTXとされ、MTX不耐容の場合を除き、通常、MTXの単独投与又は他のcDMARDsとの併用投与が実施され、MTXを含むcDMARDsで効果不十分な場合は、生物製剤やJAK阻害薬を使用することが推奨されている（日本リウマチ学会診療ガイドライン2014、Ann Rheum Dis 2014 ; 73: 492-509、Ann Rheum Dis 2017; 0: 1-18）。以上の治療体系を踏まえ、国際共同第Ⅲ相試験（CL-RAJ3試験）ではMTXを含む既存のcDMARDs治療で効果不十分なRA患者を、国内第Ⅲ相試験（CL-RAJ4試験）ではMTX効果不十分な患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討した。

●第Ⅲ相試験における用法・用量について

RA患者を対象としたCL-RAJ1試験において、主要評価項目である投与12週時後のACR20%改善率について、本剤100 mg及び150 mg群でプラセボに対する統計学的に有意な差が示され、150 mgまで用量依存的な傾向が示された（表35）。また、安全性成績については各群で大きな相違は認められなかったことも踏まえ、第Ⅲ相試験では100 mg及び150 mgの1日1回投与群を検討することが適切と考えた。

機構は、以上の説明を了承し、提出された臨床データパッケージより本剤のRA患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 RA の臨床症状に対する有効性について

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

cDMARDsで効果不十分なRA患者を対象としたCL-RAJ3試験及びMTXで効果不十分なRA患者を対象としたCL-RAJ4試験において、いずれの試験でも、有効性の主要評価項目である投与12週後のACR20%改

善率について、本剤100 mg群及び150 mg群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤100 mg及び150 mgの優越性が検証された（表37及び表43）。

また、CL-RAJ3試験における日本人集団における有効性について、投与12週後のACR改善率は表51のとおりであり、本剤100 mg群及び150 mg群ともに、全体集団と同様の傾向が認められた。

表 51 CL-RAJ3 試験の各集団における投与 12 週後の ACR 改善率 (LOCF)

	ACR20%改善率		ACR50%改善率		ACR70%改善率	
	全体集団 (FAS)	日本人集団	全体集団 (FAS)	日本人集団	全体集団 (FAS)	日本人集団
100 mg 群	57.7 (60/104)	61.2 (52/85)	30.8 (32/104)	34.1 (29/85)	13.5 (14/104)	14.1 (12/85)
150 mg 群	74.5 (76/102)	74.7 (62/83)	42.2 (43/102)	43.4 (36/83)	27.5 (28/102)	28.9 (24/83)
プラセボ群	30.7 (31/101)	28.9 (24/83)	8.9 (9/101)	8.4 (7/83)	1.0 (1/101)	0 (0/83)
ETN 群	83.5 (167/200)	84.8 (139/164)	52.5 (105/200)	55.5 (91/164)	30.5 (61/200)	33.5 (55/164)

% (例数)

また、CL-RAJ3試験及びCL-RAJ4試験のACRコアセット各項目の変化量及び主要な副次評価項目の結果は表52のとおりであり、いずれの評価項目においても、本剤100 mg及び150 mg群においてプラセボ群を上回る傾向が認められた。また、これらの効果は投与52週後まで維持された（表53）

表 52 投与 12 週後の各有効性指標 (FAS、LOCF)

試験名 投与群	CL-RAJ3 試験				CL-RAJ4 試験		
	100 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	ETN 群	100 mg 群	150 mg 群	プラセボ群
ACR コアセットのベースラインからの変化量							
腫脹関節数 (66)	-6.0±6.4 (102)	-8.4±5.9 (101)	-3.2±6.0 (99)	-8.3±5.5 (200)	-5.9±6.7 (172)	-7.6±6.1 (171)	-2.2±6.6 (168)
疼痛関節数 (68)	-8.2±8.8 (102)	-9.9±8.0 (101)	-4.3±9.2 (99)	-10.7±7.8 (200)	-6.9±8.6 (172)	-9.1± 8.0 (171)	-2.1± 8.2 (168)
疼痛評価	-23.8±30.8 (102)	-30.7±27.9 (101)	-6.6±24.6 (99)	-30.8±27.7 (200)	-21.1± 27.0 (172)	-26.9±26.7 (171)	-6.6± 25.2 (168)
患者全般評価	-23.7±32.1 (102)	-31.6±27.4 (101)	-7.9±25.2 (99)	-32.4±27.4 (200)	-21.1±23.6 (172)	-26.6±25.4 (171)	-7.1±23.1 (168)
医師全般評価	-27.7± 25.4 (102)	-34.7±21.2 (101)	-13.9±24.9 (99)	-37.4±20.7 (200)	-28.8±22.2 (172)	-36.0±25.0 (171)	-11.9±21.5 (168)
HAQ-DI	-0.3±0.6 (102)	-0.4±0.5 (101)	0.0±0.6 (99)	-0.4±0.5 (200)	-0.2±0.4 (172)	-0.4±0.5 (171)	0.0±0.5 (168)
CRP (mg/dL)	-1.1±1.9 (101)	-1.7±1.9 (101)	0.0±1.5 (100)	-1.2±2.7 (200)	-1.5±1.9 (172)	-1.4±2.2 (171)	-0.0±2.0 (168)
ESR (mm/h)	-13.0±21.5 (102)	-23.9±21.3 (101)	-2.0±17.8 (99)	-20.9±21.7 (199)	-18.9±19.9 (172)	-22.2±22.8 (170)	-2.4±19.7 (168)
主要な複合評価指標と寛解指標							
ACR20%改善率	57.7 (60/104)	74.5 (76/102)	30.7 (31/101)	83.5 (167/200)	58.6 (102/174)	64.4 (112/174)	21.8 (37/170)
ACR50%改善率	30.8 (32/104)	42.2 (43/102)	8.9 (9/101)	52.5 (105/200)	29.9 (52/174)	46.0 (80/174)	7.6 (13/170)
ACR70%改善率	13.5 (14/104)	27.5 (28/102)	1.0 (1/101)	30.5 (61/200)	12.1 (21/174)	23.6 (41/174)	2.4 (4/170)
DAS28-CRP 変化量	-1.62±1.41 (101)	-2.17±1.14 (101)	-0.64±1.20 (99)	-2.42±1.11 (200)	-1.70±1.20 (172)	-2.09±1.33 (171)	-0.51±1.10 (168)
DAS28-CRP≤3.2	40.2 (41/102)	53.5 (54/101)	11.0 (11/100)	68.0 (136/200)	47.1 (81/172)	57.9 (99/171)	12.4 (21/169)
DAS28-CRP<2.6	24.5 (25/102)	34.7 (35/101)	5.0 (5/100)	45.5 (91/200)	31.4 (54/172)	35.1 (60/171)	7.7 (13/169)
DAS28-ESR 変化量	-1.60±1.39 (102)	-2.24±1.23 (101)	-0.62±1.17 (98)	-2.51±1.27 (198)	-1.66±1.22 (172)	-2.12±1.36 (170)	-0.51±1.11 (168)
DAS28-ESR≤3.2	19.4 (20/103)	37.6 (38/101)	7.0 (7/100)	49.7 (99/199)	25.0 (43/172)	36.3 (62/171)	4.7 (8/169)
DAS28-ESR<2.6	11.7 (12/103)	17.8 (18/101)	1.0 (1/100)	31.7 (63/199)	12.8 (22/172)	19.3 (33/171)	2.4 (4/169)
SDAI 変化量	-16.08±14.37 (101)	-20.93± 11.32 (101)	-7.22±14.11 (99)	-21.94±11.21 (200)	-15.66±12.69 (172)	-19.57±13.53 (171)	-4.90± 12.32 (168)
SDAI≤3.3	8.8 (9/102)	8.9 (9/101)	0 (0/100)	18.5 (37/200)	7.0 (12/172)	14.0 (24/171)	0.6 (1/169)
ACR/EULAR 寛解	5.9 (6/102)	5.9 (6/101)	2.0 (2/100)	13.5 (27/200)	5.8 (10/172)	9.9 (17/171)	0.6 (1/169)

% (例数) 又は平均値±標準偏差 (例数)

表 53 投与 52 週後の各有効性指標 (FAS、LOCF)

試験名	CL-RAJ3 試験			CL-RAJ4 試験	
	100 mg 群	150 mg 群	ETN 群	100 mg 群	150 mg 群
ACR コアセットのベースラインからの変化量					
腫脹関節数 (66)	-7.7±7.1 (102)	-10.0±6.5 (101)	-9.7±6.4 (200)	-8.8±6.6 (172)	-10.3±6.4 (171)
疼痛関節数 (68)	-9.1±9.7 (102)	-11.5±9.9 (101)	-11.9±8.8 (200)	-9.8±7.8 (172)	-11.2±8.8 (171)
疼痛評価	-28.5±34.3 (102)	-38.0±29.1 (101)	-35.5±27.5 (200)	-28.9±28.6 (172)	-32.7±28.5 (171)
患者全般評価	-28.5±35.6 (102)	-38.8±29.1 (101)	-37.1±27.6 (200)	-29.3±28.8 (172)	-34.1±26.6 (171)
医師全般評価	-34.1±25.9 (102)	-40.6±22.9 (101)	-41.1±22.7 (200)	-38.4±25.1 (172)	-44.3±24.3 (171)
HAQ-DI	-0.3±0.6 (102)	-0.5±0.6 (101)	-0.5±0.5 (200)	-0.4±0.6 (172)	-0.5±0.6 (171)
CRP (mg/dL)	-1.0±2.4 (102)	-1.8±2.2 (101)	-1.3±2.7 (200)	-1.6±2.3 (172)	-1.6±2.4 (171)
ESR (mm/h)	-14.9±27.2 (102)	-26.2±25.0 (101)	-20.8±26.3 (200)	-24.0±24.5 (172)	-26.1±25.2 (171)
主要な複合評価指標と寛解指標					
ACR20%改善率	65.4 (68/104)	84.3 (86/102)	86.5 (173/200)	76.4 (133/174)	81.0 (141/174)
ACR50%改善率	43.3 (45/104)	66.7 (43/102)	69.0 (138/200)	60.3 (105/174)	62.6 (109/174)
ACR70%改善率	31.7 (33/104)	42.2 (43/102)	48.0 (96/200)	35.1 (61/174)	48.3 (84/174)
DAS28-CRP≤3.2	54.9 (56/102)	77.2 (78/101)	81.5 (163/200)	66.9 (115/172)	71.3 (122/171)
DAS28-CRP<2.6	39.2 (40/102)	59.4 (60/101)	61.5 (123/200)	56.4 (97/172)	57.9 (99/171)
DAS28-ESR≤3.2	38.8 (40/103)	61.4 (62/101)	58.0 (116/200)	50.6 (87/172)	57.3 (98/171)
DAS28-ESR<2.6	23.3 (24/103)	28.7 (29/101)	39.5 (79/200)	34.9 (60/172)	38.6 (66/171)
SDAI≤3.3	17.6 (18/102)	25.7 (26/101)	33.5 (67/200)	28.5 (49/172)	35.1 (60/171)
ACR/EULAR 寛解	14.7 (15/102)	15.8 (16/101)	25.0 (50/200)	19.2 (33/172)	23.4 (40/171)

% (例数) 又は平均値±標準偏差 (例数)

また、CL-RAJ3試験及びCL-RAJ4試験の部分集団解析結果は表54のとおりであり、本剤の有効性は部分集団に関わらず、大きな差異は認められなかった。

表 54 ベースライン時の背景因子別部分集団における投与 12 週後の ACR20%改善率 (FAS、LOCF)

試験名	背景因子	CL-RAJ3 試験			CL-RAJ4 試験		
		100 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	100 mg 群	150 mg 群	プラセボ群
年齢	65 歳未満	56.6 (47/83)	76.0 (57/75)	28.2 (20/71)	51.7 (60/116)	66.4 (87/131)	22.4 (28/125)
	65 歳以上	61.9 (13/21)	70.4 (19/27)	36.7 (11/30)	72.4 (42/58)	58.1 (25/43)	20.0 (9/45)
性別	男性	63.0 (17/27)	83.3 (20/24)	35.7 (10/28)	53.6 (30/56)	53.1 (26/49)	28.6 (14/49)
	女性	55.8 (43/77)	71.8 (56/78)	28.8 (21/73)	61.0 (72/118)	68.8 (86/125)	19.0 (23/121)
体重	40kg 以下	0 (0/2)	0 (0/3)	50.0 (2/4)	80.0 (4/5)	33.3 (2/6)	0 (0/3)
	40 kg 超 60 kg 未満	53.3 (32/60)	71.7 (43/60)	27.6 (16/58)	58.9 (63/107)	69.9 (72/103)	21.6 (21/97)
	60 kg 超 80 kg 未満	68.6 (24/35)	86.1 (31/36)	33.3 (11/33)	53.8 (28/52)	60.4 (32/53)	26.7 (16/60)
	80 kg 超	57.1 (4/7)	66.7 (2/3)	33.3 (2/6)	70.0 (7/10)	54.5 (6/11)	0 (0/10)
罹病期間	5 年未満	62.2 (23/37)	90.9 (30/33)	28.0 (14/50)	62.5 (65/104)	70.2 (73/104)	23.0 (23/100)
	5 年以上	55.2 (37/67)	66.7 (46/69)	33.3 (17/51)	52.9 (37/70)	55.7 (39/70)	20.0 (14/70)
CRP 値	1.0 mg/dL 未満	63.9 (23/36)	83.9 (26/31)	25.7 (9/35)	68.9 (31/45)	64.3 (27/42)	39.3 (11/28)
	1.0 mg/dL 以上	55.2 (37/67)	70.4 (50/71)	33.3 (22/66)	55.0 (71/129)	64.4 (85/132)	18.4 (26/141)
DAS28-CRP 値	3.2 以下	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/3)	66.7 (2/3)	0
	3.2 超 5.1 以下	58.7 (27/46)	76.3 (29/38)	28.9 (11/38)	63.2 (48/76)	57.6 (34/59)	34.9 (22/63)
	5.1 超	58.9 (33/56)	74.6 (47/63)	32.8 (20/61)	56.8 (54/95)	67.9 (76/112)	14.2 (15/106)
DAS28-ESR 値	3.2 以下	0	0	0 (0/1)	0 (0/1)	100 (1/1)	0
	3.2 超 5.1 以下	54.5 (12/22)	73.7 (14/19)	31.6 (6/19)	53.3 (16/30)	58.6 (17/29)	41.7 (10/24)
	5.1 超	59.3 (48/81)	74.7 (62/83)	30.4 (24/79)	60.1 (86/143)	65.7 (94/143)	18.6 (27/145)
生物製剤 前治療歴	あり	57.1 (8/14)	84.6 (11/13)	27.3 (3/11)	63.6 (21/33)	51.9 (14/27)	21.1 (8/38)
	なし	57.8 (52/90)	73.0 (65/89)	31.1 (28/90)	57.4 (81/141)	66.7 (98/147)	22.0 (29/132)
cDMARDs の併用	MTX	61.9 (39/63)	80.6 (50/62)	33.3 (19/57)	58.6 (102/174)	64.4 (112/174)	21.8 (37/170)
	MTX 以外	42.9 (12/28)	63.0 (17/27)	26.7 (8/30)	0	0	0
	なし	69.2 (9/13)	69.2 (9/13)	28.6 (4/14)	0	0	0
ステロイド の併用	あり	58.8 (30/51)	65.2 (30/46)	19/57 (33.3)	54.8 (51/93)	66.3 (63/95)	16.7 (14/84)
	なし	56.6 (30/53)	82.1 (46/56)	27.3 (12/44)	63.0 (51/81)	62.0 (49/79)	26.7 (23/86)

% (例数)

以上より、本剤の日本人RA患者の臨床症状に対する有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

CL-RAJ3 試験及び CL-RAJ4 試験において、有効性の主要評価項目である投与 12 週後の ACR20%改善率について、本剤 100 mg 及び 150 mg はいずれもプラセボに対する統計学的な有意差が認められ、各副次評価項目についても本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。また、CL-RAJ3 試験では、日本人部分集団における有効性評価項目の結果は全体集団と同様の結果が示されたことも踏まえ、日本人 RA 患者における、RA の臨床症状に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.2 関節の構造的損傷の抑制効果について

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

CL-RAJ4 試験では主要評価項目として、投与 12 週後の ACR20%改善率に加え、投与 28 週後の mTSS のベースラインからの変化量を評価し、関節の構造的損傷の抑制効果について検討した。

7.2.2 項のとおり、投与 28 週後の mTSS のベースラインからの変化量について、本剤 100 mg 群及び 150 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、投与 28 週後の mTSS のベースラインからの変化量の累積確率分布は、図 2 のとおりであった。

mTSS のベースラインからの変化量の推移は表 55 のとおりであり、投与 52 週後においても 28 週時と同様に、本剤の関節破壊の抑制効果が維持された。

表 55 mTSS 値のベースラインからの変化量の推移 (FAS、LEP)

	100 mg 群		150 mg 群		プラセボ群	
	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量
ベースライン時	25.23±35.50 (169)		25.00±32.38 (173)		28.40±36.28 (174)	
28 週後	27.11±36.84 (164)	1.62±4.23 (164)	26.01±32.34 (164)	1.03±2.86 (164)	33.14±39.16 (153)	3.37± 5.46(153)
52 週後	27.62±37.29 (164)	2.12±5.83 (164)	26.52±32.87 (164)	1.54±4.11 (164)	36.04±41.02 (153)	6.27±10.18 (153)

平均値±標準偏差 (例数)

更に、関節の構造的損傷の進展が認められなかった患者の割合 (mTSS のベースラインからの変化量が 0 又は 0.5 以下) は、表 56 のとおりであった。

表 56 構造的損傷進行が認められなかった患者の割合 (FAS、LEP)

		100 mg 群 (164 例)	150 mg 群 (164 例)	プラセボ群 (153 例)
28 週後	mTSS 変化量 ≤ 0.5	110 (67.1)	119 (72.6)	70 (45.8)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	21.3 [10.0, 32.6]	26.8 [15.7, 37.9]	
	mTSS 変化量 ≤ 0	101 (61.6)	110 (67.1)	65 (42.5)
52 週後	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	19.1 [7.7, 30.5]	24.6 [13.3, 35.9]	
	mTSS 変化量 ≤ 0.5	105 (64.0)	113 (68.9)	65 (42.5)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	21.5 [10.2, 32.9]	26.4 [15.2, 37.6]	
	mTSS 変化量 ≤ 0	91 (55.5)	101 (61.6)	65 (42.5)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	13.0 [1.5, 24.6]	19.1 [7.7, 30.5]		

例数 (%)

a) 二項分布の正規近似 (連続性補正) に基づく

また、CL-RAJ3試験及びCL-RAJ4試験の部分集団解析結果は表57のとおりであり、本剤の有効性は部分集団に関わらず、大きな差異は認められなかった。

表 57 ベースライン時の背景因子別部分集団における投与 28 週後の mTSS のベースラインからの変化量 (FAS、LEP)

背景因子		100 mg 群	150 mg 群	プラセボ群
年齢	65 歳未満	1.88±4.86 (109)	1.24±3.11 (125)	3.73±5.74 (117)
	65 歳以上	1.08±2.49 (55)	0.35±1.74 (39)	2.17±4.32 (36)
性別	男性	0.88±2.34 (53)	0.63±1.79 (46)	2.50±4.10 (43)
	女性	1.97±4.85 (111)	1.18±3.18 (118)	3.70±5.89 (110)
体重	40kg 以下	3.00±3.83 (4)	4.06±6.55 (6)	11.47±8.65 (3)
	40 kg 超 60 kg 未満	2.22±5.14 (101)	0.96±2.82 (95)	4.03±6.13 (87)
	60 kg 超 80 kg 未満	0.44±1.04 (49)	0.70±2.05 (52)	1.95±3.52 (54)
	80 kg 超	0.78±2.33 (10)	1.63±3.21 (10)	2.80±4.41 (9)
罹病期間	5 年未満	2.05±5.01 (100)	1.43±3.16 (101)	4.21±5.56 (89)
	5 年以上	0.94±2.44 (64)	0.39±2.18 (63)	2.20±5.14 (64)
CRP 値	1.0 mg/dL 未満	0.38±1.41 (42)	0.08±0.80 (39)	1.63±6.85 (27)
	1.0 mg/dL 以上	2.04±4.76 (122)	1.32±3.19 (125)	3.74±5.08 (126)
DAS28-CRP 値	3.2 以下	1.67±2.89 (3)	-0.83±1.04 (3)	0
	3.2 超 5.1 以下	0.82±2.26 (69)	0.34±1.81 (57)	2.78±5.32 (58)
	5.1 超	2.21±5.21 (92)	1.46±3.26 (104)	3.72±5.55 (95)
DAS28-ESR 値	3.2 以下	5.00 (1)	0.00 (1)	0
	3.2 超 5.1 以下	0.98±2.68 (25)	0.02±1.20 (27)	3.19±7.17 (22)
	5.1 超	1.71±4.45 (138)	1.25±3.06 (135)	3.40±5.16 (131)
mTSS	中央値以下	1.25±3.74 (86)	1.04±2.55 (87)	2.18±3.74 (67)
	中央値超	2.01±4.69 (78)	1.02±3.19 (77)	4.29±6.37 (86)
生物製剤前治療歴	あり	0.76±1.64 (32)	0.67±2.09 (26)	2.52±5.87 (37)
	なし	1.82±4.62 (132)	1.10±2.99 (138)	3.64±5.33 (116)
ステロイド併用	あり	1.98±4.47 (87)	0.93±2.42 (87)	2.29±4.19 (75)
	なし	1.21±3.92 (77)	1.14±3.30 (77)	4.40±6.31 (78)

平均値±標準偏差 (例数)

以上より、本剤投与による関節の構造的損傷の進展抑制効果は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

CL-RAJ4 試験において、投与 28 週後の mTSS のベースラインからの変化量について、本剤 100 mg 及び 150 mg はいずれもプラセボに対して統計学的に有意な差が認められ、また、同様の傾向が投与 52 週後まで維持されたことから、MTX 併用時における本剤の関節の構造的損傷の抑制効果は示されたと判断する。一方、本剤単剤投与時における、関節の構造的損傷の抑制効果については検証されておらず、明らかではない。しかし、RA における骨びらんは活動性滑膜炎の局在に一致して生じやすく、関節破壊は臨床的疾患活動性と密接に関連することが報告されており (Arthritis Rheum 1998; 41: 1571-82)、7.R.2.1 項表 54 に示したように、MTX 併用の有無による本剤の臨床的有効性に大きな差異が認められていないことを踏まえると、本剤単剤投与時においても、十分な臨床的寛解が得られた際には、一定の関節の構造的損傷抑制効果も期待できると推測される。

なお TNF 阻害薬や類薬のバリシチニブにおいても、単剤使用時と比較して MTX との併用時に関節の構造的損傷抑制効果が高くなることが報告されている (Lancet 2004; 363: 675-681, Arthritis Rheum 2011; 63: 1200-1210, Arthritis Rheumatol 2017; 69: 506-517 等) ことを踏まえると、本剤においても、特に骨破壊進展リスクを有する高疾患活動性を呈する RA 患者の臨床的及び構造的寛解を目指す上では、原則として MTX 併用下での本剤の使用が推奨されるものと考えられる。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性の概要

申請者は、本剤の安全性について、表 58 に示した、国内外の RA 患者を対象とした臨床試験を併合したデータ等に基づき、以下のように説明している。

表 58 併合データ

名称	対象とした試験及び範囲
Ⅲ相併合	国際共同第Ⅲ相試験 (CL-RAJ3 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (CL-RAJ4 試験) の安全性データ
Ⅱ/Ⅲ相併合	国際共同第Ⅲ相試験 (CL-RAJ3 試験)、国内第Ⅲ相試験 (CL-RAJ4 試験)、第Ⅱ相試験 (CL-RAJ1 試験) 及び継続投与試験 (CL-RAJ2 試験 [2018 年 5 月 31 日データカットオフ])
Ⅱ/Ⅲ相併合 (海外Ⅱ相含む)	国際共同第Ⅲ相試験 (CL-RAJ3 試験)、国内第Ⅲ相試験 (CL-RAJ4 試験)、第Ⅱ相試験 (CL-RAJ1 試験)、継続投与試験 (CL-RAJ2 試験 [2018 年 5 月 31 日データカットオフ])、海外第Ⅱ相試験 (CL-RA21 試験及び CL-RA22 試験) 及び海外継続投与試験 (CL-RA25 試験)

各併合解析における有害事象の概要は、表 59 のとおりであった。

表 59 併合解析における有害事象の概要

	Ⅲ相併合 (0~12 週)				Ⅲ相併合 (全期間)				Ⅱ/Ⅲ相併合 (海外Ⅱ相含む)
	100 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	ETN 群	100 mg 群	150 mg 群	合計 ^{a)}	ETN 群	本剤投与全例 ^{a)}
全体集団	278 例	276 例	271 例	200 例	278 例	276 例	792 例	200 例	1,712 例
曝露量 (人・年)	62.8	63.4	61.1	46.4	250.5	255.7	660.0	197.3	3,415.8
有害事象	148 (53.2)	159 (57.6)	138 (50.9)	119 (59.5)	246 (88.5)	242 (87.7)	678 (85.6)	178 (89.0)	1,517 (88.6)
重篤な有害事象	8 (2.9)	5 (1.8)	8 (3.0)	4 (2.0)	26 (9.4)	21 (7.6)	61 (7.7)	18 (9.0)	286 (16.7)
死亡	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	5 (0.3)
中止に至った有害事象	11 (4.0)	8 (2.9)	11 (4.1)	5 (2.5)	26 (9.4)	18 (6.5)	57 (7.2)	13 (6.5)	228 (13.3)
副作用	90 (32.4)	118 (42.8)	76 (28.0)	75 (37.5)	181 (65.1)	186 (67.4)	499 (63.0)	122 (61.0)	1,088 (63.6)
日本人部分集団	259 例	257 例	253 例	164 例	259 例	257 例	737 例	164 例	977 例
曝露量 (人・年)	59.0	58.9	56.7	38.3	236.1	240.0	617.2	164.8	2,221.3
有害事象	139 (53.7)	152 (59.1)	130 (51.4)	101 (61.6)	231 (89.2)	229 (89.1)	638 (86.6)	146 (89.0)	948 (95.1)
重篤な有害事象	7 (2.7)	5 (1.9)	7 (2.8)	3 (1.8)	24 (9.3)	20 (7.8)	57 (7.7)	15 (9.1)	193 (19.4)
死亡	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	3 (0.3)
中止に至った有害事象	9 (3.5)	8 (3.1)	11 (4.3)	4 (2.4)	22 (8.5)	17 (6.6)	52 (7.1)	11 (6.7)	165 (16.5)
副作用	88 (34.0)	114 (44.4)	74 (29.2)	68 (41.5)	174 (67.2)	179 (69.6)	480 (65.1)	109 (66.5)	788 (79.0)

例数 (%)、a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

死亡は、Ⅲ相併合 (全期間) では、プラセボ/100 mg 群 1 例 (自殺既遂) に認められた。Ⅱ/Ⅲ相併合 (海外Ⅱ相含む) では試験期間中に、プラセボ/100 mg 群 1 例 (自殺既遂)、50 mg 群 1 例 (脳出血)、100 mg 群 3 例 (びまん性大細胞性 B 細胞性リンパ腫、交通事故、心停止各 1 例) に認められ、そのうち 100 mg 群 2 例 (交通事故、心停止) 以外は日本人であった。

併合解析におけるいずれかの投与群で 5% 以上に認められた有害事象は、表 60 のとおりであった。

表 60 併合解析におけるいずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象

事象名	Ⅲ相併合（全期間）				Ⅱ/Ⅲ相併合（海外Ⅱ相含む）
	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	合計 ^{a)} (792 例)	ETN 群 (200 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,712 例)
上咽頭炎	82 (29.5)	87 (31.5)	219 (27.7)	62 (31.0)	512 (29.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	20 (7.2)	31 (11.2)	69 (8.7)	5 (2.5)	166 (9.7)
咽頭炎	18 (6.5)	15 (5.4)	42 (5.3)	10 (5.0)	114 (6.7)
帯状疱疹	17 (6.1)	10 (3.6)	36 (4.5)	5 (2.5)	153 (8.9)
上気道感染	16 (5.8)	19 (6.9)	53 (6.7)	6 (3.0)	185 (10.8)
悪心	16 (5.8)	11 (4.0)	37 (4.7)	3 (1.5)	113 (6.6)
気管支炎	15 (5.4)	12 (4.3)	42 (5.3)	8 (4.0)	151 (8.8)
肝機能異常	14 (5.0)	20 (7.2)	43 (5.4)	13 (6.5)	71 (4.1)
関節リウマチ	14 (5.0)	11 (4.0)	32 (4.0)	10 (5.0)	191 (11.2)
齲歯	14 (5.0)	9 (3.3)	25 (3.2)	8 (4.0)	79 (4.6)
上気道の炎症	13 (4.7)	10 (3.6)	29 (3.7)	11 (5.5)	55 (3.2)
咳嗽	11 (4.0)	16 (5.8)	32 (4.0)	10 (5.0)	83 (4.8)
インフルエンザ	11 (4.0)	10 (3.6)	29 (3.7)	10 (5.0)	136 (7.9)
高血圧	10 (3.6)	16 (5.8)	36 (4.5)	10 (5.0)	124 (7.2)
口内炎	10 (3.6)	14 (5.1)	30 (3.8)	7 (3.5)	55 (3.2)
頭痛	8 (2.9)	16 (5.8)	28 (3.5)	9 (4.5)	111 (6.5)
下痢	8 (2.9)	11 (4.0)	24 (3.0)	5 (2.5)	107 (6.3)
注射部位反応	0	0	0	26 (13.0)	0

例数 (%), a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

併合解析におけるいずれかの本剤投与群で 0.5%以上に認められた重篤な有害事象は、表 61 のとおりであった。

表 61 併合解析におけるいずれかの本剤投与群で 0.5%以上に認められた重篤な有害事象

事象名	Ⅲ相併合（全期間）				Ⅱ/Ⅲ相併合（海外Ⅱ相含む）
	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	合計 ^{a)} (792 例)	ETN 群 (200 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,712 例)
肺炎	3 (1.1)	2 (0.7)	6 (0.8)	2 (1.0)	13 (0.8)
脊椎圧迫骨折	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.6)	0	7 (0.4)
関節リウマチ	2 (0.7)	0	2 (0.3)	0	15 (0.9)
帯状疱疹	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	8 (0.5)
蜂巣炎	0	2 (0.7)	2 (0.3)	0	3 (0.2)
腱断裂	0	0	0	0	8 (0.5)

例数 (%), a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

併合解析におけるいずれかの本剤投与群で 0.5%以上に認められた中止に至った有害事象は、表 62 のとおりであった。

表 62 併合解析におけるいずれかの本剤投与群で 0.5%以上に認められた中止に至った有害事象

事象名	Ⅲ相併合（全期間）				Ⅱ/Ⅲ相併合（海外Ⅱ相含む）
	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	合計 ^{a)} (792 例)	ETN 群 (200 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,712 例)
関節リウマチ	5 (1.8)	1 (0.4)	8 (1.0)	0	34 (2.0)
リンパ球数減少	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)	0	8 (0.5)

例数 (%), a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

日本人部分集団の安全性について、Ⅲ相併合（全期間）及びⅡ/Ⅲ相併合における日本人部分集団の有害事象の発現率は、全体集団とほぼ同様の発現率が認められており、全体集団と比較して、忍容性に影響するような明らかな安全性プロファイルの差は認められなかった。

また、Ⅲ相併合（全期間）及び継続投与試験（CL-RAJ2 試験）で、主な内因性要因（性別、年齢、体重、肝機能障害、eGFR 値）及び外因性要因（生物製剤前治療歴の有無、併用 DMRADs の種類、MTX 用量、ステロイド併用の有無と用量）による部分集団解析を実施した。検討例数は限られているものの、明らかに安全性プロファイルが異なる集団は認められなかった。

7.R.3.2 本剤投与に関連する可能性のある有害事象について

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

① 感染症について

(1) 重篤な感染症

申請者は、重篤な感染症（SOC: Infections and infestations のうち重篤な有害事象）の発現状況について、以下のように説明している。

本薬は JAK ファミリーを阻害することから、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。各併合解析における感染症の発現状況は、表 63 のとおりであった。

重篤な感染症の発現は本剤投与群のみで認められた。Ⅲ相併合（全期間）において、いずれかの本剤投与群で 2 例以上に認められた重篤な事象は、肺炎（100 mg 群 3 例 [1.1%]、150 mg 群 2 例 [0.7%]、本剤合計 6 例 [0.8%]、ETN 群 2 例 [1.0%]）、蜂巣炎（100 mg 群 0 例、150 mg 群 2 例 [0.7%]、本剤合計 2 例 [0.3%]、ETN 群 0 例）であった。重篤な感染症について、本剤群での発現率は、参照群である ETN 群と比較して明らかな差異は認められず、また、本剤 100 mg 群及び 150 mg 群で明らかな用量依存的な傾向は認められなかった。公表文献等における、他剤の RA 患者を対象とした臨床試験（併合解析）における重篤な感染症の発現率は、類薬の JAK 阻害薬であるトファシチニブ及びバリシチニブでそれぞれ 2.7~4.29/100 人・年及び 2.9~4.11/100 人・年（Ann Rheum Dis 2017; 76: 1253-62、J Rheumatol 2018. DOI: 10.3899/jrheum.171361 等）、生物製剤（アダリムマブ、セルトリズマブ ペゴル、トシリズマブ及びアバタセプト）で 2.87~9.1/100 人・年であり（Ann Rheum Dis 2013; 72: 517-24、J Rheumatol 2013; 40: 787-97、J Rheumaol 2015; 42: 1368-75 等）、本剤で認められた重篤な感染症の発現率と大きな差異は認められなかった。

表 63 併合解析における重篤な感染症の発現状況

	Ⅲ相併合 (0~12 週)				Ⅲ相併合 (全期間)				Ⅱ/Ⅲ相併合	Ⅱ/Ⅲ相併合 (海外Ⅱ相含む)
	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	プラセボ群 (271 例)	ETN 群 (200 例)	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	合計 ^{a)} (792 例)	ETN 群 (200 例)	本剤投与 全例 ^{a)} (1,052 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,712 例)
重篤な感染症及び 寄生虫症 (SOC)	3 (1.1) 4.8 [1.5, 14.9]	2 (0.7) 3.2 [0.8, 12.7]	0 0	1 (0.5) 2.2 [0.3, 15.3]	7 (2.5) 2.8 [1.3, 5.9]	8 (2.9) 3.2 [1.6, 6.3]	19 (2.4) 2.9 [1.9, 4.6]	4 (2.0) 2.0 [0.8, 5.5]	57 (5.4) 2.5 [1.9, 3.2]	76 (4.4) 2.2 [1.8, 2.8]
日和見 感染	2 (0.7) 3.2 [0.8, 12.8]	1 (0.4) 1.6 [0.2, 11.2]	0 0	0 0	3 (1.1) 1.2 [0.4, 3.7]	3 (1.1) 1.2 [0.4, 3.7]	6 (0.8) 0.9 [0.4, 2.0]	0 0	12 (1.1) 0.5 [0.3, 0.9]	14 (0.8) 0.4 [0.2, 0.7]

上段：例数 (%)、下段：発現率 (/100 人・年) [95%信頼区間]

a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

Ⅱ/Ⅲ相併合における重篤な感染症の曝露量あたりの発現率 [95%信頼区間] について、主な患者背景、前治療薬及び併用薬による部分集団解析²⁸⁾ を行った結果、65 歳未満 (1.9 [1.4, 2.6] /100 人・年) と比較して 65 歳以上 (4.7 [3.1, 7.0] /100 人・年) で、発現リスクが高い傾向が示されたが、その他の因子については各サブグループ間での発現率に大きな違いは認められなかった。

日和見感染²⁹⁾ は、Ⅱ/Ⅲ相併合 (海外Ⅱ相含む) において 14 例に認められ、そのうち 2 例以上に認められた事象は、食道カンジダ症及びクリプトコッカス性肺炎各 3 例、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎肺炎 2 例であり、100 人・年当たりの発現率は 0.4 であった。既承認 RA 治療薬での臨床試験における日和見感染発現率の報告は、トファシチニブ及びバリシチニブで 0.3/100 人・年、生物製剤 (アダリムマブ、アバタセプト) で <0.1~0.5/100 人・年であり (Ann Rheum Dis 2017; 76: 1253-62、Ann Rheum Dis 2013; 72: 517-24 等)、他の RA 治療薬における発現率と比較し、大きな差異は認められなかった。

ウイルス再活性化の発現状況について、第Ⅲ相試験 (CL-RAJ3 試験及び CL-RAJ4 試験) では、活動性 B 型肝炎ウイルス感染者及び B 型肝炎ウイルスの再活性化のリスクを有する患者は除外³⁰⁾ されており、本剤投与による B 型肝炎ウイルスの再活性化に与える影響は不明であるが、B 型肝炎ウイルス (HBV)、サイトメガロウイルス、エプスタイン・バーウイルス等のウイルス再活性化 (帯状疱疹を除く) に関連する有害事象 (HLT : Virus identification and serology と定義) は、本剤投与例で B 型肝炎 DNA 増加及び C 型肝炎抗体陽性 (各 1 例、CL-RAJ3 試験) 並びに A 型インフルエンザウイルス検査 (1 例、CL-RAJ2 試験)、プラセボ投与例でサイトメガロウイルス検査陽性 (1 例、CL-RAJ4 試験) で認められた。いずれの事象も軽度又は中等度であり、B 型肝炎 DNA 増加及び A 型インフルエンザウイルス検査、サイトメガロウイルス検査陽性は試験期間中に回復が認められた。また、継続投与試験 (CL-RAJ2 試験) でも B 型肝炎再活性化が 1 例認められた。現時点での検討例数は非常に限られ、明らかな用量依存の傾向は認められないが、ウイルス再活性化の発現に注意が必要であり、他の免疫抑制作用を有する RA 治療薬と同様に、添付文書等において本剤投与前のスクリーニング及び投与後のモニタリングを行うこと等の注意喚起を行う予定である。

結核について、臨床試験では活動性の結核の既往を有する又は合併する患者を除外されており、Ⅱ/Ⅲ相併合 (海外Ⅱ相含む) において、本剤投与群で結核の発現は認められていないが、本薬の薬理作用及び類薬での発現状況を踏まえ、類薬と同様、本剤の使用に際して結核感染の有無を確認し、活動性結核の患者には投与しないこと等を添付文書等で注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の作用機序を踏まえると、免疫抑制作用により重篤な感染症、日和見感染、結核及び B 型肝炎ウイルス等のウイルスの再活性化の可能性があり、本剤投与時の重篤な感染症の発現率が RA に対する他の類薬である JAK 阻害薬や生物製剤の発現率と同程度であったことも踏まえ、既承認製剤同様、本剤投与時の重篤な感染症等の発現リスクに関する注意喚起を行う必要がある。併合解析の部分集団解析の結果、65 歳以上の患者において重篤な感染症の発現率が高い傾向が示唆されたことから、高齢者への本剤

²⁸⁾ 検討された背景因子は以下のとおり ; 年齢、性別、体重、生物製剤の治療歴、ベースライン時の cDMARDs 併用薬 (MTX、MTX を除く cDMARDs、なし)、ベースライン時の MTX の有無又は MTX の投与量、ベースライン時のステロイドの有無又はステロイドの投与量

²⁹⁾ 公表文献 (Inflammatory Bowel Disease 2018 DOI: 10. 1093/ibd/izy153) により定義された日和見感染の MeDRA 基本用語を使用した。

³⁰⁾ HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体、HBV-DNA 定量 : いずれかが陽性とされた症例および HCV 抗体が陽性とされた症例は組み入れから除外された (ただし、HBs 抗原陰性かつ HBV-DNA 定量陰性で、HBc 抗体、HBs 抗体のいずれかもしくは両方が陽性の場合には、本剤または参照薬投与開始後の規定来院時に HBV-DNA 定量検査を実施してモニタリングすることで組み入れを可能とされた)。

投与時には重篤な感染症の発現について特に注意する必要がある。現時点では長期投与時のリスク上昇の有無は明確ではないことから、製造販売後の調査等において、長期投与時を含めた本剤の重篤な感染症の発現状況について引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。なお、本剤 100 mg 群及び 150 mg 群で用量依存的に感染症の発現リスクが上昇する傾向は認められていない。

(2) 帯状疱疹

申請者は、帯状疱疹の発現状況について、以下のように説明している。

RA 患者では帯状疱疹の罹患率が高いことが報告されており（リウマチ科 2009; 42: 39-44、Arthritis Rheum 2007; 57: 1431-8）、トファシチニブ及びバリシチニブでは、欧米人と比較し、日本人及びアジア人で帯状疱疹の発現率が高いとの報告がある（Mod Reumatol 2017 doi: 10.1080/14397595. 2017.1392057、Arthritis Rheumatol 2014; 66: 2675-84）。

各併合解析の帯状疱疹関連事象³¹⁾の発現率は、表 64 のとおりであった。

帯状疱疹関連事象は、Ⅲ相併合（0～12 週）において、本剤 100 mg 群 1.1%（3/278 例）、本剤 150 mg 群 1.1%（3/276 例）、プラセボ群 0%、ETN 群 1.0%（2/200 例）に認められ、Ⅲ相併合（全期間）では 100 mg 群 6.5%（18/278 例）、150 mg 群 3.6%（10/276 例）、ETN 群 2.5%（5/200 例）に認められた。帯状疱疹関連事象の発現率について、本剤 100 mg 及び 150 mg で用量依存的な発現率の上昇傾向は認められなかったが、プラセボ群及び ETN 群と比較して、本剤群で発現率が高い傾向が認められた。

Ⅱ/Ⅲ相併合（海外Ⅱ相含む）の本剤投与例における帯状疱疹関連事象計 156 例のうち、重篤な有害事象は 11 例（帯状疱疹 8 例、耳帯状疱疹 1 例、播種性帯状疱疹 1 例、眼帯状疱疹 1 例）に認められ、眼帯状疱疹の 1 例を除く 10 例が日本人であり、11 例のいずれも因果関係は否定されなかったが、転帰は軽快又は回復であった。

日本及びアジア人で構成されたⅡ/Ⅲ相併合における帯状疱疹関連事象の発現率（6.5/100 人・年）は、Ⅱ/Ⅲ相併合（海外Ⅱ相含む）における発現率（4.8/100 人・年）と比較して高い傾向が認められ、他の JAK 阻害薬と同様に、日本人を含むアジア人患者において本剤の帯状疱疹発現リスクが高い傾向が示唆された。

また、類薬における帯状疱疹関連事象の発現率は、トファシチニブ（アジア人）において 8.1/100 人・年（Ann Rheum Dis 2017; 76: 1253-62）、バリシチニブ（日本人）において 6.5/100 人・年（平成 29 年 5 月 19 日付けオルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg 審査報告書）であり、Ⅱ/Ⅲ相併合における本剤投与例の帯状疱疹の発現率と比較して、大きな差異は認められなかった。

³¹⁾ 帯状疱疹関連事象は帯状疱疹及び水痘を含む有害事象として以下のとおり定義した。

帯状疱疹としては Herpes zoster、Ophthalmic herpes zoster、Herpes zoster cutaneous disseminated、Herpes zoster infection neurological、Herpes zoster oticus、Herpes zoster disseminated に該当する PT を、水痘としては Encephalitis post varicella、Varicella、Varicella post vaccine に該当する PT に基づき、集計された。

表 64 併合解析における帯状疱疹関連事象の発現状況

	Ⅲ相併合 (0~12 週)				Ⅲ相併合 (全期間)				Ⅱ/Ⅲ相併合	Ⅱ/Ⅲ相併合 (海外Ⅱ相含む)
	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	プラセボ群 (271 例)	ETN 群 (200 例)	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	合計 ^{a)} (792 例)	ETN 群 (200 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,052 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,712 例)
発現例	3 (1.1)	3 (1.1)	0	2 (1.0)	18 (6.5)	10 (3.6)	37 (4.7)	5 (2.5)	140 (13.3)	156 (9.1)
発現率	4.8 [1.5, 14.9]	4.7 [1.5, 14.7]	0	4.3 [1.1, 17.3]	7.4 [4.7, 11.8]	4.0 [2.1, 7.4]	5.7 [4.2, 7.9]	2.6 [1.1, 6.2]	6.5 [5.5, 7.7]	4.8 [4.1, 5.6]

発現例：例 (%)、発現率：/100 人・年 [95%信頼区間]

a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

また、Ⅱ/Ⅲ相併合における帯状疱疹関連事象の曝露量当たりの発現率について、主な患者背景、前治療薬及び併用薬による部分集団解析²⁸⁾の結果、65歳未満で5.3[4.3, 6.5]/100人・年、65歳以上で11.2[8.5, 14.7]/100人・年であり、65歳以上で発現率が高い傾向が示された。

以上より、帯状疱疹関連事象の発現割合は、既承認の JAK 阻害薬の発現割合と比較して大きく異なる傾向は認められず、既承認の JAK 阻害薬と同様に、帯状疱疹の発現リスクを添付文書等において注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

日本及び欧米の疫学研究において、RA 患者は非 RA の対照群と比較して帯状疱疹発現リスクは 1.7~1.9 倍ほど高いと知られているが、そのオッズ比には日欧米において大きな差はないことが報告されている (Arthritis Rheum 2007; 57: 1431-8、Int J Rheum Dis 2018; 21: 1670-1677)。一方で、JAK 阻害薬 (トファシチニブ及びバリシチニブ) 使用患者において、日本、韓国を含むアジア諸国での帯状疱疹発症のリスクは欧米諸国と比べて高いことが報告されており、JAK 阻害薬の投与は日本人にとってより強い帯状疱疹発症のリスク因子となる可能性が示唆される (Arthritis Rheum 2014; 66: 2675-84、Arthritis Rheum 2016; 68 (Supple 10)、Int J Rheum Dis 2018; 21: 1670-1677)。本剤の臨床試験においても、他の JAK 阻害薬と同様、プラセボ及び ETN 投与群と比較して本剤投与群の帯状疱疹関連事象の発現率が高いことが示唆されたことを踏まえ、本剤投与時にはヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意し、徴候や症状の発現が認められた場合には速やかに適切な処置を行うよう注意喚起する必要があると考える。さらに、長期投与時を含めた本剤投与時の帯状疱疹の発現状況について、製造販売後の調査等において引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要があると考える。

② 悪性腫瘍について

申請者は、悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

RA 患者において免疫機構に影響を及ぼす可能性のある治療薬の投与は悪性腫瘍の発現リスクにつながることを示唆されていることから (JAMA 2006; 295: 2275-85、J Rheumatol 2010; 37: 2205-15)、本剤投与時の悪性腫瘍発現リスクについて検討した。

各併合解析の NMSC を除く悪性腫瘍³²⁾及び悪性リンパ腫³³⁾の発現率は表 65 のとおりであり、本剤群とプラセボ群及び参照群である ETN 群に明らかな差は認められず、用量依存的な発現率の上昇傾向も認め

³²⁾ 悪性腫瘍関連事象は SMQ: Malignant tumors (Broad) に該当する事象と定義され、悪性腫瘍 (NMSC を除く) については、SMQ: Malignant tumors (Broad) のうち、本剤の国内外の臨床試験で報告されている NMSC の 3 事象 (Carcinoma in situ, Bowen's disease 及び Basal cell carcinoma) を除いた事象と定義した。

³³⁾ 悪性リンパ腫は SMQ: Malignant lymphomas (Broad) に該当する事象と定義。

られなかった。なお、Ⅱ/Ⅲ相併合及びⅡ/Ⅲ相併合（海外Ⅱ相含む）のNMSCを含む悪性腫瘍の発現率は、それぞれ0.9/100人・年及び0.8/100人・年であった。

Ⅱ/Ⅲ相併合において、悪性腫瘍（NMSCを含む）は本剤投与22例に認められ、NMSCが2例（上皮内癌及びボーエン病各1例）、悪性リンパ腫は2例（リンパ腫及びびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫各1例）であった。また、試験終了後、本剤投与2例で悪性腫瘍（子宮肉腫及びびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫各1例）の発現を認めた。

SEERデータベース³⁴⁾に基づき年齢・性別で調整した、Ⅱ/Ⅲ相併合及びⅡ/Ⅲ相併合（海外Ⅱ相含む）における悪性腫瘍（NMSCを除く）のSIR（標準化罹患比）[95%信頼区間]は、それぞれ1.05 [0.68, 1.63] 及び0.88 [0.59, 1.31] であり、類薬の臨床試験の併合解析で報告されているSEERデータベースを用いた悪性腫瘍（NMSCを除く）のSIR（JAK阻害薬：1.0～1.11 [Ann Rheum Dis 2017; 76: 1253-62、J Rheumatol 2018 doi: 10.3899/jrheum. 171361等]、生物製剤：0.84～1.05 [Ann Rheum Dis 2013; 72: 517-24、J Rheumatol 2013; 40: 768-80、J Rheumatol 2013; 40: 787-97等]）と大きく異なる傾向は認められなかった。また、日本を含むアジアで実施された臨床試験で構成されるⅡ/Ⅲ相併合に関して、国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」のデータベース（Jpn J Clin Oncol 2015; 45: 884-91）を用いた悪性腫瘍のSIR [95%信頼区間]を算出したところ、NMSCを除く悪性腫瘍1.22 [0.79, 1.90]、NMSCを含めた悪性腫瘍1.20 [0.79, 1.82] であり、既報の国内臨床研究におけるRA患者の悪性腫瘍（NMSC含む）のSIR（0.745～1.18）と大きな違いは認められなかった（Mod Rheumatol 2016; 26: 642-50、J Rheumatol 2015; 42: 564-71、Rheumatol Int 2011; 31: 1487-92）。

また、悪性リンパ腫についても同様に、SEERデータベース³⁴⁾に基づき年齢・性別で調整したSIRについて解析を行った。Ⅱ/Ⅲ相併合及びⅡ/Ⅲ相併合（海外Ⅱ相含む）の本剤投与例のSIR [95%信頼区間]は、それぞれ2.55 [0.64, 10.18] 及び1.79 [0.45, 7.17] であり、類薬の臨床試験の併合解析で報告されているSEERデータベースを用いた悪性リンパ腫のSIR（トファシチニブ：2.6 [Ann Rheum Dis 2017; 76: 1253-62]、RA治療に用いられる生物製剤：2.31～3.1 [Ann Rheum Dis 2013; 72: 517-24、J Rheumatol 2013; 40: 787-97等]）と大きく異なる傾向は認められなかった。また、Ⅱ/Ⅲ相併合について、国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」のデータベース（Jpn J Clin Oncol 2015; 45: 884-91）を用いた悪性リンパ腫のSIR [95%信頼区間]は、4.11 [1.03, 16.43] であり、既報の国内臨床研究におけるRA患者の悪性リンパ腫のSIR（3.43～6.183）と大きな違いは認められなかった（Mod Rheumatol 2016; 26: 642-50、J Rheumatol 2015; 42: 564-71、Rheumatol Int 2011; 31: 1487-92）。

³⁴⁾ SEERデータベースとして以下を用いた。

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2017 Sub (2000-2015), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2018, based on the November 2017 submission.

表 65 併合解析における悪性腫瘍の発現状況

	Ⅲ相併合（全期間）					Ⅱ/Ⅲ相併合	Ⅱ/Ⅲ相併合 （海外Ⅱ相含む）
	100 mg 群 （278 例）	150 mg 群 （276 例）	合計 ^{a)} （792 例）	プラセボ群 （271 例）	ETN 群 （200 例）	本剤投与全例 ^{a)} （1,052 例）	本剤投与全例 ^{a)} （1,712 例）
悪性腫瘍（NMSC を除く）							
発現例	3 (1.1)	0	4 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.5)	20 (1.9)	24 (1.4)
発現率	1.2 [0.4, 3.7]	0	0.6 [0.2, 1.6]	1.2 [0.2, 8.3]	0.5 [0.1, 3.6]	0.9 [0.6, 1.3]	0.7 [0.5, 1.0]
悪性リンパ腫							
発現例	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.1)
発現率	0	0	0	0	0	0.1 [0.0, 0.3]	0.1 [0.0, 0.2]

発現例：例（%）、発現率：/100 人・年 [95%信頼区間]

a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

以上より、本剤投与時の悪性腫瘍（悪性腫瘍〔NMSC を除く〕）及び悪性リンパ腫の発現リスクの用量依存的な上昇傾向は認められておらず、RA に対する生物製剤や JAK 阻害薬の発現リスクとの大きな差異は認められていないことから、既承認の生物製剤及び JAK 阻害薬と同様に、添付文書において注意喚起を行うとともに、本剤長期投与時の悪性腫瘍の発現状況について、製造販売後の調査等で引き続き情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

申請者の考察に加え、本剤の薬理作用及びラットがん原性試験成績（5.R.1 項参照）等の結果、並びに過度の免疫抑制下における悪性リンパ腫を含むリンパ増殖性疾患での発現事例等を踏まえ、JAK 阻害作用を有する類薬及び RA に対する既存の生物製剤と同様に、添付文書の警告等において、本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクについて注意喚起する必要がある。また、製造販売後の調査等において、本剤長期投与時の悪性腫瘍及びリンパ増殖性疾患の発現状況との関係について、既存薬との比較が可能な長期調査の実施を検討し、引き続きリスクを注視していく必要がある。

③ 胃腸障害及び消化管穿孔について

申請者は、胃腸障害及び消化管穿孔の発現状況について、以下のように説明している。

RA 治療において、胃腸障害は頻度の高い有害事象の一つである。そのうち、消化管穿孔は RA 患者において稀に発現する重篤な有害事象であり、トシリズマブやトファシチニブ、バリシチニブにおいて発現が報告されている（Arthritis Rheumatol 2017; 69 (Suppl 10)、Arthritis Res Ther 2011; 13: R141、J Rheumatol 2014; 41: 837-52）。

各併合解析における胃腸障害に関連する有害事象（SMQ：Gastrointestinal perforation, ulceration, haemorrhage or obstruction (Broad) と定義）の発現率は、表 66 のとおりであった。Ⅲ相併合（全期間）において、プラセボ群及び参照群である ETN 群と比較して本剤群で発現率が高い傾向が認められ、また、用量依存的に発現率が上昇する傾向が認められた。Ⅲ相併合での本剤投与全例において、最も発現頻度が高かった有害事象は腹部不快感及び胃潰瘍（各 1.4%、11/792 例）であり、大多数が非重篤であり、重篤例については全例で回復又は軽快が認められた。

Ⅱ/Ⅲ相併合における時期別の発現率 [95%信頼区間] については、投与開始初期（6 カ月以下）が 6.2 [4.3, 8.8] /100 人・年と最も高く、以後 60 カ月まで、1.5~4.3/100 人・年の範囲で推移した。

Ⅱ/Ⅲ相併合における胃腸障害関連事象の曝露量当たりの発現率について、主な患者背景、前治療薬及び併用薬による部分集団解析²⁸⁾の結果、ベースライン時のステロイド非併用群（2.3 [1.6, 3.4] /100 人・

年)よりステロイド併用群 (4.3 [3.3, 5.7] /100 人・年) で、また、ステロイド併用量が低い集団 (0~5mg/日、4.1 [3.0, 5.7] /100 人・年) より高い集団 (>5mg/日、5.1 [2.8, 9.3] /100 人・年) で、発現率が高い傾向が示された。

表 66 併合解析における胃腸障害に関連する有害事象の発現状況

	Ⅲ相併合 (0~12 週)				Ⅲ相併合 (全期間)				Ⅱ/Ⅲ相併合	Ⅱ/Ⅲ相併合 (海外Ⅱ相含む)
	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	プラセボ群 (271 例)	ETN 群 (200 例)	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	合計 ^{a)} (792 例)	ETN 群 (200 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,052 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,712 例)
発現例	4 (1.4)	4 (1.4)	3 (1.1)	3 (1.5)	7 (2.5)	15 (5.4)	33 (4.2)	5 (2.5)	74 (7.0)	83 (4.8)
発現率	6.4 [2.4, 17.1]	6.4 [2.4, 17.0]	4.9 [1.6, 15.3]	6.5 [2.1, 20.3]	2.8 [1.4, 5.9]	6.1 [3.7, 10.1]	5.1 [3.6, 7.2]	2.6 [1.1, 6.2]	3.3 [2.7, 4.2]	2.5 [2.0, 3.1]

発現例：例 (%)、発現率：/100 人・年 [95%信頼区間]

a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

消化管穿孔関連事象 (SMQ : Gastrointestinal perforation (Broad)と定義) は、第Ⅲ相試験 (CL-RAJ3 試験及び CL-RAJ4 試験) の実施期間中の発現は認められなかったが、継続試験 (CL-RAJ2 試験) において、本剤投与例 4 例に消化管穿孔に関連する有害事象が認められた。最終観察後に有害事象が取り下げられた 1 例を除く 3 例 (大腸穿孔/腹膜炎、消化管穿孔及び十二指腸穿孔各 1 例) は、いずれも消化管穿孔のリスク因子である NSAIDs を長期間服用し、消化管穿孔の 1 例を除く 2 例ではステロイドも併用されていた。

Ⅱ/Ⅲ相併合及びⅡ/Ⅲ相併合 (海外Ⅱ相含む) における消化管穿孔関連事象の発現率はそれぞれ 0.2/100 人・年及び 0.1/100 人・年であり、JAK 阻害薬であるトファシチニブ及びバリシチニブにおける発現率 (それぞれ 0.11/100 人・年及び 0.05/100 人・年 [Ann Rheum Dis 2017; 76: 1253-62, J Rheumatol 2018 doi: 10.3899/jrheum. 171361])、トシリズマブにおける発現率 (0.24/100 人・年 [J Rheumatol 2015; 42: 1368-75]) と比較して、大きな違いは認められなかった。

以上より、本剤投与による胃腸障害に関して、プラセボや ETN 群と比較し本剤では用量依存的に発現率が増加したが、多くの事象は非重篤であり安全性上の大きな懸念は認めなかった。消化管穿孔発現リスクについては、類薬と比較して大きな違いは認められておらず、類薬と同様に、本剤の添付文書においても、本剤投与による消化管穿孔の発現リスク及び憩室炎の既往歴を有する等の消化管穿孔のリスクの高い患者に関する注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績等を踏まえ、類薬と同様に添付文書等において本剤投与による消化管穿孔のリスクに関する注意喚起及び消化管穿孔のリスク因子と考えられる腸管憩室を有する患者を慎重投与に設定すること等が必要である。また、RA 患者では NSAIDs 及びステロイド等の消化管穿孔のリスク既知の薬剤併用例が多いことから、これらの薬剤との併用により消化管穿孔の発現リスクを含め、本剤投与時の消化管穿孔の発現状況について、公表文献等を含めて製造販売後も引き続き情報収集することが重要である。

④ 間質性肺疾患等について

申請者は、間質性肺疾患等の発現状況について、以下のように説明している。

間質性肺疾患は RA 患者において高頻度に認められる肺合併症の一つであり、致死的な転帰をたどる可能性もある。

間質性肺疾患関連事象（SMQ：Interstitial lung disease (Broad)と定義）は、Ⅱ/Ⅲ相併合において7例（間質性肺疾患3例、器質化肺炎2例、リウマチ肺及び肺浸潤各1例）に認められ、肺浸潤の1例を除き、本剤との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は間質性肺疾患2例、器質化肺炎1例に認められ、いずれの事象も、本剤との因果関係は否定されなかったが、転帰は軽快又は回復であった。

各併合解析における間質性肺疾患関連事象の発現率は表67のとおりであった。

Ⅲ相併合における本剤投与群の間質性肺疾患関連事象の発現率について、本剤100mg群と150mg群に差は認められず、また、本剤投与群とプラセボ群及び参照群であるETN群においても、明らかな差異は認められなかった。本剤のⅡ/Ⅲ相併合及びⅡ/Ⅲ相併合（海外Ⅱ相含む）における本剤投与群の間質性肺疾患関連事象の発現率はいずれも0.3/100人・年であり、他のRA治療薬の発現率（トファシチニブ〔長期投与試験5mg BID〕：0.05/100人・年〔平成25年2月28日付けゼルヤンツ錠5mg審査報告書〕、バリシチニブ：0.19/100人・年〔平成29年5月19日付けオルミエント錠2mg、同錠4mg審査報告書〕、アバタセプト：0.11/100人・年〔J Rheumatol 2013; 40: 787-97〕）と比較して顕著な差は認められなかった。

表67 併合解析における間質性肺疾患の発現状況

	Ⅲ相併合（全期間）					Ⅱ/Ⅲ相併合	Ⅱ/Ⅲ相併合 （海外Ⅱ相含む）
	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	合計 ^{a)} (792 例)	プラセボ群 (271 例)	ETN 群 (200 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,052 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,712 例)
発現例	1 (0.4)	0	3 (0.4)	2 (0.7)	4 (2.0)	7 (0.7)	10 (0.6)
発現率	0.4 [0.1, 2.8]	0	0.5 [0.1, 1.4]	2.3 [0.6, 9.4]	2.0 [0.8, 5.4]	0.3 [0.1, 0.6]	0.3 [0.2, 0.5]

発現例：例（%）、発現率：/100人・年〔95%信頼区間〕

a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

以上、Ⅲ相併合における間質性肺疾患関連事象の発現率は、本剤、プラセボ及び参照群との間に顕著な差は認められておらず、類薬の臨床試験における発現率と比較しても大きな違いは認められなかったが、間質性肺疾患はRAで一般的に認められる事象であり、類薬同様に本剤投与時にも注意が必要と考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績等を踏まえ、本剤投与時の間質性肺疾患に関する発現の可能性について注意喚起し、長期投与時を含めた本剤投与時の間質性肺疾患の発現状況について、公表文献等を含めて製造販売後も引き続き情報収集することが重要である。

⑤ 脂質異常及び心・脳血管系イベントについて

申請者は、脂質異常及び心・脳血管系有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

脂質異常症は虚血性心疾患のリスク因子として知られている。トシリズマブ、トファシチニブ及びバリシチニブでは、RA患者への投与時にコレステロールや中性脂肪等の上昇が認められることが報告されている（Arthritis Rheum 2004; 50: 1761-9、Arthritis Rheumatol 2015; 67: 117-27、Ann Rheum Dis 2018; 0: 1-8）。

各併合解析における脂質異常症（SMQ：Dyslipidaemia (Broad)と定義）の発現率及び第Ⅲ相試験併合においていずれかの群で2例以上に認められた脂質異常症に関連する有害事象の内訳は、表68及び表69のとおりであった。

観察期間が異なるデータでの比較ではあるものの、Ⅲ相併合（全期間）における100人・年当たりの脂質異常症の発現率は、プラセボ群及び参照群であるETN群より本剤群で、また本剤100mg群より150mg群で高い傾向が認められた。

Ⅱ/Ⅲ相併合及びⅡ/Ⅲ相併合(海外Ⅱ相含む)における発現率は5.6/100人・年及び6.2/100人・年であり、バリシチニブにおける発現率(8.8/100人・年〔平成29年5月19日付けオルミエント錠2mg、同錠4mg審査報告書〕)との顕著な差は認められなかった。

Ⅱ/Ⅲ相併合における脂質異常関連事象の曝露量当たりの発現率は、主な患者背景、全治療薬及び併用薬による部分集団解析²⁸⁾の結果、65歳未満(4.8〔3.9, 6.0〕/100人・年)より65歳以上(8.3〔6.0, 11.5〕/100人・年)で、ベースライン時のステロイド非併用例(4.5〔3.4, 6.0〕/100人・年)より併用例(6.5〔5.2, 8.2〕/100人・年)で発現率が高い傾向が認められ、特にステロイドに関してはステロイド使用量が多い集団(5mg/日<)で発現リスクが高まる傾向が認められた。

表 68 併合解析における脂質異常症の発現状況

	Ⅲ相併合 (0~12週)				Ⅲ相併合 (全期間)				Ⅱ/Ⅲ相併合	Ⅱ/Ⅲ相併合 (海外Ⅱ相含む)
	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	プラセボ群 (271 例)	ETN 群 (200 例)	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	合計 ^{a)} (792 例)	ETN 群 (200 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,052 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,712 例)
発現例	7 (2.5)	6 (2.2)	2 (0.7)	1 (0.5)	14 (5.0)	24 (8.7)	54 (6.8)	5 (2.5)	118 (11.2)	196 (11.4)
発現率	11.1 [5.3, 23.4]	9.5 [4.3, 21.1]	3.3 [0.8, 13.1]	2.2 [0.3, 15.3]	5.8 [3.4, 9.7]	9.8 [6.6, 14.7]	8.5 [6.5, 11.1]	2.6 [1.1, 6.2]	5.6 [4.6, 6.7]	6.2 [5.4, 7.2]

発現例：例（％）、発現率：/100人・年〔95％信頼区間〕

a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

表 69 Ⅲ相併合においていずれかの群で2例以上に認められた脂質異常症に関連する有害事象の内訳

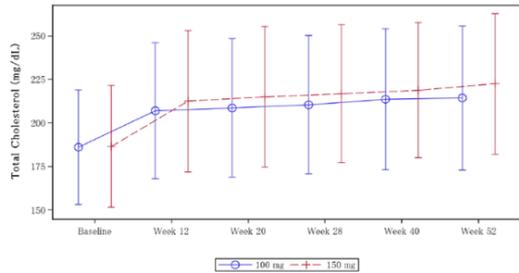
	Ⅲ相併合 (0~12週)					Ⅲ相併合 (全期間)			
	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	100 mg+ 150 mg 群 (554 例)	プラセボ群 (271 例)	ETN 群 (200 例)	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	100 mg+ 150 mg 群 (554 例)	ETN 群 (200 例)
脂質異常症	5 (1.8)	3 (1.1)	8 (1.4)	0	0	7 (2.5)	5 (1.8)	12 (2.2)	2 (1.0)
高コレステロール血症	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	3 (1.1)	6 (2.2)	9 (1.6)	1 (0.5)
高脂血症	0	2 (0.7)	2 (0.4)	0	0	1 (0.4)	6 (2.2)	7 (1.3)	0
血中コレステロール増加	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)	1 (0.5)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)	0
脂質異常	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.5)

Ⅲ相併合（全期間）における脂質パラメータの平均値の推移について、本剤100mg群及び150mg群いずれにおいても、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上昇並びにLDL/HDL比の低下が認められ、その変化は主に投与12週までに確認され、以降はほぼ同程度の値で維持された(図3)。また、第Ⅲ相試験(CL-RAJ3及びCL-RAJ4試験)において脂質異常症関連事象に対してスタチンが投与された39例におけるスタチン投与後の脂質パラメータの推移は、いずれの脂質パラメータにおいても、多くの患者(76.9~97.4%)で脂質コントロール基準³⁵⁾の達成が確認された。

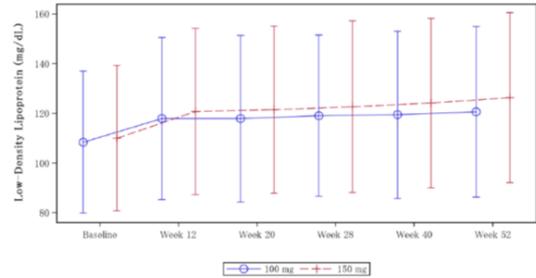
³⁵⁾ スタチン投与後の測定値のうち、少なくとも1時点の測定値が次の条件のいずれかを満たす。

条件1：正常上限以下（HDLコレステロールでは正常下限以上）、条件2：正常上限以上かつベースライン測定値以下（HDLコレステロールでは正常下限以下かつベースライン測定値以上）

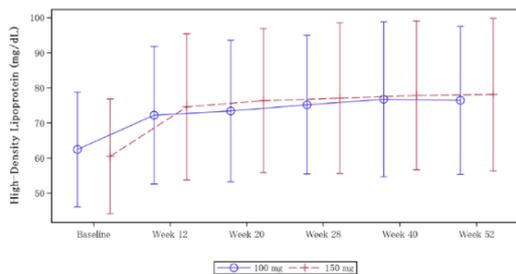
総コレステロール (基準値: 120~219 mg/dL)



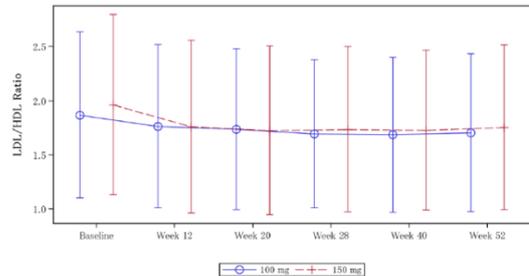
LDL コレステロール (基準値: 65~139 mg/dL)



HDL コレステロール (基準値: 男性 40~85 mg/dL, 女性 40~95 mg/dL)



LDL/HDL 比



トリグリセリド (基準値: 30~149 mg/dL)

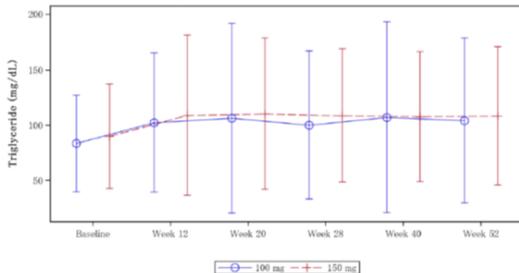


図3 III相併合 (全期間) における脂質パラメータの平均値 (標準偏差) の推移

心・脳血管系有害事象について、各併合解析における発現率は、表 70 のとおりであった。検討例数が非常に限られているが、III相併合解析における心・脳血管系有害事象の発現率に、本剤 100 mg 群と 150 mg 群で差は認められず、また、本剤投与群とプラセボ群及び参照群である ETN 群とで明らかな差は認められなかった。II/III相併合及びII/III相併合 (海外II相含む) における発現率は 0.5/100 人・年及び 0.8/100 人・年であり、事象抽出の定義が異なる等により厳密な比較は困難であるが、他の RA 治療薬における MACE (主要な心血管系イベント) の発現率 (トファシチニブ [0.4/100 人・年 (Ann Rheum Dis 2017; 76: 1253-62)]、バリシチニブ [0.5/100 人・年 (J Rheumatol 2018 doi: 10.3899/jrheum. 171361)]、セルトリズマブペゴル [2.2/100 人・年 (Rheumatol Ther 2017; 4: 57-69)]、トシリズマブ [0.41/100 人・年 (J Rheumatol 2015; 42: 1368-75)]) と顕著な差は認められなかった。

表 70 併合解析における心・脳血管系の有害事象の発現状況

	III相併合 (全期間)				II/III相併合		II/III相併合 (海外II相を含む)
	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	合計 ^{a)} (792 例)	プラセボ群 (271 例)	ETN 群 (200 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,052 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,712 例)
発現例	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.4)	2 (1.0)	11 (1.0)	26 (1.5)
発現率	0.4 [0.1, 2.8]	0.4 [0.1, 2.8]	0.3 [0.1, 1.2]	1.2 [0.2, 8.3]	1.0 [0.3, 4.1]	0.5 [0.3, 0.9]	0.8 [0.5, 1.1]

発現例: 例 (%), 発現率: /100 人・年 [95%信頼区間]

a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

以上より、本剤投与による脂質異常症関連事象の発現率は、プラセボや ETN 投与群より高く、また、本剤 100 mg 群より 150 mg 群で発現リスクが上昇する傾向が認められたが、多くの事象はスタチン投与等により管理可能であった。また、検討例数は限られているが、現時点で本剤投与時の心・脳血管系イベントの発現リスクは、他の RA 治療薬と明らかな差異はないと考える。添付文書等においては、本剤投与により脂質検査値異常が発現すること及び本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認し、臨床上必要と認められた場合には適切な処置を実施することを注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績等から、添付文書等で本剤投与による脂質検査値異常が認められていること、並びに本剤投与開始後の定期的に脂質検査値の確認及び臨床上必要な薬物治療の追加等の適切な処置を実施する旨を注意喚起する必要がある。

また、心・脳血管系イベントの発現リスクについて、RA 自体が動脈硬化のリスク因子である可能性が示唆され、RA 患者では心血管イベントの発現リスクが高いことが知られていること、また本剤投与時の脂質検査値異常が心血管イベントの発現リスク上昇の可能性も否定できないことから、本剤投与時の心血管イベントの発現状況については、公表文献等を含め、製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報について臨床現場に適宜情報提供する必要があると考える。

⑥ 静脈の塞栓及び血栓について

申請者は、静脈の塞栓及び血栓に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

各併合解析における静脈の塞栓及び血栓に関連する有害事象（SMQ：Embolic and thrombotic events, venous (Narrow)と定義）の発現率は、表 71 のとおりであった。

静脈の塞栓及び血栓に関連する有害事象の発現について、Ⅲ相併合（全期間）では ETN 群 1 例（血栓性静脈炎）に認められ、本剤投与例では認められなかった。Ⅱ/Ⅲ相併合（海外Ⅱ相含む）では、CL-RAJ2 試験で本剤投与例 2 例（深部静脈血栓症及び網膜静脈閉塞各 1 例）、海外継続投与試験（CL-RA25 試験）で 4 例（深部静脈血栓症／肺塞栓症、深部静脈血栓症、肺血栓症及び血栓性静脈炎各 1 例）に認められたが、いずれも本剤との関連性は否定された。Ⅱ/Ⅲ相併合及びⅡ/Ⅲ相併合（海外Ⅱ相含む）での発現率 [95% 信頼区間] はそれぞれ 0.1 [0.0, 0.3] /100 人・年及び 0.2 [0.1, 0.4] /100 人・年であり、RA 患者の観察研究で報告されている静脈の塞栓及び血栓に関連する有害事象の発現率（0.59 /100 人・年 [JAMA 2012; 308: 1350-6]、0.61/100 人・年 [Arthritis Care Res 2013; 65: 1600-7]）や、バリシチニブの併合解析における発現率（0.5/100 人・年 [J Rheumatol 2018; DOI:10.3899/jrheum.171361]）の報告を上回る傾向は認められなかった。

表 71 併合解析における静脈の塞栓及び血栓に関連する有害事象の発現状況

	Ⅲ相併合（全期間）			プラセボ群 (271 例)	ETN 群 (200 例)	Ⅱ/Ⅲ相併合	Ⅱ/Ⅲ相併合（海外Ⅱ相含む）
	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	合計 ^{a)} (792 例)			本剤投与全例 ^{a)} (1,052 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,712 例)
発現例	0	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.2)	6 (0.4)
発現率	0	0	0	0	0.5 [0.1, 3.6]	0.1 [0.0, 0.3]	0.2 [0.1, 0.4]

発現例：例（%）、発現率：/100 人・年 [95%信頼区間]

a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

また、これら有害事象発現患者の静脈の塞栓及び血栓に関連する有害事象のリスク因子（高齢〔60歳以上〕、肥満〔BMI>25〕、深部静脈血栓症の既往）の有無を確認した結果、いずれの症例もリスク因子を1つ以上有していた。喫煙歴は治験開始時に1例が喫煙、残り4例は非喫煙であった。また、事象発現までに血小板数が60万/mm³を超える症例は認められなかった。

以上の臨床試験成績より、本剤投与時に深部静脈血栓等の発現リスクが高まる傾向は現時点において認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

類薬であるJAK阻害薬のバリシチニブにおいても静脈の塞栓及び血栓に関連する有害事象の発現が報告されており、臨床試験で本剤投与例に深部静脈塞栓症等の関連事象の発現していることも踏まえ、本剤投与時の静脈の塞栓及び血栓に関連する事象の発現状況を、公表文献等で引き続き情報収集し、得られた情報について臨床現場に適宜情報提供する必要があると考える。

⑦ QT 間隔への影響について

申請者は、QT 間隔への影響について、以下のように説明している。

健康成人を対象とした海外 TQT 試験（CL-QT01）で本剤投与時に QT 間隔の短縮傾向が認められたことから（6.2.4 の項参照）、第Ⅲ相試験でも本剤投与による QT 間隔への影響を評価した。

第Ⅲ相試験における QTcB 及び QTcF は、いずれもプラセボと比較して本剤群で QT 間隔の短縮傾向が認められたが、本剤用量間での明確な差は認められなかった（QTcB：CL-RAJ3 試験〔100 mg 群：-7.7±17.1、150 mg 群：-5.8±16.8、プラセボ群：-0.5±15.8〕、CL-RAJ4 試験〔100 mg 群：-6.8±17.2、150 mg 群：-8.6±17.8、プラセボ群：0.6±21.2〕、QTcF：CL-RAJ3 試験〔100 mg 群：-9.5±13.3、150 mg 群：-8.5±13.0、プラセボ群：-2.7±13.2〕、CL-RAJ4 試験〔100 mg 群：-9.3±14.0、150 mg 群：-10.4±14.7、プラセボ群：-2.6±16.8〕）。

また、本剤投与後、QTcB 及び QTcF においていずれも 360 msec を下回る短縮は認められず、ベースラインから 60 msec を超える QTcB 及び QTcF 短縮が認められた 1 例（CL-RAJ4 試験 100 mg 群）において、QT 間隔に関連する有害事象の発現は認められなかった。

各併合解析における QT 間隔に関連する有害事象³⁶⁾の発現率は、表 72 のとおりであった。Ⅲ相併合において、本剤 100 mg 群と 150 mg 群の発現率、また、本剤投与群と ETN 群の発現率に、明らかな差異は認められなかった。Ⅱ/Ⅲ相併合で認められた QT 間隔に関連する事象の内訳は、100 mg 群 7 例（心室性期外収縮 2 例、心房細動、意識消失、失神、心室性期外収縮／心室性頻脈／心房細動／失神及び心電図 QT 延長各 1 例）、150 mg 群 1 例（意識消失）であり、QT 間隔短縮は認められなかった。重篤な事象は、継続投与試験（CL-RAJ2）で 100 mg 投与中に認められた心室性頻脈のみであり、本剤との因果関係は否定されなかったが、投与中止には至らず、軽快した。

³⁶⁾ SMQ：Torsade de pointes/QT prolongation (Broad)、HLT：Ventricular arrhythmias and cardiac arrest、PT：Atrial fibrillation、Atrial flutter、Atrial tachycardis、Electrocardiogram QT shortened に該当する事象と定義した。

表 72 併合解析における QT 間隔に関連する有害事象の発現状況

	Ⅲ相併合 (0~12 週)				Ⅲ相併合 (全期間)				Ⅱ/Ⅲ相併合	Ⅱ/Ⅲ相併合 (海外Ⅱ相含む)
	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	プラセボ群 (271 例)	ETN 群 (200 例)	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	合計 ^{a)} (792 例)	ETN 群 (200 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,052 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,712 例)
発現例	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.5)	8 (0.8)	14 (0.8)
発現率	0	1.6 [0.2, 11.2]	0	0	0.4 [0.1, 2.8]	0.4 [0.1, 2.8]	0.3 [0.1, 1.2]	0.5 [0.1, 3.6]	0.3 [0.2, 0.7]	0.4 [0.2, 0.7]

発現例：例 (%)、発現率：/100 人・年 [95%信頼区間]

a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

以上より、本剤投与により QT 間隔の短縮傾向が認められたが、その変化量は臨床的には大きな問題となる変化量ではなく、ETN 群と比較して QT 間隔関連有害事象の発現率に明らかな差は認められていないことを踏まえ、本剤の QT 間隔への影響は、臨床的な大きな懸念ではないと考える。しかしながら、当該事象に関して、添付文書等において、本剤投与により QT 間隔が短縮する可能性があること、また、先天性 QT 短縮症候群の患者への本剤投与は慎重に行う旨等を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

臨床試験で得られた結果から、現時点において臨床的に大きな懸念は認められていないが、本剤投与により QT 間隔短縮の傾向が認められている点を踏まえ、添付文書等で、本剤投与による QT 間隔短縮の可能性や、先天性 QT 短縮症候群患者に対する本剤投与時の注意喚起等を行うことは適切である。なお、本剤の QT 間隔に及ぼす影響については、公表文献等を含めて製造販売後も引き続き情報収集することが重要である。

⑧ 骨髄抑制について

申請者は、骨髄抑制関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

本剤の薬理作用である JAK-STAT 経路の抑制により、エリスロポエチン、GM-CSF 等のサイトカインのシグナル伝達が阻害され、赤血球、白血球又は血小板の産生能力が低下する可能性が考えられたこと、また類薬の JAK 阻害薬の臨床試験においても同様の傾向が認められていることから (Arthritis Rheumatol 2017; 69: 506-17、Mod Rheumatol 2017; DOI: 10.1080/14397595.2017.1392057、J Rheumatol 2014; 41: 837-52)、本剤の骨髄抑制関連事象発現リスクについて検討した。

なお、臨床試験では、血液学的検査値に関する除外基準や投与中断又は休薬基準³⁷⁾が設定されていた。また、血小板数への影響については、臨床試験成績から本剤投与による血小板減少症に関連する有害事象の発現率は低く、血小板数の経時的推移からも本剤投与後の大きな変動は認められず、臨床的に大きな懸念はないと考えることから、白血球数及びヘモグロビン濃度を検討することとした。

(1) 白血球数 (好中球数、リンパ球数)

各併合解析における好中球及びリンパ球減少症に関連する有害事象 (SMQ : Haematopoietic leukopenia (Broad)と定義) の発現率及び第Ⅲ相試験における好中球及びリンパ球減少症に関連する有害事象の内訳は、表 73 及び表 74 のとおりであった。

Ⅲ相併合における本剤投与群の好中球及びリンパ球減少症関連事象の発現率は、プラセボ群及び参照

³⁷⁾CL-RAJ3 試験及び CL-RAJ4 試験の除外基準：ヘモグロビン 9.0 g/dL 未満、絶対好中球数 1,000/μL 未満、絶対リンパ球数 800/μL 未満、血小板数 75,000/μL 未満、休薬または中断基準：ヘモグロビン 8.0 g/dL 未満、絶対好中球数 500/μL 未満、絶対リンパ球数 500/μL 未満、血小板数 50,000/μL 未満

群の ETN 群よりやや高い傾向が認められたが、用量依存的にリスクが上昇する傾向は認められなかった。有害事象の内訳はリンパ球減少が最多であった。また、II/III相併合及びII/III相併合（海外II相含む）の本剤投与例における好中球及びリンパ球減少症有害事象の発現率は、同じ定義で評価されたトファシチニブを用いた臨床試験における報告と概ね同様であった。

表 73 併合解析における好中球減少症及びリンパ球減少症の発現状況

	III相併合（0～12週）				III相併合（全期間）				II/III相併合	II/III相併合 （海外II相含む）
	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	プラセボ群 (271 例)	ETN 群 (200 例)	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	合計 ^{a)} (792 例)	ETN 群 (200 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,052 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,712 例)
発現例	8 (2.9)	5 (1.8)	4 (1.5)	2 (1.0)	20 (7.2)	13 (4.7)	41 (5.2)	6 (3.0)	84 (8.0)	100 (5.8)
発現率	12.9 [6.4, 25.7]	7.9 [3.3, 19.0]	6.6 [2.5, 17.6]	4.3 [1.1, 17.3]	8.3 [5.3, 12.9]	5.2 [3.0, 8.9]	6.4 [4.7, 8.7]	3.1 [1.4, 6.9]	3.7 [3.0, 4.6]	3.0 [2.5, 3.6]

発現例：例（%）、発現率：/100人・年 [95%信頼区間]

a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

表 74 第III相試験における好中球減少症及びリンパ球減少症に関連する有害事象の内訳

	III相併合（0～12週）					III相併合（全期間）			
	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	100 mg+ 150 mg 群 (554 例)	プラセボ群 (271 例)	ETN 群 (200 例)	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	100 mg+ 150 mg 群 (554 例)	ETN 群 (200 例)
リンパ球数減少	7 (2.5)	3 (1.1)	10 (1.8)	0	0	13 (4.7)	8 (2.9)	21 (3.8)	0
リンパ球減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.4)	0	4 (1.4)	4 (1.4)	8 (1.4)	0
白血球減少症	0	0	0	0	1 (0.5)	2 (0.7)	0	2 (0.4)	3 (1.5)
白血球数減少	0	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	2 (1.0)
好中球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.5)

例数（%）

また、II/III相併合における好中球及びリンパ球減少症に関連する有害事象の曝露量当たりの発現率について、主な患者背景、前治療薬及び併用薬による部分集団解析の部分集団解析²⁸⁾の結果からは、65歳未満（3.5 [2.7, 4.5] /100人・年）より65歳以上（4.8 [3.2, 7.2] /100人・年）で、ベースライン時のMTX非併用例（1.8 [1.1, 2.8] /100人・年）より併用例（5.4 [4.3, 6.9] /100人・年）で、それぞれ発現率が高い傾向が示されたが、MTX併用投与量依存的な発現率の上昇傾向は認められなかった。

第III相試験（CL-RAJ3試験及びCL-RAJ4試験）における好中球数及びリンパ球数のベースラインからの変化量の推移は、表75のとおりであった。本剤投与例で平均好中球数の減少傾向を認め、100mgより150mg投与例で減少量大きい傾向は認められたが、大部分がNCI-CTCAEのGrade分類で軽微な変化にとどまり、Grade4（500/ μ L未満）を呈した患者はいずれの群でも認められなかった。また、本剤群ではプラセボ群及びETN群より投与後にリンパ球数の減少傾向を認めたが、用量による一定の傾向を認めなかった。ベースライン時以降、NCI-CTCAEのGrade分類で、Grade2以上のリンパ球数減少を認めた被験者の割合は、CL-RAJ3試験（全期間）100mg群ではGrade2（500/ μ L以上800/ μ L未満）：19.2%（20/104例）、Grade3（200/ μ L以上500/ μ L未満）：1.9%（2/104例）、150mg群ではGrade2：19.6%（20/102例）、Grade3：1.0%（1/102例）であった。また、CL-RAJ4試験（全期間）100mg群ではGrade2：29.3%（51/174例）、Grade3：4.0%（7/174例）、150mg群ではGrade2：27.9%（48/172例）、Grade3：3.5%（6/172例）であった。いずれの群でもGrade4（200/ μ L未満）を呈した患者は認められなかった。なお、リンパ球サブセットのうちNK細胞（CD16又はCD56陽性）数についても、第III相試験12週/中止時におけるベースライン変化量で、プラセボ群及びETN群より本剤投与により減少する傾向が示唆された。

表 75 第Ⅲ相試験における好中球数及びリンパ球数のベースラインからの変化量の推移

試験名	CL-RAJ3 試験				CL-RAJ4 試験		
	100 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	ETN 群	100 mg 群	150 mg 群	プラセボ群
好中球数のベースラインからの変化量 (10 ³ /μL)							
12 週時	-0.10±1.74 (102)	-0.94±1.84 (101)	-0.47±1.81 (100)	-1.36±1.69 (200)	-0.58±1.72 (172)	-0.72±1.82 (171)	-0.04±1.50 (169)
52 週又は中止時	-0.29±2.14 (102)	-1.16±1.83 (101)	/	-1.46±1.70 (200)	-0.70±1.73 (172)	-0.74±1.94 (171)	/
リンパ球数のベースラインからの変化量 (μL)							
12 週時	-55.9±431.1 (102)	-48.5±597.9 (101)	2.0±398.2 (100)	238.5±449.2 (200)	-89.0±456.8 (172)	-28.7±606.3 (171)	79.3±400.0 (169)
52 週又は中止時	-170.6±449.1 (102)	-255.4±436.2 (101)	/	251.5±442.0 (200)	-250.0±501.1 (172)	-198.2±478.2 (171)	/

平均値±標準偏差 (例数)

Ⅲ相併合 (全期間) における好中球数及びリンパ球数の最低値別の感染症 (感染症および寄生虫症 [SOC]、重篤な感染症) の発現状況、は表 76 のとおりであった。Ⅲ相併合 (全期間) で好中球数 500/μL 未満への低下例は認められていないが、リンパ球数では 500/μL 未満への低下例が認められたが、血球減少の程度と感染症の発現率との間に明確な相関は認められなかった。

表 76 リンパ球数及び好中球数の最低値別の感染症発現状況 (Ⅲ相併合、全期間)

		最低値区分	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	100 mg+150 mg 群 (554 例)	ETN 群 (200 例)
感染症 および 寄生虫症 (SOC)	好中球数 (/μL)	1,500~2,000 未満	6/13 (46.2)	2/13 (15.4)	8/26 (30.8)	14/30 (46.7)
		500~1,500 未満	0/2	1/1 (100.0)	1/3 (33.3)	5/12 (41.7)
		500 未満	-	-	-	-
		上記以外	158/263 (60.1)	160/262 (61.1)	318/525 (60.6)	93/158 (58.9)
	リンパ球数 (/μL)	1,500~2,000 未満	30/42 (71.4)	33/47 (70.2)	63/89 (70.8)	18/43 (41.9)
		500~1,500 未満	121/218 (55.5)	117/210 (55.7)	238/428 (55.6)	83/140 (59.3)
		500 未満	3/6 (50.0)	2/4 (50.0)	5/10 (50.0)	-
	上記以外	10/12 (83.3)	11/15 (73.3)	21/27 (77.8)	11/17 (64.7)	
重篤な 感染症	好中球数 (/μL)	1,500~2,000 未満	0/17	1/22 (4.5)	1/39 (2.6)	2/35 (5.7)
		500~1,500 未満	0/5	2/2 (100.0)	2/7 (28.6)	0/20
		500 未満	-	-	-	-
		上記以外	7/256 (2.7)	5/252 (2.0)	12/508 (2.4)	2/145 (1.4)
	リンパ球数 (/μL)	1,500~2,000 未満	0/25	2/27 (7.4)	2/52 (3.8)	1/37 (2.7)
		500~1,500 未満	6/242 (2.5)	6/236 (2.5)	12/478 (2.5)	3/151 (2.0)
		500 未満	1/8 (12.5)	0/7	1/15 (6.7)	-
		上記以外	0/3	0/6	0/9	0/12

例数 (%)

以上より、本剤投与によって好中球数及びリンパ球数の減少傾向は認められるが、用量間の差は明確ではない。また、好中球及びリンパ球減少症関連の有害事象の発現率はトファシチニブと大きく異なる傾向は認められず、類薬と同様本剤においても、末梢血好中球及びリンパ球数を、投与開始時及び投与中に確認し、必要に応じて休薬や投与中止等の適切な対応が行われるよう、添付文書等で注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

臨床試験の成績から、プラセボ群や参照群の ETN 群より本剤投与群では、好中球及びリンパ球減少症関連事象の発現率はやや高い傾向が、好中球数及びリンパ球数のベースライン変化量の低下傾向が認められていることから、類薬同様に、本剤投与時の好中球数減少及びリンパ球数減少の発現リスクを注意喚起し、重度の好中球数減少及びリンパ球数減少を認める患者には、本剤を投与しないよう注意喚起す

る必要がある。また、好中球数減少及びリンパ球減少と感染症の発現に明確な関連性は認められていないが、本剤の免疫抑制作用も踏まえ、本剤による好中球数減少及びリンパ球数減少に伴う感染症の発現リスクが上昇する可能性は否定できない。また、ウイルス感染防御や発がん制御に重要なNK細胞（Nat Immunol 2008; 9: 503-10）の低下傾向が認められたことを踏まえ、感染症以外の悪性腫瘍の発現に関連する有害事象についても注意深く観察する必要があり、使用実態下におけるこれら有害事象の発現状況について、製造販売後の調査等において情報収集し、得られた情報を臨床現場に適宜提供する必要がある。

(2) ヘモグロビン

申請者は、ヘモグロビン値への影響について、以下のように説明している。

各併合解析における貧血関連事象（SMQ：Haematopoietic erythropenia (Broad)）の発現率は表 77 のとおりであった。

Ⅲ相併合における本剤投与群の貧血に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群及び参照群の ETN 群と大きく異なる傾向は認めず、用量による違いも認められなかった。

Ⅱ/Ⅲ相併合やⅡ/Ⅲ相併合（海外Ⅱ相含む）の本剤投与例における貧血関連事象の発現率はそれぞれ 1.1/100 人・年及び 1.4/100 人・年であり、同じ定義で評価されたトファシチニブの臨床試験における報告と大きな違いは認められなかった。

表 77 併合解析における貧血関連事象の発現状況

	Ⅲ相併合（0～12週）				Ⅲ相併合（全期間）				Ⅱ/Ⅲ相併合	Ⅱ/Ⅲ相試験 （海外Ⅱ相含む）
	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	プラセボ群 (271 例)	ETN 群 (200 例)	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	合計 ^{a)} (792 例)	ETN 群 (200 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,052 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,712 例)
発現例	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.5)	5 (1.8)	4 (1.4)	11 (1.4)	5 (2.5)	26 (2.5)	49 (2.9)
発現率	1.6 [0.2, 11.3]	3.2 [0.8, 12.6]	1.6 [0.2, 11.7]	2.2 [0.3, 15.3]	2.0 [0.8, 4.8]	1.6 [0.6, 4.2]	1.7 [0.9, 3.0]	2.6 [1.1, 6.2]	1.1 [0.8, 1.7]	1.4 [1.1, 1.9]

発現例：例（%）、発現率：/100 人・年 [95%信頼区間]

a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

第Ⅲ相試験におけるヘモグロビン値のベースラインからの変化量の推移は表 78 のとおりであり、本剤投与によりヘモグロビン値は上昇する傾向を認めた。

表 78 第Ⅲ相試験におけるヘモグロビン値（g/L）のベースラインからの変化量推移

試験名	CL-RAJ3 試験				CL-RAJ4 試験		
	100 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	ETN 群	100 mg 群	150 mg 群	プラセボ群
治験薬							
12 週時	1.4±7.5 (102)	4.1±8.4 (101)	-0.4±8.5 (100)	4.5±8.0 (200)	4.5±8.4 (172)	5.0±7.7 (171)	0.2±7.4 (169)
52 週又は中止時	2.3±10.8 (102)	5.5±11.6 (101)		5.2±10.1 (200)	4.7±10.5 (172)	4.4±10.2 (171)	

平均値±標準偏差（例数）

一方、ベースライン時にヘモグロビン値が基準値範囲内であった被検者のうち、試験期間中に基準値を下回る値を認めた被検者の割合は、CL-RAJ3 試験（0～12 週）100 mg 群 13.3%（8/60 例）、150 mg 群 11.5%（7/61 例）、CL-RAJ4 試験（0～12 週）100 mg 群 19.5%（17/87 例）、150 mg 群 10.1%（10/99 例）、CL-RAJ3 試験（全期間）100 mg 群 30.0%（18/60 例）、150 mg 群 26.2%（16/61 例）、CL-RAJ4 試験（全期間）100 mg 群 31.8%（28/88 例）、150 mg 群 28.7%（29/101 例）であった。また、試験期間中にヘモグロビン値 8.0 g/dL 未満を呈した被験者割合は、CL-RAJ3 試験（全期間）100 mg 群 1.9%（2/104 例）、150 mg 群 2.0%（2/102 例）、CL-RAJ4 試験（全期間）100 mg 群 0.6%（1/174 例）、150 mg 群 1.7%（3/173 例）

であり、ベースライン値からの減少量が 2.0 g/dL 超を呈した被験者割合は、CL-RAJ3 試験（全期間）100 mg 群 4.8%（5/104 例）、150 mg 群 2.9%（3/102 例）、CL-RAJ4 試験（全期間）100 mg 群 2.9%（5/174 例）、150 mg 群 4.6%（8/173 例）であり、本剤投与後重度のヘモグロビン値減少を呈した被験者数は少数であった。

以上より、本剤投与によりヘモグロビン値の明確な低下傾向は認められず、用量間での差異も認められなかったが、貧血に関連する有害事象の発現や、比較的重度のヘモグロビン値低下を呈した被験者も認められており、ヘモグロビン値についても、投与開始時及び投与中に確認し、必要に応じて休薬や投与中止等の適切な対応が行われるよう、添付文書等で注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績から、本剤投与による貧血に関連する有害事象の発現率は、類薬の発現率と大きな差異は認められないが、薬理作用より想定される事象であり、また RA 患者の貧血の合併率は高いことを踏まえると、申請者が予定するヘモグロビン値の確認や休薬・投与中止等に加え、本剤投与前には貧血の有無、兆候等を確認し、投与中の貧血の発現・悪化等に十分注意する必要がある。また、本剤投与時のヘモグロビン減少及び貧血の発現状況については、リスク因子も含め、公表文献等を含めて製造販売後も引き続き情報収集することが重要である。

⑨ 筋障害関連事象について

申請者は、筋障害関連事象について、以下のように説明している。

各併合解析における筋障害に関連する有害事象（SMQ：Rhabdomyolysis/myopathy (Broad)）の発現率は、表 79 のとおりであった。

Ⅲ相併合における筋障害に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群及び参照群である ETN 群より本剤群で、100 mg 群より 150 mg 群で高い傾向が認められた。

表 79 併合解析における筋障害関連事象の発現状況

	Ⅲ相併合（0～12 週）				Ⅲ相併合（全期間）				Ⅱ/Ⅲ相併合	Ⅱ/Ⅲ相併合 （海外Ⅱ相含む）
	100 mg 群 （278 例）	150 mg 群 （276 例）	プラセボ群 （271 例）	ETN 群 （200 例）	100 mg 群 （278 例）	150 mg 群 （276 例）	合計 ^{a)} （792 例）	ETN 群 （200 例）	本剤投与全例 ^{a)} （1,052 例）	本剤投与全例 ^{a)} （1,712 例）
発現例	9 (3.2)	12 (4.3)	2 (0.7)	4 (2.0)	31 (11.2)	37 (13.4)	90 (11.4)	14 (7.0)	174 (16.5)	231 (13.5)
発現率	14.5 [7.6, 27.9]	19.2 [10.9, 33.8]	3.3 [0.8, 13.1]	8.7 [3.3, 23.2]	13.1 [9.2, 18.7]	15.7 [11.4, 21.6]	14.5 [11.8, 17.8]	7.4 [4.4, 12.5]	8.5 [7.3, 9.9]	7.5 [6.6, 8.5]

発現例：例（%）、発現率：/100 人・年 [95%信頼区間]

a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

Ⅲ相併合において、いずれかの群で 2 例以上に認められた筋障害関連有害事象の内訳は、表 80 のとおりであった。最も発現率が高い事象は血中 CPK 増加であったが、横紋筋融解症やミオパチーの発現は認められなかった。また、Ⅱ/Ⅲ相併合（海外Ⅱ相含む）で認められた筋障害関連有害事象のうち、最も発現率が高い事象は血中 CPK 増加 166/1712 例（9.7%）であり、その他 1%以上で認められた有害事象は、筋肉痛 29 例（1.7%）、筋骨格痛 19 例（1.1%）、血中クレアチニン増加 18 例（1.1%）であった。Ⅱ/Ⅲ相併合（海外Ⅱ相含む）の本剤投与例での筋障害関連有害事象のうち、重篤な有害事象は 1 例（海外 CL-RA25 試験 25/100 mg 群：血中 CPK 増加）認められ、因果関係は否定され、転帰は回復であった。投与中止に至った関連事象は 9 例（血中 CPK 増加 6 例、血中 CPK 増加/ミオパチー 1 例、筋肉痛 1 例、筋骨格

痛 1 例) に認められ、因果関係は筋肉痛 1 例を除きいずれも否定されなかったが、筋肉痛 1 例 (海外 CL-RA25 試験 150 mg/100 mg 群)、血中 CPK 増加/ミオパチー 1 例 (海外 CL-RA25 試験プラセボ/100 mg 群) を除き、転帰は回復又は軽快であった。

表 80 III相併合においていずれかの群で 2 例以上に認められた筋障害に関連する有害事象の内訳

	III相併合 (0~12 週)					III相併合 (全期間)			
	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	100 mg+ 150 mg 群 (554 例)	プラセボ群 (271 例)	ETN 群 (200 例)	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	100 mg+ 150 mg 群 (554 例)	ETN 群 (200 例)
血中 CPK 増加	7 (2.5)	9 (3.3)	16 (2.9)	1 (0.4)	1 (0.5)	20 (7.2)	31 (11.2)	51 (9.2)	5 (2.5)
筋肉痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	0	5 (1.8)	3 (1.1)	8 (1.4)	3 (1.5)
腎機能障害	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	3 (1.1)	0	3 (0.5)	1 (0.5)

例数 (%)

第III相試験における CPK 値のベースラインからの変化量の推移は表 81 のとおりであり、プラセボ群より本剤群で上昇する傾向が認められた。

表 81 第III相試験における CPK 値 (U/L) のベースラインからの変化量の推移

	CL-RAJ3 試験				CL-RAJ4 試験		
	100 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	ETN 群	100 mg 群	150 mg 群	プラセボ群
12 週時	55.5±118.6 (102)	67.7±61.1 (101)	0.6±22.3 (100)	79.5±1117.7 (200)	49.0±46.1 (172)	61.9±93.3 (171)	-1.7±26.6 (169)
52 週又は中止時	91.9±213.9 (102)	102.2±105.4 (101)		86.4±1117.8 (200)	74.0±72.3 (172)	80.1±79.2 (171)	

平均値±標準偏差 (例数)

第III相試験におけるカテゴリー別の血中 CPK 値上昇の発現状況は表 82 のとおりであった。多くは軽微な上昇であり、基準値上限の 5 倍を超える上昇を示した患者は限られていた。

表 82 第III相試験におけるカテゴリー別の CPK 値上昇の発現状況 (全期間)

		100 mg 群	150 mg 群	100 mg+150 mg 群	ETN 群
CL-RAJ3 試験					
CPK (最高値)	2x ULN<, ≤5x ULN	12/104 (11.5)	19/102 (18.6)	31/206 (15.0)	5/200 (2.5)
	5x ULN<, ≤10x ULN	3/104 (2.9)	3/102 (2.9)	6/206 (2.9)	0/200
	>10x ULN	1/104 (1.0)	2/102 (2.0)	3/206 (1.5)	1/200 (0.5)
CL-RAJ4 試験					
CPK (最高値)	2x ULN<, ≤5x ULN	18/174 (10.3)	27/173 (15.6)	45/347 (13.0)	-
	5x ULN<, ≤10x ULN	0/174	4/173 (2.3)	4/347 (1.2)	-
	>10x ULN	0/174	0/173	0/347	-

該当例数/評価例数 (%), ULN: 基準値上限 (男性 270U/L、女性 150 U/L)

また、II/III相併合及びII/III相併合 (海外 II 相含む) における血中 CPK 増加の発現率はそれぞれ 6.3/100 人・年及び 5.2/100 人・年であり、類薬のトファシチニブ及びバリシチニブで報告されている血中 CPK 増加の発現率 (1.21/100 人・年及び 3.3/100 人・年 [平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書、J Rheumatol 2018 doi: 10.3899/jrheum. 171361]) を上回る傾向が示された。

以上のとおり、本剤投与例で筋障害関連事象の発現が用量依存的に増加する傾向が認められたが、多くは検査値異常であり、血中 CPK が基準値上限 5 倍を超えた患者は限られており、多くは筋症状を伴わず、本剤投与による CPK 増加は臨床的に問題となるものではないと考える。

機構は、以下のように考える。

筋肉症状に関する重篤な事象及び中止に至った事象は限られているが、血中 CPK 高値は多くの患者に認められていること、CPK 増加は用量依存的に認められ、持続的な CPK 高値が認められた患者に対する本剤長期投与時の影響は明らかではない。本剤投与時の CPK 高値及び横紋筋融解症、ミオパチー等の筋障害に関連する事象の発現状況については、公表文献等も含めて製造販売後も引き続き情報収集することが重要である。

⑩ 肝機能への影響について

申請者は、肝機能への影響について、以下のように説明している。

類薬のトファシチニブ及びバリシチニブでは、トランスアミナーゼの上昇や肝機能に関する有害事象の発現が報告されている（Arthritis Rheumatol 2017; 69: 506-17、J Rheumatol 2014; 41: 837-52、Mod Rheumatol 2017 DOI: 10.1080/14397595.2017.1392057）。

各併合解析における肝機能障害に関連する有害事象の発現率は、表 83 のとおりであった。

肝機能に関する除外基準³⁸⁾を設定していたⅢ相併合における肝機能障害関連事象（SMQ：Hepatic disorders (Broad)と定義）の発現率は、本剤 100 mg 群より 150 mg 群で高い傾向が認められたが、プラセボ群及び参照群である ETN 群と本剤群で大きく異なる傾向は認められなかった。

Ⅱ/Ⅲ相併合及びⅡ/Ⅲ相併合（海外Ⅱ相含む）の発現率はそれぞれ 7.3/100 人・年及び 5.7/100 人・年であり、バリシチニブの臨床試験における報告値（5.7/100 人・年、平成 29 年 5 月 19 日付けオルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg 審査報告書）と大きな差異は認められなかった。

表 83 併合解析における肝機能障害の発現状況

	Ⅲ相併合（0～12 週）				Ⅲ相併合（全期間）				Ⅱ/Ⅲ相併合	Ⅱ/Ⅲ相併合 （海外Ⅱ相含む）
	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	プラセボ群 (271 例)	ETN 群 (200 例)	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	合計 ^{a)} (792 例)	ETN 群 (200 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,052 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,712 例)
発現例	11 (4.0)	22 (8.0)	16 (5.9)	12 (6.0)	27 (9.7)	43 (15.6)	91 (11.5)	26 (13.0)	153 (14.5)	182 (10.6)
発現率	17.9 [9.9, 32.2]	36.0 [23.7, 54.6]	26.8 [16.4, 43.8]	26.5 [15.1, 46.7]	11.4 [7.8, 16.7]	18.7 [13.9, 25.2]	14.8 [12.1, 18.2]	14.1 [9.6, 20.8]	7.3 [6.2, 8.5]	5.7 [4.9, 6.6]

発現例：例（%）、発現率：/100 人・年 [95%信頼区間]

a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

また、肝機能障害に関連する有害事象の曝露量当たりの発現率について、主な患者背景、前治療薬及び併用薬による部分集団解析²⁸⁾の結果は表 84 のとおりであり、高体重及び MTX 併用で発現リスクが高い傾向を認め、特に MTX では用量依存的に有害事象の発現率が上昇する傾向が認められた。

³⁸⁾ 除外基準：スクリーニング期間中に AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍以上、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上

表 84 肝機能障害関連有害事象の曝露量当たりの発現率の部分集団解析（安全性解析対象集団）

		Ⅲ相併合（全期間）					Ⅱ/Ⅲ相併合
		100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	合計 (792 例)	ETN 群 (200 例)	プラセボ群 (271 例)	本剤投与全例 (1,712 例)
年齢	65 歳未満	20/168.5 11.9 [7.7, 18.4]	33/170.9 19.3 [13.7, 27.2]	67/450.0 14.9 [11.7, 18.9]	22/141.6 15.5 [10.2, 23.6]	13/57.7 22.5 [13.1, 38.8]	114/1,647.5 6.9 [5.8, 8.3]
	65 歳以上	7/67.6 10.4 [4.9, 21.7]	10/58.8 17.0 [9.1, 31.6]	24/162.8 14.7 [9.9, 22.0]	4/42.3 9.5 [3.6, 25.2]	5/24.5 20.4 [8.5, 49.0]	39/453.1 8.6 [6.3, 11.8]
体重	≤40.0 kg	0/5.6 0.0	0/8.8 0.0	0/18.4 0.0	0/8.6 0.0	0/1.8 0.0	1/50.9 2.0 [0.3, 13.9]
	40.0 < ≤60.0 kg	11/146.7 7.5 [4.2, 13.5]	20/137.4 14.6 [9.4, 22.6]	42/363.4 11.6 [8.5, 15.6]	10/114.2 8.8 [4.7, 16.3]	11/46.5 23.6 [13.1, 42.7]	68/1,275.3 5.3 [4.2, 6.8]
	60.0 < ≤80.0 kg	12/70.2 17.1 [9.7, 30.1]	18/72.8 24.7 [15.6, 39.2]	35/198.0 17.7 [12.7, 24.6]	15/54.7 27.4 [16.5, 45.5]	5/29.3 17.1 [7.1, 41.0]	66/676.8 9.8 [7.7, 12.4]
	80.0 kg <	4/13.7 29.2 [11.0, 77.9]	5/10.0 49.8 [20.7, 119.7]	14/32.3 43.4 [25.7, 73.3]	1/6.3 15.9 [2.2, 113.1]	2/4.6 44.0 [11.0, 175.7]	18/96.7 18.6 [11.7, 29.5]
	不明	-	0/0.8 0.0	0/0.8 0.0	-	-	0/0.8 0.0
開始時 MTX 併用	なし	2/35.7 5.6 [1.4, 22.4]	4/36.3 11.0 [4.1, 29.3]	7/100.8 6.9 [3.3, 14.6]	8/80.0 10.0 [5.0, 20.0]	1/10.0 10.0 [1.4, 71.1]	36/973.9 3.7 [2.7, 5.1]
	あり	25/200.4 12.5 [8.4, 18.5]	39/193.4 20.2 [14.7, 27.6]	84/512.0 16.4 [13.2, 20.3]	18/103.9 17.3 [10.9, 27.5]	17/72.2 23.5 [14.6, 37.9]	117/1,126.6 10.4 [8.7, 12.4]

上段：発現例数/曝露量（人・年）、下段：発現率（/100 人・年） [95%信頼区間]

第Ⅲ相試験における ALT 及び AST 値のベースラインからの変化量の推移は表 85 のとおりであり、各々の平均値は、本剤投与群で軽微な上昇傾向を示したが、いずれも基準値範囲内で推移した。

表 85 第Ⅲ相試験における ALT 及び AST 値のベースラインからの変化量の推移

試験名	CL-RAJ3 試験				CL-RAJ4 試験		
	100 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	ETN 群	100 mg 群	150 mg 群	プラセボ群
ALT のベースラインからの変化量 (U/L)							
12 週時	2.3±8.9 (102)	6.9±17.4 (101)	2.0±12.4 (100)	4.6±15.9 (200)	3.8±16.7 (172)	6.9±19.6 (171)	-0.2±12.8 (169)
52 週又は中止時	3.8±12.2 (102)	5.9±22.9 (101)	/	3.2±15.0 (200)	3.2±16.5 (172)	7.5±19.9 (171)	/
AST のベースラインからの変化量 (U/L)							
12 週時	2.7±7.1 (102)	4.9±14.6 (101)	0.8±7.9 (100)	4.3±18.6 (200)	3.6±11.9 (172)	5.6±14.4 (171)	-0.1±10.8 (169)
52 週又は中止時	4.3±10.3 (102)	5.1±16.4 (101)	/	3.8±19.0 (200)	4.2±12.4 (172)	7.0±16.0 (171)	/

平均値±標準偏差（例数）

ベースライン時の ALT 値が基準値範囲内であった患者のうち、試験期間中に基準値を上回る値を認めた患者の割合は、0～12 週時点までで、CL-RAJ3 試験 100 mg 群 6.1% (6/98 例)、150 mg 群 15.4% (14/91 例)、プラセボ群 6.4% (6/94 例)、ETN 群 11.5% (22/192 例)、CL-RAJ4 試験で 100 mg 群 11.0% (18/164 例)、150 mg 群 14.3% (23/161 例)、プラセボ群 7.0% (11/157 例) であり、全期間においては、CL-RAJ3 試験 100 mg 群 16.0% (16/100 例)、150 mg 群 25.0% (23/92 例)、ETN 群 23.4% (45/192 例)、CL-RAJ4 試験 100 mg 群 22.3% (37/166 例)、150 mg 群 30.2% (49/162 例) であった。同じくベースライン時の AST 値が基準値範囲内であった患者のうち、試験期間中に基準値を上回る値を認めた患者の割合は、0～12 週時点までで、CL-RAJ3 試験 100 mg 群 11.5% (11/96 例)、150 mg 群 14.4% (13/90 例)、プラセボ群 7.6% (7/92 例)、ETN 群 12.9% (24/186 例)、CL-RAJ4 試験 100 mg 群 11.9% (19/160 例)、150 mg 群 16.7% (26/156 例)、プラセボ群 9.3% (15/162 例) であり、全期間においては、CL-RAJ3 試験 100 mg 群 25.5% (25/98 例)、150 mg 群 34.1% (31/91 例)、ETN 群 28.0% (52/186 例)、CL-RAJ4 試験 100 mg 群 29.0% (47/162 例)、150 mg 群 37.3% (59/158 例) であった。AST 及び ALT のいずれにおいても、プラセボよ

り本剤投与例で、100 mg より 150 mg で高い傾向が認められたが、ETN 群とは大きな差異は認められなかった。

第Ⅲ相試験（全期間）におけるカテゴリー別の肝機能検査値の発現率は表 86 のとおりであり、NCI-CTCAE の Grade 分類で Grade 2（3x ULN 超 5x ULN 以下）及び Grade 3（5x ULN 超 20x ULN 以下）を呈した患者は非常に限られ、Grade 4（20x ULN 超）を呈した患者は認められなかった。

表 86 第Ⅲ相試験におけるカテゴリー別の肝機能障害検査値異常の発現状況

		100 mg 群	150 mg 群	100 mg+150 mg 群	ETN 群
CL-RAJ3 試験					
ALT	≥1x ULN, <2x ULN	16/104 (15.4)	24/102 (23.5)	40/206 (19.4)	36/200 (18.0)
	≥2x ULN, <3x ULN	3/104 (2.9)	6/102 (5.9)	9/206 (4.4)	9/200 (4.5)
	≥3x ULN	0/104	3/102 (2.9)	3/206 (1.5)	7/200 (3.5)
AST	≥1x ULN, <2x ULN	24/104 (23.1)	31/102 (30.4)	55/206 (26.7)	50/200 (25.0)
	≥2x ULN, <3x ULN	4/104 (3.8)	8/102 (7.8)	12/206 (5.8)	6/200 (3.0)
	≥3x ULN	1/104 (1.0)	1/102 (1.0)	2/206 (1.0)	8/200 (4.0)
総ビリルビン	>1.5x ULN	3/104 (2.9)	1/102 (1.0)	4/206 (1.9)	6/200 (3.0)
ALT 又は AST>3x ULN 又は総ビリルビン>2x ULN		1/104 (1.0)	3/102 (2.9)	4/206 (1.9)	12/200 (6.0)
ALT 又は AST>3x ULN、かつ総ビリルビン>2x ULN		0	0	0	0
CL-RAJ4 試験					
ALT	≥1x ULN, <2x ULN	36/174 (20.7)	44/173 (25.4)	80/347 (23.1)	-
	≥2x ULN, <3x ULN	5/174 (2.9)	5/173 (2.9)	10/347 (2.9)	-
	≥3x ULN	3/174 (1.7)	10/173 (5.8)	13/347 (3.7)	-
AST	≥1x ULN, <2x ULN	51/174 (29.3)	57/173 (32.9)	108/347 (31.1)	-
	≥2x ULN, <3x ULN	5/174 (2.9)	10/173 (5.8)	15/347 (4.3)	-
	≥3x ULN	2/174 (1.1)	6/173 (3.5)	8/347 (2.3)	-
総ビリルビン	>1.5x ULN	1/174 (0.6)	11/173 (6.4)	12/347 (3.5)	-
ALT および/又は AST>3x ULN 又は総ビリルビン>2x ULN		4/174 (2.3)	11/173 (6.4)	15/347 (4.3)	-
ALT および/又は AST>3x ULN かつ総ビリルビン>2x ULN		0	0	0	-

該当例数/評価例数 (%)

以上より、本剤投与により、トランスアミナーゼ上昇を伴う肝機能障害の発現が報告されていることから、本剤投与時の肝機能検査値の上昇について情報提供し、本剤投与中には肝機能検査値を含めて観察を十分に行うことや、肝機能障害を有する患者には慎重に投与すること、MTX 等の肝機能障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合は特に注意すること等を、添付文書等で注意喚起する予定である。

機構は、以下のとおり考える。

肝障害関連事象の発現率は、プラセボ群より本剤群で高く、用量依存的な上昇傾向を示すことを踏まえ、本剤投与時の肝機能障害発現リスクを情報提供し、肝機能障害を有する患者には慎重に投与すること等を注意喚起することが重要である。また、RA 患者では MTX や NSAIDs 等の肝機能障害のリスクを有する薬剤との併用可能性があることから、本剤又は併用薬による肝機能障害リスクが増大する可能性

は否定できない。本剤投与時の肝機能への影響については、公表文献等を含めて製造販売後も引き続き情報収集することが重要である。

⑩ 腎機能への影響について

申請者は、腎機能への影響について、以下のように説明している。

各併合解析における腎機能障害関連事象（SMQ：Acute renal failure (Broad)）の発現率及びⅢ相併合においていずれかの群で2例以上に認められた腎機能障害関連事象の内訳は、表 87 及び表 88 のとおりであった。

Ⅲ相併合における本剤投与群の腎機能障害関連事象の発現率について、プラセボ群及び参照群の ETN 群と比べて明らかな差は認められず、用量依存的な発現率の上昇傾向も認められなかった。有害事象の内訳で最も発現率の高い事象は、12 週までの期間では尿中蛋白陽性、全期間では腎機能障害であった。Ⅱ/Ⅲ相併合（海外Ⅱ相含む）において最も発現の高い事象は、血中クレアチニン増加 1.1%（18/1712 例）であった。

また、Ⅱ/Ⅲ相併合及びⅡ/Ⅲ相併合（海外Ⅱ相含む）の本剤投与例における腎機能障害関連事象の発現率は、1.4/100 人・年及び 1.5/100 人・年であり、トファシチニブでの臨床試験における報告（長期投与試験 5 mg BID：1.72/100 人・年〔平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5 mg 錠審査報告書〕）と大きな違いは認められなかった。また、Ⅱ/Ⅲ相併合の部分集団解析の結果からは、65 歳未満（0.8 [0.5, 1.4] /100 人・年）と比較して 65 歳以上（3.3 [2.0, 5.4] /100 人・年）で発現率が高い傾向が認められた。

表 87 併合解析における腎機能障害関連事象の発現状況

	Ⅲ相併合（0～12 週）				Ⅲ相併合（全期間）				Ⅱ/Ⅲ相併合	Ⅱ/Ⅲ相併合 （海外Ⅱ相含む）
	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	プラセボ群 (271 例)	ETN 群 (200 例)	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	合計 ^{a)} (792 例)	ETN 群 (200 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,052 例)	本剤投与全例 ^{a)} (1,712 例)
発現例	4 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.5)	9 (3.2)	3 (1.1)	17 (2.1)	4 (2.0)	31 (2.9)	51 (3.0)
発現率	6.4 [2.4, 17.1]	1.6 [0.2, 11.2]	3.3 [0.8, 13.1]	6.5 [2.1, 20.2]	3.7 [1.9, 7.0]	1.2 [0.4, 3.7]	2.6 [1.6, 4.2]	2.0 [0.8, 5.5]	1.4 [1.0, 1.9]	1.5 [1.1, 2.0]

発現例：例（%）、発現率：/100 人・年 [95%信頼区間]

a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

表 88 Ⅲ相併合においていずれかの群で2例以上に認められた腎機能障害関連事象の内訳

	Ⅲ相併合（0～12 週）					Ⅲ相併合（全期間）			
	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	100 mg+ 150 mg 群 (554 例)	プラセボ群 (271 例)	ETN 群 (200 例)	100 mg 群 (278 例)	150 mg 群 (276 例)	100 mg+ 150 mg 群 (554 例)	ETN 群 (200 例)
腎機能障害	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	3 (1.1)	0	3 (0.5)	1 (0.5)
蛋白尿	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)	0
尿中蛋白陽性	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	2 (1.0)

例数（%）

また、第Ⅲ相試験における血清クレアチニン値のベースラインから変化量の推移は表 89 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で血清クレアチニン値変化量が大きい傾向が認められた。

表 89 第Ⅲ相試験における血清クレアチニン値 (μmol/L) のベースラインからの変化量の推移

試験名	CL-RAJ3 試験				CL-RAJ4 試験		
	100 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	ETN 群	100 mg 群	150 mg 群	プラセボ群
12 週時	3.90±6.26 (102)	5.40±6.60 (101)	-0.25±5.32 (100)	3.54±7.18 (200)	4.73±4.61 (172)	5.24±6.61 (171)	-0.13±5.19 (169)
52 週又は中止時	4.47±7.57 (102)	8.39±6.54 (101)		4.24±7.46 (200)	7.31±5.46 (172)	9.13±7.93 (171)	

平均値±標準偏差 (例数)、血清クレアチニン値の正常値：男性 53.9～91.9 μmol/L、女性 41.5～69.8 μmol/L

第Ⅲ相試験 (全期間) におけるカテゴリ別の血清クレアチニン値上昇の発現率は表 90 のとおりであり、基準値上限の 3 倍を超える上昇を示した症例は非常に限られていた。

表 90 第Ⅲ相試験 (全期間) におけるカテゴリ別の血中クレアチニン値 (最高値) の発現状況

		100 mg 群	150 mg 群	100 mg+150 mg 群	ETN 群
CL-RAJ3 試験					
クレアチニン	1.5x BL<, ≤3.0x BL	2/104 (1.9)	1/102 (1.0)	3/206 (1.5)	5/200 (2.5)
	>3.0x BL	0/104	0/102	0/206	0/200
CL-RAJ4 試験					
クレアチニン	1.5x BL<, ≤3.0x BL	8/174 (4.6)	13/173 (7.5)	21/347 (6.1)	-
	>3.0x BL	1/174 (0.6)	1/173 (0.6)	2/347 (0.6)	-

該当例数/評価例数 (%)

以上より、血清クレアチニンの平均値は本剤投与例において緩やかに上昇する傾向が認められたものの、ベースライン値の 3 倍を超える上昇はほとんど認められなかった。また、腎障害に関連する有害事象の発現率についても、類薬での報告や臨床試験でのプラセボ及び ETN 群と比較して明らかな差異は認められなかったことを踏まえると、本剤投与に伴う血清クレアチニン値の上昇は、臨床的に問題となるものではないと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は概ね了承できるが、臨床試験では腎機能検査値に関する除外基準や休業・中止基準³⁹⁾が設定されており、RA 患者では MTX や NSAIDs 等の腎機能障害リスクを有する薬剤との併用可能性もあり、本剤投与時に腎機能障害リスクが高まる可能性は否定できないことから、公表文献等を含めて製造販売後も引き続き情報収集することが重要である。

以上の 7.R.3.1～2 の検討を踏まえ、機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び本剤の薬理作用等を踏まえると、RA 患者における本剤投与時には日和見感染、結核、帯状疱疹等を含めた重篤な感染症、悪性腫瘍、消化管穿孔、間質性肺疾患、血球減少、脂質異常、肝機能障害等の発現に注意する必要があると考える。また、本剤は、類薬の JAK 阻害薬 (トファシチニブ及びバリシチニブ) と同様の有害事象の発現が認められていることから、本剤に関する十分な知識と RA に対する薬物治療の知識と経験をもつ医師による使用を前提として、類薬と同様の注意喚起をすることで有害事象は管理可能と考える。

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

³⁹⁾ CL-RAJ3 試験及び CL-RAJ4 試験の除外基準：推定糸球体ろ過量 (MDRD 法) 40 mL/min 以下、休業または中止基準：規定来院時の血清クレアチニン値が 2 回連続ベースラインの 150% を超える。

7.R.4 臨床的位置付けについて

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

RA の診断及び治療法の進歩に伴い、臨床的寛解のみならず、早期の関節破壊抑制を十分に行い、構造的及び機能的寛解を目指す Treat-to-Target (T2T) が、治療戦略の基幹として日米欧いずれのガイドラインにおいても提言されている。2013 年にトファシチニブが最初の JAK 阻害薬として本邦で上市后、T2T に基づく治療アルゴリズムにおける JAK 阻害薬の位置付けは変遷している。2013 年改訂 EULAR リコメンデーション (Ann Rheum Dis 2014; 73: 510-5) 及び 2014 年に日本リウマチ学会より発行された関節リウマチ診療ガイドラインでは、JAK 阻害薬は、1 剤以上の生物製剤で効果不十分であった場合の選択肢として記載されている。その後、JAK 阻害薬に関する長期成績を含むエビデンスの蓄積等に伴い、2015 年版 ACR 診療ガイドライン (Arthritis Care Res 2016; 68: 1-25) 及び 2016 年改訂 EULAR リコメンデーション (Ann Rheum Dis 2017; 0: 1-18) では、JAK 阻害薬は概ね生物製剤と同等の位置付けとされ、cDMARDs で効果不十分で、高い自己抗体や高い疾患活動性等の予後不良因子を有する場合又は 2 剤以上の cDMARDs で効果不十分な場合の選択肢として推奨されている。

これらの RA 診療ガイドラインを踏まえ、JAK 阻害薬の投与対象患者である MTX を含む cDMARDs で効果不十分な RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (CL-RAJ3 試験及び CL-RAJ4 試験) を中心に本剤の有効性及び安全性を考察した結果、7.R.2 の項及び 7.R.3 の項のとおり、本剤 100 mg 又は 150 mg のプラセボに対する有効性が認められ、忍容性も許容可能であった。生物製剤で効果不十分な RA 患者のみを対象とした検証的臨床試験は実施していないが、第Ⅲ相試験における部分集団解析の結果 (7.R.2.1 参照) から、生物製剤前治療歴の有無に関わらず一定の有効性が示唆され、安全性プロファイルに関して大きな差異は認められなかった。また、第Ⅲ相試験 (CL-RAJ3 試験及び CL-RAJ4 試験) の併用薬別の部分集団解析の結果 (7.R.2.1 参照) から、MTX 以外の cDMARDs や経口ステロイド薬との併用時又は本剤単剤投与時での一定の有効性が示唆された。安全性については、7.R.3 の項で示したとおり、MTX 併用下において、リンパ球減少症、好中球減少症及び肝機能障害に関連する有害事象の発現頻度が高くなる傾向を認めたが、それ以外の事象については、併用薬の種類や有無による安全性プロファイルに大きな違いは認めなかった。

以上より、本剤は既承認の生物製剤や JAK 阻害薬と同様に、単剤投与又は MTX を含む cDMARDs との併用により、既存治療で効果不十分な RA 患者に対する治療選択肢の一つになり得ると考える。なお、本剤の臨床試験では、生物製剤及び他の JAK 阻害薬との併用は禁止されており、本剤との併用に関する成績は得られていないことから、添付文書等において、生物製剤や他の JAK 阻害薬との併用は避ける旨の注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

現時点で得られている臨床試験の対象集団及びその有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は既承認の生物製剤や JAK 阻害薬同様に、MTX 等の cDMARDs で効果不十分な RA 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けることは妥当である。

本剤は RA に使用される生物製剤及び JAK 阻害薬と同様のリスクを有すると考えられ、また臨床試験において生物製剤及び JAK 阻害薬との併用経験は得られていないことから、既承認の生物製剤及び JAK 阻害薬と同様に、併用を避ける旨を添付文書等において注意喚起することが適切である。加えて、本剤は経口剤ゆえに安易に使用されることのないよう、重篤な感染症等に対応できる医療機関において、RA に

対する薬物療法の知識と経験を有する医師が本剤と既存の治療方法のリスク・ベネフィットのバランスを十分に勘案した上で、前治療歴や予後不良因子の有無を含め個々の患者の状態に応じて、本剤の投与の適否を慎重に判断するよう、臨床現場に十分に注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 効能又は効果について

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 の項における検討から、本剤の効能・効果を申請のとおり、「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」と設定することは可能と判断した。また、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、RA に対して使用される生物製剤及び JAK 阻害薬における注意喚起と同様に、過去に抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても疾患に起因する明らかな症状が残存する場合に使用する旨を注意喚起する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 用法及び用量について

申請者は、申請用法・用量を「通常、成人にはペフィシチニブとして 100 mg～150 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 回 50 mg まで減量できる。」と設定していたが、以下の理由から、申請用法・用量を「通常、成人にはペフィシチニブとして 150 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 1 回 100 mg を投与できる。」と設定することが適切であると説明している。

有効性については、7.R.1 項のとおり、第Ⅲ相試験（CL-RAJ3 試験及び CL-RAJ4 試験）において、本剤 100 mg 及び 150 mg はいずれもプラセボに対する優越性が検証された。また、主要評価項目及びその他の評価項目において、評価時期によらず、全般的に 100 mg より 150 mg でより有効性が高い傾向が示された。

安全性については、7.R.3.2 項のとおり、現時点までに得られているデータでは、血球数や肝機能、腎機能、脂質、筋酵素等に関する臨床検査値異常と関連する有害事象の発現率において、用量依存的なリスク上昇傾向を一部認めるものの、RA 患者における本剤 100 mg 及び 150 mg 投与時の安全性プロファイルはいずれも許容可能であり、臨床的に問題となる明らかなリスクは示唆されていない。

近年の RA の治療においては、可能な限り速やかに、寛解や低疾患活動性に到達することを目指して治療すべきであること（Ann Rheum Dis 2010; 69: 964-75）が推奨されていることも踏まえれば、本剤の臨床推奨用量は 150 mg とすることが適切である。しかしながら、肝機能に関する検査値異常及び肝障害関連有害事象や、末梢血中の好中球数低下等で、用量依存的な傾向が認められていることを踏まえると、肝機能障害のリスクの高い患者や高齢者等の感染症リスクの高い患者等、患者の状態に応じて、本剤 100 mg も選択可能とすることが適切である。

一方、長期投与試験（CL-RAJ2 試験）では、CL-RAJ1 試験からの移行例は 50 mg、CL-RAJ3 試験及び CL-RAJ4 試験からの移行例は 100 mg が開始用量とされ、安全性に問題がなく効果不十分な患者は最大 150 mg まで増量、安全性上の問題が認められた場合には 50 mg まで減量することとされた。CL-RAJ2 試験に移行した 843 例のうち、最大用量別の被験者割合及び前試験別の内訳は、50 mg : 4.6%（CL-RAJ1 試

験：39例）、100 mg：66.5%（CL-RAJ1 試験：104例、CL-RAJ3 試験：160例、CL-RAJ4 試験：297例、計561例）、150 mg：28.8%（CL-RAJ1 試験：58例、CL-RAJ3 試験：65例、CL-RAJ4 試験：120例、計243例）であった。

最大用量別のベースライン時及び最終投与時（LOCF）のACR20%改善率（FAS）は、50mg：38.5%（15/39例）及び71.8%（28/39例）、100 mg：77.4%（428/553例）及び83.6%（464/555例）、150 mg：63.8%（155/243例）及び69.1%（168/243例）であった。長期投与時において、多くの患者が100 mgにて有効性を維持できており、150 mgへの増量が必要であった患者においても、増量により有効性は高まる傾向が示唆された。一方、50 mgへの減量が必要だった患者は4.7%（40/843例）であり、このうち8例は減量後本剤投与を中止した。また、21例は100 mg又は150 mgに再増量、19例はカットオフ時点あるいは中止時点まで50 mgを継続した。50 mgへの減量により本剤の投与継続が可能であった患者が認められたこと、また、50 mgの継続投与により有効性が維持された患者も認められたことから、忍容性に問題が認められた場合には、50 mgへ減量した上で投与を継続することも治療選択肢となりえると考えた。

なお、中等度の肝機能障害を有するRA患者に本剤50 mgを投与したときの曝露量は、肝機能が正常なRA患者に本剤100 mgを投与したときの曝露量と同程度と推測されることから、中等度肝機能障害を有するRA患者については、本剤50 mg 1日1回を投与するよう注意喚起することが適切と判断した（6.R.2項参照）。

以上より、本剤の用法・用量は「通常、成人にはペフィシチニブとして150 mgを1日1回食後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて1回100 mgを投与できる。」とした上で、忍容性に問題を認めた場合には本剤50 mg 1日1回投与への減量を含めて処置を検討するよう、用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。

7.R.2及び7.R.3のとおり、主要評価項目において、本剤150 mg及び100 mgはいずれもプラセボに対する優越性が検証され、その他の有効性評価項目及び評価時期においても、100 mgと比較して150 mgでより有効性が高い傾向が認められた。また、現在得られているデータからは、RA患者における本剤100 mg及び150 mgの安全性プロファイルは許容可能である。近年のRA治療においては、関節炎をできるだけ速やかに鎮静化させて寛解に導入し、寛解を長期間維持すること（関節リウマチ診療ガイドライン2014）、可能な限り速やかに、寛解や低疾患活動性に到達することを目指して治療するべきであること（Ann Rheum Dis 2010; 69: 964-75）等が推奨されていることも踏まえれば、既存治療で効果不十分なRA患者に対する本剤の臨床推奨用量を150 mgと設定することは可能である。一方、既存薬で報告されている発現率を大きく上回る結果ではないものの、III相併合において用量依存的な臨床検査値の変動も認められていることから、重篤な感染症を含めた有害事象の発現リスクは、用量依存的に上昇する可能性は否定できない。また、長期投与時のデータは現時点で限られており、本剤の長期投与に伴い潜在的に副作用の発現リスクが上昇する可能性は否定できない。

なお、CL-RAJ1試験における50 mg投与時の有効性は、150 mg及び100 mg投与時の有効性を大きく下回ることを踏まえると、安全性上の問題が認められた場合の選択肢として50 mgへ減量し、本剤を継続投与することは適切ではなく、本剤以外による治療方針を再考する必要がある。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量として、副作用の発現リスクが高い患者、全身曝露が高くなる可能性が考えられる患者（7.R.3の項参照）等の患者の状態や疾患活動性を考慮し、患者の状態に応じて100mgを投与することと設定することは可能と判断した。なお、6.R.2項の検討を踏まえ、中等度肝機能障害を有するRA患者に対して本剤50mg1日1回を投与することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 製造販売後の安全対策について

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

機構は、以下のように考える。

7.R.3項の検討のとおり、現時点で得られている臨床試験成績からは、本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、臨床試験で認められた安全性プロファイル及び本剤の作用機序を踏まえると、JAK阻害作用を有する他の薬剤と同様に、長期投与時には重篤な感染症や悪性腫瘍等の重篤な事象が発現する可能性がある。本剤は長期投与が想定される薬剤であり、長期間にわたりJAKのシグナル伝達を抑制することによる感染症、悪性腫瘍等の発現リスクは明らかではないことから、既承認のJAK阻害薬と同様に、本剤を使用した全ての患者を対象とした長期投与時の安全性プロファイルを検討する製造販売後の調査等を実施し、未知の有害事象の発現も含め本剤の安全性プロファイルを早期に把握するとともに、適切な外部対照との比較等の手法を用いて、本剤投与時の安全性等については重要である。

また、本剤の使用にあたっては、本剤の十分な知識とRAの治療の知識・経験をもつ医師により使用されること、重篤な感染症、悪性腫瘍の発現について警告すること、本剤投与前に結核やB型肝炎ウイルス感染の有無に係るスクリーニングを実施するよう注意喚起すること等、既存のJAK阻害薬及び生物製剤と同様の安全対策を講じる必要がある。

また、毒性試験において胚・胎児への影響が認められていること等から、妊娠又は妊娠している可能性のある女性への投与を禁忌とし、さらに妊娠する可能性のある女性に投与する場合には投与中及び投与終了後一定期間は避妊するよう注意喚起する必要がある（5.R.2の項参照）。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 治験薬の管理に係る不備（保管温度を逸脱し使用可否が確認されていない治験薬の交付）

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

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

安全性については、感染症、悪性腫瘍等の重篤な副作用が発現する可能性があることから、RA に対して使用される生物製剤及び類薬のトファシチニブ、バリシチニブと同様の安全対策を講じる必要があると考える。また、製造販売後調査では、本剤長期使用時を含めた使用実態下における安全性及び有効性について、更に検討する必要があると考える。

上記の安全対策が遵守されることを前提として、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

国内第Ⅲ相試験（CL-RAJ4 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（CL-RAJ3 試験）で用いられた主な有効性評価項目は以下のとおりである。

項目	定義
ACR20%、50%又は70%改善率	ACR コアセット 7 項目（①68 関節における圧痛関節数（TJC）、②66 関節における腫脹関節数（SJC）、0～100 mmVAS を用いた③被験者による疼痛評価、④被験者による全般評価（SGA）及び⑤医師による全般評価（PGA）、⑥日常生活動作の評価（HAQ-DI：RA 特有の健康評価に関する質問票）、⑦急性期反応物質：C-反応性タンパク（CRP）若しくは赤血球沈降速度（ESR））のうち、①及び②が 20%、50%又は 70%以上減少し、かつ、③～⑦の項目のうち 3 項目以上で、20%、50%又は 70%以上改善した被験者の割合
DAS28	28 関節における TJC 及び SJC、0～100 mmVAS を用いた SGA、並びに炎症期反応物質（CRP mg/L 又は ESR mm/h のいずれか）を要素とし、以下の計算式により算出される疾患活動性の評価スコア $\text{DAS28-CRP} = 0.56\sqrt{\text{TJC}} + 0.28\sqrt{\text{SJC}} + 0.36\{\ln(\text{CRP} + 1)\} + 0.014 \times \text{SGA} + 0.96$ $\text{DAS28-ESR} = 0.56\sqrt{\text{TJC}} + 0.28\sqrt{\text{SJC}} + 0.70\{\ln(\text{ESR})\} + 0.014 \times \text{SGA}$ DAS28 スコアを用いた疾患活動性の評価は、5.1 超：高疾患活動性、3.2 超 5.1 以下：中疾患活動性、2.6 以上 3.2 以下：低疾患活動性、2.6 未満：寛解と定義される。
HAQ-DI	RA 患者の日常生活動作に関連する 8 分野（衣服の着脱／身支度、起立、食事、歩行、衛生、届く範囲、握力及び家事や雑用）の質問について、被験者による自己認識難易度（0～3）から算出（各分野のスコアの平均）される身体機能の評価スコア。高値程身体機能障害が強い。
mTSS	両手／両手首及び両足の X 線画像より、44 関節の骨びらん及び 42 関節の関節裂隙狭小化の程度をそれぞれ数値化し、合算して算出される関節の構造的損傷の評価スコア。高値程関節破壊が高度。
SDAI	28 関節における TJC 及び SJC、10 cmVAS に換算した全般評価（SGA 及び PGA）、並びに CRP 値（mg/dL）を要素とし、以下の計算式により算出される疾患活動性の評価スコア。 $\text{SDAI} = \text{TJC} + \text{SJC} + \text{SGA} + \text{PGA} + \text{CRP}$ SDAI を用いた疾患活動性の評価は、26 超：高疾患活動性、11 超 26 以下：中疾患活動性、3.3 超 11 以下：低疾患活動性、3.3 以下：寛解と定義される。
ACR/EULAR 寛解	TJC ≤ 1、SJC ≤ 1、CRP 値（mg/dL） ≤ 1、SGA ≤ 10 mm の全てを満たす

VAS：Visual analog scale

審査報告 (2)

平成 31 年 2 月 14 日

申請品目

[販 売 名] スマイラフ錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] ペフィシチニブ臭化水素酸塩
[申 請 者] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 5 月 31 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の用法・用量に関する機構の判断は、概ね専門委員から支持され、以下の意見が出された。

- CL-RAJ3 試験及び CL-RAJ4 試験等から本剤 100 mg より本剤 150 mg で高い有効性を示唆する結果が得られており、現在の RA に対する治療戦略を考慮すると、本剤の通常用量を 150 mg 1 日 1 回と設定することは適切である。
- 一部の患者では本剤 100 mg で有効性が期待できると想定されることから、肝機能障害等の合併症、年齢、疾患活動性等、患者の状態に応じて、本剤 100 mg 1 日 1 回投与も選択可能とすることは有用である。
また、150 mg 及び 100 mg の安全性について、現時点で帯状疱疹を含む重篤な感染症等の有害事象の発現率に明確な用量依存性は認められていないが、肝機能障害の発現率や臨床検査値の変動に用量依存性を示唆する傾向がある点を考慮し、150 mg 投与により有効性が得られた患者では 100 mg への減量を考慮することも一案である。
- 中等度肝機能障害を有する被験者に 50 mg を投与したときの曝露量は、肝機能が正常な被験者に 100 mg を投与したときの曝露量と同程度であることを踏まえると、中等度肝機能障害を有する RA 患者における用法・用量として、本剤 50 mg 1 日 1 回と設定することは可能である。

一方で、中等度肝機能障害を有する RA 患者における本剤 50 mg 投与時の有効性及び安全性は検討されておらず、また肝機能が正常な RA 患者への本剤 150 mg 投与時の曝露量と同程度と推定される 75 mg は製剤上投与できないことから、本剤同様の臨床的位置付けの治療選択肢が他に存在する現時点において、中等度肝機能障害を有する RA 患者に対しては、他の治療選択肢を検討する旨の注意喚起をすることも一案である。

機構は、以下のように考える。

肝機能が正常な患者については、通常用量を 150 mg とし、患者の状態に応じて 100 mg も選択できるように用法・用量を設定する。

中等度肝機能障害を有する RA 患者については、専門委員からの指摘も踏まえ、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意において、肝機能が正常な RA 患者に対する 100 mg に相当すると考えられる 50 mg 投与は可能であるが、臨床試験成績等から本剤の薬物動態、有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の必要性を慎重に検討する旨を注意喚起する。

なお、中等度肝機能障害を有する RA 患者において本剤の有効性及び安全性を検討した成績は得られていないことから、製造販売後に実施予定の本剤投与全例を対象とした特定使用成績調査において、当該患者の有効性及び安全性にかかる情報を収集する必要がある。

以上について、申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

1.3 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 現時点で得られている成績からは、既承認の生物製剤や JAK 阻害作用を有する類薬と同様の安全性プロファイルであると考えますが、本薬は臨床使用において JAK1、JAK2 及び JAK3 に加えて TYK2 活性の阻害も想定されることを考慮すると、本剤長期投与時の安全性については、投与全例を対象とした製造販売後の調査等において、引き続き慎重に検討する必要がある。
- JAK 阻害作用を有する類薬でも認められている事象ではあるものの、臨床試験において基準値上限の 10 倍を超える CPK 値上昇が認められた患者もいることから、横紋筋融解症及びミオパチーの発現状況については、製造販売後の調査等において更に検討する必要がある。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 91 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 92 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 91 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少 ・重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む） ・帯状疱疹 ・消化管穿孔 ・間質性肺炎 ・B型肝炎ウイルスの再活性化 ・肝機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・悪性腫瘍 ・心血管系事象 ・横紋筋融解症、ミオパチー 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 92 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（全例調査） ・製造販売後データベース調査〔重篤な感染症〕 ・製造販売後データベース調査〔悪性腫瘍〕 ・製造販売後臨床試験^{a)} 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療関係者向け資料の作成及び配布 ・患者向け資料の作成及び配布 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供

a) 本剤の承認取得後に、継続投与試験（CL-RAJ2 試験）を製造販売後臨床試験に切り替えて実施。

申請者は、以下のとおり説明した。

表 93 のとおり、本剤が投与された症例のデータが一定数（目標例数 3,000 例）集積されるまでの間は、投与症例全例を対象に、観察期間を最長 3 年とする特定使用成績調査を実施し、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について確認する。また、悪性腫瘍及び死亡に至った事象は、本剤の投与継続の有無に関わらず本剤投与開始 3 年後まで追跡調査を行い、長期投与時の安全性等について更に検討する。また、医療情報データベースを用いて、本剤投与時の悪性腫瘍及び重篤な感染症の発現リスクについて比較検討する。

表 93 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下での本剤の安全性及び有効性について確認する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	既存治療で効果不十分な RA 患者
観察期間	最長 3 年間
予定症例数	3,000 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、帯状疱疹、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、消化管穿孔、間質性肺炎、B型肝炎ウイルスの再活性化、肝機能障害、悪性腫瘍、心血管系事象、横紋筋融解症及びミオパチー ・患者背景（体重、年齢、重症度、罹病期間、既往歴・合併症等） ・本剤の投与状況 ・RA に対する前治療歴 ・併用薬剤、併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性評価

機構は、これらの対応を了承し、悪性腫瘍、重篤な感染症の最新の発現状況、その他の安全性情報等について、情報提供資料、申請者のホームページ等を活用して逐次、公表すること等により、医療関係者及び患者に対して適切かつ迅速に情報提供がなされる必要があると考える。なお、医療情報データベ

ースを用いた調査による情報収集の手法等の詳細については引き続き検討し、適切な計画に基づいて当該調査を実施する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

[用法・用量]

通常、成人にはペフィシチニブとして ~~400 mg~~～150 mg を1日1回食後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100 mg を1日1回投与できる ~~4回50 mg~~ まで減量できる。

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	american college of rheumatology	米国リウマチ学会
ACR _{xx} %改善率 xx : 20、50、70	american college of rheumatology 20, 50, 70 responder index	米国リウマチ学会の20%、50%、70%改善基準を達成した被験者の割合
A/G比	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までのAUC
AUC _{last}	AUC up to the last time point with a measurable concentration after dosing	投与開始時から最終定量可能時間までのAUC
AUC _t	AUC up to the final sampling time	投与開始時から最終サンプリング時点までのAUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	twice daily	1日2回
cDMARDs	conventional disease modifying anti-rheumatic drugs	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CL _{tot}	Total body clearance	全身クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C反応性タンパク
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
GM-CSF	granulocyte macrophage colony -stimulating factor	顆粒球・マクロファージ刺激因子
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ETN	etanercept	エタネルセプト
EULAR	european league against rheumatism	欧州リウマチ学会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白質
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IFN	interferon	インターフェロン
IL	interleukin	インターロイキン
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JCR	Japan college of rheumatology	日本リウマチ学会
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白質
LEP	linear Extrapolation	直線外挿による欠損値の補完法
LIF	leukemia inhibitory factor	白血病抑制因子
LOCF	last observation carried forward	最終観測値による欠測値の補完

略語	英語	日本語
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
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
NCI-CTCAE	national cancer institute common terminology criteria for adverse event	米国国立癌研究所の有害事象共通用語基準
NK 細胞	natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NMSC	nonmelanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NMT	N-methyltransferase	N-メチル転移酵素
NNMT	nicotinamide N-methyltransferase	ニコチンアミド N-メチル転移酵素
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OAT	organic anion transporter	有機アニオン輸送体
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオン輸送体
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
P-gp	p-glycoprotein	P 糖タンパク
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	once daily	1 日 1 回
SEER	surveillance epidemiology and end result	-
SIR	standardized incidence rate	標準比罹患比
SMQ	standard MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
SULT	sulfotransferase	硫酸転移酵素
TYK2	tyrosine kinase 2	チロシンキナーゼ 2
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RH	relative humidity	相対湿度
RTRT	real time release testing	リアルタイムリリース試験
t_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
V_{ss}	steady-state distribution volume	定常状態における分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution during the terminal phase	終末相から求めた見かけの分布容積
アダリムマブ	Adalimumab (genetical recombination)	アダリムマブ (遺伝子組換え)
アバタセプト	Abatacept (genetical recombination)	アバタセプト (遺伝子組換え)
トファシチニブ	tofacitinib citrate	トファシチニブクエン酸塩
セルトリズマブ ペゴル	certolizumab pegol (genetical recombination)	セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え)
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
効能・効果		効能又は効果
日局	—	日本薬局方
本剤	—	スマイラフ錠 50 mg、同錠 100 mg
本薬	peficitinib hydrobromide	ペフィシチニブ臭化水素酸塩
用法・用量		用法及び用量