目次

2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 ペフィシチニブの薬理学的分類 7
2.5.1.2 関節リウマチの臨床的・病態生理学的側面 7
2.5.1.3 製品開発の科学的背景 9
2.5.1.3.1 現行の治療法とその問題点 9
2.5.1.3.2 ペフィシチニブの臨床的意義 10
2.5.1.4 臨床開発計画 11
2.5.1.4.1 臨床開発計画の概要 11
2.5.1.4.2 臨床データパッケージ 11
2.5.1.5 臨床開発の経緯 17
2.5.1.5.1 国内における臨床開発の経緯 17
2.5.1.5.2 海外における臨床開発の経緯 19
2.5.1.5.3 規制当局によるガイダンスや助言 20
2.5.1.6 今回申請する適応症と用法 22
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 23
2.5.2.1 製剤開発過程の概観 23
2.5.2.2 生物学的同等性 23
2.5.2.3 食事の影響 24
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 25
2.5.3.1 用量比例性 25
2.5.3.2 反復投与後の薬物動態 25
2.5.3.3 吸収 25
2.5.3.4 分布 25
2.5.3.5 代謝 26
2.5.3.6 排泄 26
2.5.3.7 民族間差 26
2.5.3.8 加齢の影響 27
2.5.3.9 性差 27

2.5.3.10　腎機能の影響 28
2.5.3.11　肝機能の影響 28
2.5.3.12　併用他剤から影響を受ける可能性 29
2.5.3.13　併用他剤へ影響を与える可能性 30
2.5.3.14　薬力学評価（QT 間隔への影響） 31
2.5.4　有効性の概括評価 32
2.5.4.1　臨床的有効性を評価した試験の概要 32
2.5.4.2　試験対象集団 33
2.5.4.3　有効性の結果 35
2.5.4.3.1　主要評価項目での有効性の結果 35
2.5.4.3.2　副次評価項目での有効性の結果 36
2.5.4.4　ペフィシチニブとトファシチニブ，バリシチニブ，生物学的製剤との有効性の比較 37
2.5.4.5　部分集団での結果の比較 38
2.5.4.6　用法・用量の設定 40
2.5.4.7　効果の持続・耐薬性 41
2.5.4.8　有効性の結論 41
2.5.5　安全性の概括評価 43
2.5.5.1　安全性評価計画の概略 43
2.5.5.2　全般的な曝露状況 44
2.5.5.3　人口統計学的特性及びその他の特性 45
2.5.5.4　有害事象 45
2.5.5.4.1　比較的よくみられる有害事象 46
2.5.5.4.2　死亡 46
2.5.5.4.3　その他の重篤な有害事象 47
2.5.5.4.4　その他の重要な有害事象 47
2.5.5.4.5　注目すべき有害事象 48
2.5.5.5　臨床検査値 56
2.5.5.6　その他の安全性 56
2.5.5.7　安全性に影響する因子 57
2.5.5.7.1　内因性要因 57

2.5.5.7.2 外因性要因 57
2.5.5.7.3 非臨床毒性試験の結果から懸念される安全性 57
2.5.5.8 製造販売後のデータ 57
2.5.5.9 安全性の結論 58
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 61
2.5.6.1 治療の背景 61
2.5.6.1.1 疾患又は症状 61
2.5.6.1.2 現行の治療 61
2.5.6.2 ベネフィット 62
2.5.6.3 リスク 64
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 69
2.5.6.5 補遺 71
2.5.7 参考文献 72

表

表 2.5-1 ACR の 1987 年分類基準 8
表 2.5-2 ACR／EULAR の 2010 年 RA 分類基準 9
表 2.5-3 臨床データパッケージ 12
表 2.5-4 臨床的有効性及び安全性を評価した臨床試験一覧 16
表 2.5-5 臨床的有効性を評価した臨床試験の主な有効性評価項目 17
表 2.5-6 日本人，アジア人，あるいは非アジア人健康成人に本剤 1 日 1 回反復投与時の血漿中ペフィシチニブの薬物動態パラメータ 27
表 2.5-7 腎機能正常者又は腎機能障害患者に本剤投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較 28
表 2.5-8 肝機能正常者又は肝機能障害患者に本剤投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較 29
表 2.5-9 併用薬が本剤投与時のペフィシチニブ薬物動態に及ぼす影響 29
表 2.5-10 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響 30
表 2.5-11 臨床的安全性の評価に用いた併合データセット 44

図

図 2.5-1 後期第 2 相試験［CL-RAJ1］と国内単剤投与試験におけるプラセボ群との 12 週時の ACR20%改善率の差のフォレストプロット 38

図 2.5-2　第 3 相試験［CL-RAJ4］と国内 MTX 併用試験又は国際共同試験の日本人部分集団におけるプラセボ群との 12 週時の ACR20%改善率の差のフォレストプロット.....38

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
ACR	米国リウマチ学会
ACR20%	米国リウマチ学会の 20%改善基準
ACR50%	米国リウマチ学会の 50%改善基準
ACR70%	米国リウマチ学会の 70%改善基準
ADL	日常生活
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	濃度－時間曲線下面積
AUC_{24h}	時間 0 から投与後 24 時間までの AUC
AUC_{inf}	時間 0 から無限時間まで外挿した AUC
AUC_{inf}/Dose	投与量で標準化した AUC_{inf}
AUC_{last}	時間 0 から濃度定量可能最終時点までの AUC
AUC_{t}	時間 0 から最終サンプリング時点までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein
BMI	体格指数
CCP	シトルリン化ペプチド
CI	信頼区間
CL/F	経口クリアランス
C_{max}	最高濃度
C_{max}/Dose	投与量で標準化した C_{max}
CRP	C 反応性蛋白
CYP	チトクロム P450
DAS28-CRP	28 可動関節数及び CRP に基づく疾患活動性スコア
DAS28-ESR	28 可動関節数及び ESR に基づく疾患活動性スコア
DDI	薬物相互作用
ddQTcF	各測定時点における QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差
DMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬
eGFR	推定糸球体濾過量
ESR	赤血球沈降速度
EULAR	欧州リウマチ学会
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
GMR	幾何平均比
HAQ-DI	健康評価質問票を用いた機能障害指数
HDL	高比重リポタンパク
IFN	インターフェロン
IL	インターロイキン
JAK	ヤヌスキナーゼ
LDL	低比重リポタンパク
LEP	直線外挿による欠測値の補完法
LOCF	最終観測値による欠測値の補完法
M1	ペフィシチニブ代謝物：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，AS2645866，H1，R11
M2	ペフィシチニブ代謝物：アダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体，AS2628528，H2，R13

略語及び用語	定義
M4	ペフィシチニブ代謝物：ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化体，AS2604202，H4，R6
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MCP	中手指節間関節
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MTP	中足指節関節
mTSS	修正トータルシャープスコア
MTX	メトトレキサート
NCI-CTCAE	米国国立癌研究所の有害事象共通用語基準
NMSC	非黒色腫皮膚癌
NNMT	ニコチンアミド *N*-メチル転移酵素
NSAIDs	非ステロイド性抗炎症薬
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
PBPK	生理学的薬物速度論
PDAS	薬力学解析対象集団
P-gp	P-glycoprotein
PIP	近位指節間関節
POC	Proof of Concept
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団
PPS-ACR	第 3 相試験［CL-RAJ4］で ACR を評価する PPS
PPS-mTSS	第 3 相試験［CL-RAJ4］で mTSS を評価する PPS
QOL	生活の質
QTcB	Bazett 法の補正式を用いて算出した QT 間隔
QTcF	Fridericia 法の補正式を用いて算出した QT 間隔
RA	関節リウマチ
rBA	相対バイオアベイラビリティ
SAF	安全性解析対象集団
SDAI	簡易疾患活動性指標
SF-36v2®	医学的転帰検査－36 項目の簡略型健康状態調査
SIR	標準化罹患比
STAT	シグナル伝達兼転写活性化因子
SULT	硫酸転移酵素
t_{max}	最高濃度到達時間
TNF	腫瘍壊死因子
TQT	Thorough QT/QTc
TYK	チロシンキナーゼ
UC	潰瘍性大腸炎
ULN	基準値上限
VAS	ビジュアルアナログスケール
WPAI-RA	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票－関節リウマチ

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　ペフィシチニブの薬理学的分類

ペフィシチニブはアステラス製薬株式会社が創製したヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤であり，JAK1，JAK2，JAK3 及びチロシンキナーゼ（TYK）2 のいずれの JAK ファミリーにも阻害活性を有する。

2.5.1.2　関節リウマチの臨床的・病態生理学的側面

関節リウマチ（RA）は，関節滑膜の破壊を特徴とする慢性，全身性の炎症性自己免疫疾患であり，不可逆的な骨破壊を引き起こし，疼痛のみならず，機能障害により日常生活（ADL）の障害，そして生活の質（QOL）の低下をもたらす［中島, 2009; O’Dell, 2004］。したがって RA 治療の目標は，関節損傷の防止又は制御，機能喪失の予防，疼痛軽減による疾患進行の阻止と寛解（RA 症状や兆候が消失した状態）の達成であり，それにより患者の QOL を改善することにある。

日本における RA の有病率は約 0.3%～0.5%と推定されており，女性は男性の約 5 倍と多く，40～60 歳台が好発年齢である［三浦, 2012］。また，RA の発症のピークは 40～50 歳の働き盛りの女性であり，身体的な障害に加えて家族を含めての精神的，社会的問題，併せて国家の経済的損失も大きな問題となっている［厚生労働省研究班, 2004］。

RA の診断については, 一般的に米国リウマチ学会（ACR）及び ACR／欧州リウマチ学会（EULAR）による分類基準が用いられており［Aletaha et al, 2010; Arnett et al, 1988］，ペフィシチニブの臨床試験においても当該分類基準で RA と診断された患者を対象とした。当該分類基準を表 2.5-1 及び表 2.5-2 に示した。

表 2.5-1 ACR の 1987 年分類基準

基準項目	定義
① 朝のこわばり	少なくとも 1 時間以上持続すること。
② 3 領域以上の関節炎	同一時期に医師によって確認される 3 領域以上の軟部組織の腫脹又は関節液貯留（骨増殖のみでは不可）。両側の近位指節間関節（PIP），中手指節間関節（MCP），手，肘，膝，足，中足指節関節（MTP）の計 14 関節領域とする。
③ 手の関節炎	手，PIP，MCP の少なくとも 1 カ所の腫脹。
④ 対称性関節炎	PIP，MCP，MTP に関しては完全に対称でなくてもよい。
⑤ 皮下結節	医師によって確認される骨突出部，伸展側表面，関節近傍の皮下結節。
⑥ リウマチ因子	健康成人対象で 5%以下の陽性率を示す方法であればどの方法でもよい。
⑦ X 線上の変化	手首～両手の正面撮影で，骨びらん又は関節近傍の骨萎縮（脱灰）像，変形性関節症の変化は除外される。

上記の 7 項目中 4 項目を満足するものを RA と診断する。なお項目の①～④は 6 週間以上存在しなければならない。

表 2.5-2 ACR／EULAR の 2010 年 RA 分類基準

罹患関節数 a)	
大関節 b)　1 カ所	0
大関節 b)　2～10 カ所	1
小関節 c)　1～3 カ所	2
小関節 c)　4～10 カ所	3
11 カ所以上（1 カ所以上の小関節）	5
血清学的検査	
リウマチ因子（-）かつ抗シトルリン化ペプチド抗体（抗 CCP 抗体）(-)	0
いずれかが低値陽性	2
いずれかが高値陽性 （高値：基準値上限の 3 倍を超える）	3
急性期反応物質	
C 反応性蛋白（CRP）正常かつ赤血球沈降速度（ESR）正常	0
CRP，ESR のいずれかが異常	1
症状の持続	
6 週未満	0
6 週以上	1

a)：遠位指節間関節，第一指手根中手関節，第一趾 MTP 関節は対象外
b)：大関節：肩，肘，股，膝，足関節
c)：小関節：PIP，MCP 関節，第 2～5 MTP 関節，第一指指節間関節，手関節

他の疾患では説明のできない 1 カ所以上の滑膜炎があり，4 項目からなるスコアリングシステムで 6 点以上となった場合に RA と診断する。

2.5.1.3　製品開発の科学的背景

2.5.1.3.1　現行の治療法とその問題点

RA の治療では，古くは非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）による疼痛コントロールと副腎皮質ステロイドによる炎症のコントロールを中心として，そこに疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）が組み合わされてきた。しかし，RA の骨びらんは，発症 6 カ月以内に出現することが多く，関節の破壊は最初の 1 年間の進行が最も顕著であることが明らかとなった。また，発症初期における従来の治療方法では，骨びらんへの作用が不十分であり，関節破壊を抑制することができないことも判明した［中島, 2009］。その後，メトトレキサート（MTX）の RA への適応及び生物学的製

剤の登場により，RA の治療は飛躍的に向上し，関節破壊の抑制効果も認められるようになった。治療目標は疼痛コントロールから臨床的寛解，構造的寛解，機能的寛解の導入・維持へと変化し，寛解が維持できた患者においては，治療薬の減量を考慮することが ACR，EULAR 及び日本リウマチ学会のいずれのガイドラインでも推奨されている［Smolen et al, 2017; Singh et al, 2016;日本リウマチ学会, 2014］。

国内の RA 治療においても，MTX の導入と週 16 mg の使用が認められ，RA 治療の第一選択薬として定着した。さらに腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤をはじめとした生物学的製剤の併用により，臨床的寛解・構造的寛解を治療目標とした Treat-to-Target が治療戦略として実践されるようになった。MTX の用量調整をはじめとし，使用される従来型の DMARD，生物学的製剤の種類や組み合わせ，用量や漸増方法に関しては，RA の重症度や予後予測因子，治療歴，併存疾患，併用薬剤及び治療目標などの患者の状況に基づき，医師と患者の協力により個々に決められている［日本リウマチ学会, 2014］。

しかし，これらの治療薬を組み合わせても，寛解を完全に達成できる患者は 20%～25%程度に過ぎず，全ての患者において病態をコントロールできている状況とは言い難い［Zampeli et al, 2015］。また，生物学的製剤は，投与経路が皮下注射あるいは静脈内注射で患者への侵襲があること，治療に最初は反応していた患者でも，治療期間中に抗薬物抗体の生成などにより効果が消失する患者が認められることから，生物学的製剤に劣らない有効性を持ち，経口投与可能な抗リウマチ薬の開発が行われており，その一つに JAK 阻害剤がある［Alzabin et al, 2012］。

JAK 阻害剤のトファシチニブは，MTX が十分に奏功しない，若しくは忍容性のない中等度及び重度の RA 患者の治療薬として 2012 年に FDA に承認され，日本においても，トファシチニブは既存治療で効果不十分な RA に対して 2013 年に製造販売承認を取得した。また，JAK 阻害剤として 2 剤目であるバリシチニブも日本において 2017 年に製造販売承認を取得した。2016 年, EULAR にて抗リウマチ薬による RA 治療推奨が改訂され，MTX が十分に奏功しないかつ予後不良因子がある場合，JAK 阻害剤は生物学的製剤とともに RA 治療の選択肢の一つとして推奨されている［Smolen et al, 2017］。しかし，数多くの生物学的製剤や JAK 阻害剤が承認されている状況にもかかわらず，未だ低疾患活動性や臨床的寛解を達成できない患者は数多く存在する。日本リウマチ学会のガイドラインによれば，高疾患活動性の患者においては，評価を頻回（1～3 カ月ごと）に行い，治療開始後 3 カ月以内に治療目標が達成できない場合は，治療を再考すべきとされている［日本リウマチ学会, 2014］。

以上のことから，既存薬が十分に奏功しないかつ予後不良因子がある RA 患者に対して，新たな治療選択肢の開発が期待されている。

2.5.1.3.2 ペフィシチニブの臨床的意義

JAK ファミリーは, 種々のサイトカイン受容体や成長因子受容体の細胞内領域に会合しており，サイトカインや成長因子のシグナル伝達において重要な役割を果たしている。JAK は，サイトカイン受容体にリガンドが結合することにより活性化し，サイトカイン受容体をリン酸化すること

によりシグナル伝達を開始する。このリン酸化により受容体にシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）に対応する結合部位が発生する。STAT は，JAK によりリン酸化されるとダイマーを形成し核内へ移行して DNA に結合し，遺伝子転写を制御する。シグナル伝達に介在する JAK は受容体によって異なっており，例えば，インターロイキン（IL）-2 受容体のシグナル伝達には JAK1 及び JAK3 が，また，エリスロポエチン受容体のシグナル伝達には JAK2 が介在する［Banerjee et al, 2017］。ペフィシチニブは，JAK ファミリーの各酵素，JAK1，JAK2，JAK3 及び TYK2 を阻害する JAK 阻害剤であり，IL-2 刺激による T 細胞の増殖やインターフェロン（IFN）-γ，TNF-α 等の RA の病因に関わる炎症性サイトカインの産生を抑制した。既承認の JAK 阻害剤であるトファシチニブは JAK1，JAK2 及び JAK3 を阻害し，TYK2 も弱く阻害する。一方同じく既承認の JAK 阻害剤であるバリシチニブは JAK1 及び JAK2 に高い選択性を有する JAK 阻害剤で，JAK3 や TYK2 に対する阻害作用は弱い［Fridman et al, 2010］。

JAK 阻害作用を有するペフィシチニブは，RA に関与する炎症性サイトカインのシグナル伝達経路を標的とし，RA 患者における有効性が期待できる。

2.5.1.4　臨床開発計画

2.5.1.4.1　臨床開発計画の概要

ペフィシチニブはアステラス製薬株式会社が創製した JAK 阻害剤であり，RA の開発においては国内及び海外でアステラス製薬株式会社が実施した。

国内においては，健康成人を対象とした単回・反復投与試験［CL-HV03］，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］を実施後，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］を実施した。なお，第 3 相試験［CL-RAJ3］には韓国及び台湾も参加し，国際共同試験として実施した。また，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］を完了した患者を対象として，継続投与試験［CL-RAJ2］を日本，韓国及び台湾で実施中である。

海外では，後期第 2 相試験実施中の 2012 年 10 月にヤンセン・バイオテック社とペフィシチニブの自己免疫性疾患を対象とした，日本を除く全世界での開発・商業化に関するライセンス契約を締結したが，2015 年 1 月に当該契約を終了した。当該契約終了を受け，日本，韓国及び台湾で RA に対するペフィシチニブの開発を実施中であり，[redacted]

2.5.1.4.2　臨床データパッケージ

承認申請にあたって予定している臨床データパッケージとして，表 2.5-3 に示した国内及び海外で実施された評価資料 21 試験及び参考資料 10 試験を利用する。さらに，主要な臨床データパッケージは，国内で実施した主として日本人健康成人を対象とした単回・反復投与試験［CL-HV03］の他，日本人 RA 患者に対し臨床推定用量を検討するために実施された後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，「臨床症状の改善」，「身体機能障害の改善」を確認するため，MTX を含む既存の DMARD 治療で効果不十分な RA 患者を対象に実施した第 3 相試験［CL-RAJ3］，「関節の構造的損傷の防止」の

適応症を取得するため，MTX による基礎療法を受けておりかつ効果不十分な RA 患者を対象に実施した第 3 相試験［CL-RAJ4］及び長期投与時の有効性及び安全性を確認する継続投与試験［CL-RAJ2］で構成される（継続投与試験［CL-RAJ2］のデータカットオフ : 2018 年 5 月 31 日）。

表 2.5-3　臨床データパッケージ

試験の種類	試験名（試験番号）	対象（実施地域）	目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	投与例数	資料種類
第 1 相試験	海外相対バイオアベイラビリティ（rBA）試験［CL-PK09］	健康成人（海外）	薬物動態 安全性	無作為化，非盲検, 3 期クロスオーバー	ペフィシチニブ後期第 2 相試験用製剤（30 mg 錠）5 錠を空腹時に経口投与 ペフィシチニブ[redacted]製剤（150 mg 錠）1 錠を空腹時及び食後に経口投与	単回投与	36	参考資料
第 1 相試験	海外 rBA 試験［CL-PK18］	健康成人（海外）	薬物動態 安全性	無作為化，非盲検, 3 期クロスオーバー	3 種類のペフィシチニブ後期第 2 相試験用製剤（5，10 及び 30 mg 錠）を空腹時に経口投与	単回投与	30	評価資料
第 1 相試験	海外 rBA 試験［CL-PK19］	健康成人（海外）	薬物動態 安全性	無作為化，非盲検, 3 期クロスオーバー	ペフィシチニブ前期第 2 相試験用製剤（25 mg 錠）6 錠を食後に経口投与 ペフィシチニブ後期第 2 相試験用製剤（30 mg 錠）5 錠を空腹時及び食後に経口投与	単回投与	24	評価資料
第 1 相試験	海外 rBA 試験［ARA1001］	健康成人（海外）	薬物動態 安全性	無作為化，非盲検, 2 期クロスオーバー	ペフィシチニブ後期第 2 相試験用製剤（30 mg 錠）5 錠及びペフィシチニブ[redacted]製剤（150 mg 錠）1 錠を食後に経口投与	単回投与	20	参考資料
第 1 相試験	食事の影響試験［CL-PK12］	健康成人（日本）	薬物動態 安全性	無作為化，非盲検, 2 期クロスオーバー	ペフィシチニブ[redacted]製剤（150 mg 錠）1 錠を空腹時及び食後に経口投与	単回投与	18	評価資料
第 1 相試験	生物学的同等性試験［CL-PK27］	健康成人（日本）	薬物動態 安全性	無作為化，非盲検, 2 期クロスオーバー	ペフィシチニブ第 3 相試験用製剤（150 mg 錠）1 錠及びペフィシチニブ[redacted]製剤（150 mg 錠）1 錠を空腹時に経口投与	単回投与	40	評価資料
第 1 相試験	海外単回投与試験［CL-HV01］	健康成人（海外）	安全性 薬物動態 薬力学	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増	健康成人男性にペフィシチニブ 3，10，30，60，120，200，300 mg 又はプラセボを空腹時に経口投与。さらに，120 mg 投与例では，1 週間以上のウォッシュアウト後にペフィシチニブ 120 mg を食後に経口投与 健康成人女性に 30，200 mg 又はプラセボを空腹時に経口投与	単回投与	72	評価資料
第 1 相試験	海外反復投与試験［CL-HV02］	健康成人（海外）	安全性 薬物動態 薬力学	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増	健康成人男性にペフィシチニブ 30，100，200 mg 又はプラセボ（1 日 2 回）を食後に経口投与 健康成人女性にペフィシチニブ 100 mg 又はプラセボ（1 日 2 回）を食後に経口投与 なお，14 日間の投与期間のうち，1～13 日目は 1 日 2 回投与, 14 日目は朝のみ投与	14 日間	48	評価資料

試験の種類	試験名（試験番号）	対象（実施地域）	目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	投与例数	資料種類
第 1 相試験	単回・反復投与試験［CL-HV03］	健康成人（日本）	安全性 薬物動態 薬力学	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増	単回投与： 日本人及び白人男性にペフィシチニブ 20，60，200 mg 又はプラセボを空腹時に経口投与 反復投与： 日本人男性にペフィシチニブ 10，30，100 mg 又はプラセボを 1 日 2 回食後に経口投与 なお，7 日間の投与期間のうち，1～6 日目は 1 日 2 回投与，7 日目は朝のみ投与	単回投与，7 日間	単回投与：48 反復投与：24	評価資料
第 1 相試験	海外高用量単回投与試験［CL-HV07］	健康成人（海外）	安全性 薬物動態	無作為化，単盲検，プラセボ対照，用量漸増	ペフィシチニブ 150，450 mg 又はプラセボを食後に経口投与	単回投与	16	評価資料
第 1 相試験	海外マスバランス試験［CL-PK03］	健康成人（海外）	薬物動態 安全性	非盲検	[^{14}C]ペフィシチニブ液剤 100 mg/100 μCi を食後に経口投与	単回投与	6	評価資料
第 1 相試験	肝機能障害患者試験［CL-PK10］	肝機能障害患者（日本）	薬物動態 安全性	非盲検，並行群間	ペフィシチニブ 150 mg を空腹時に経口投与	単回投与	24	評価資料
第 1 相試験	腎機能障害患者試験［CL-PK11］	腎機能障害患者（日本）	薬物動態 安全性	非盲検，並行群間	ペフィシチニブ 150 mg を空腹時に経口投与	単回投与	31	評価資料
第 1 相試験	海外薬物相互作用（DDI）試験（ベラパミル）［CL-PK04］	健康成人（海外）	薬物動態 安全性	非盲検，単一順序	1 及び 12 日目にペフィシチニブ 150 mg を食後に単回経口投与 5～14 日目にベラパミル塩酸塩 80 mg を 1 日 3 回食後に経口投与	14 日間	24	評価資料
第 1 相試験	海外 DDI 試験（ミダゾラム）［CL-PK05］	健康成人（海外）	薬物動態 安全性	無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー	1，7 及び 26 日目にミダゾラム 3 mg を食後に単回経口投与 3～7 日目にペフィシチニブ 60 又は 100 mg を 1 日 2 回食後に経口投与 22～26 日目にペフィシチニブ 100 又は 60 mg を 1 日 2 回食後に経口投与	26 日間	30	評価資料
第 1 相試験	海外 DDI 試験（MTX）［CL-PK13］	RA 患者（海外）	薬物動態 安全性	非盲検，単一順序	1 及び 8 日目にメトトレキサート（MTX）15～25 mg を食後に単回経口投与 3～8 日目にペフィシチニブ 100 mg を 1 日 2 回食後に経口投与，9 日目は朝のみペフィシチニブ 100 mg を経口投与	9 日間	15	評価資料
第 1 相試験	DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］	健康成人（日本）	薬物動態 安全性	非盲検，単一順序	1 及び 10 日目にメトホルミン 750 mg を食後に単回経口投与 3 及び 5～11 日目にペフィシチニブ 150 mg を 1 日 1 回食後に経口投与	11 日間	24	評価資料
第 1 相試験	海外 DDI 試験（ロスバスタチン）［CL-PK26］	健康成人（海外）	薬物動態 安全性	非盲検，単一順序	1 及び 10 日目にロスバスタチン 10 mg を食後に単回経口投与 5～13 日目にペフィシチニブ 150 mg を 1 日 1 回食後に経口投与	13 日間	24	評価資料
第 1 相試験	海外 DDI 試験（ミコフェノール酸モフェチル）［CL-PK01］	健康成人（海外）	薬物動態 安全性	非盲検，単一順序	1 及び 10 日目にミコフェノール酸モフェチル 1000 mg を食後に単回経口投与 6～12 日目にペフィシチニブ 100 mg を 1 日 2 回食後に経口投与	12 日間	24	参考資料
第 1 相試験	海外 DDI 試験（タクロリムス）［CL-PK02］	健康成人（海外）	薬物動態 安全性	非盲検，単一順序	1 及び 10 日目にタクロリムス 5 mg を食後に単回経口投与 6～12 日目にペフィシチニブ 100 mg を 1 日 2 回食後に経口投与	12 日間	24	参考資料

試験の種類	試験名（試験番号）	対象（実施地域）	目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	投与例数	資料種類
第 1 相試験	海外 DDI 試験（タクロリムス）［CL-PK16］	健康成人（海外）	薬物動態 安全性	パート 1：無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー パート 2：非盲検，単一順序	パート 1： 1, 10 及び 30 日目にタクロリムス 5 mg を食後に単回経口投与 6～12 日目にペフィシチニブ 60 又は 100 mg を 1 日 2 回食後に経口投与 26～32 日目にペフィシチニブ 100 又は 60 mg を 1 日 2 回食後に経口投与 パート 2： 1 及び 10 日目にタクロリムス 1 mg を単回静脈内投与 6～12 日目にペフィシチニブ 100 mg を 1 日 2 回食後に経口投与	パート 1：32 日間 パート 2：12 日間	パート 1：28 パート 2：12	参考資料
第 1 相試験	海外 Thorough QT/QTc（TQT）試験［CL-QT01］	健康成人（海外）	薬力学 薬物動態 安全性	無作為化，二重盲検，プラセボ・実薬対照，4 期クロスオーバー	ペフィシチニブ 150，450 mg，プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を食後に経口投与	単回投与	56	評価資料
第 2 相試験	後期第 2 相試験［CL-RAJ1］	RA 患者（日本）	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	ペフィシチニブ 25，50，100，150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に経口投与	12 週間	281	評価資料
第 3 相試験	第 3 相試験［CL-RAJ3］	RA 患者（日本，アジア）	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，実薬参照，並行群間	ペフィシチニブ 100，150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に経口投与。プラセボ群では 12 週時にペフィシチニブ 100 又は 150 mg に切り替え 参照群ではエタネルセプト 50 mg を週 1 回皮下投与	52 週間	507	評価資料
第 3 相試験	第 3 相試験［CL-RAJ4］	RA 患者（日本）	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	MTX との併用下でペフィシチニブ 100，150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に経口投与。プラセボ群では 12 週時（効果不十分の場合）又は 28 週時にペフィシチニブ 100 又は 150 mg に切り替え	52 週間	519	評価資料
第 2 相試験	海外後期第 2 相試験［CL-RA21］	RA 患者（海外）	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	MTX との併用下でペフィシチニブ 25，50，100，150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回食後に経口投与	12 週間	378	参考資料
第 2 相試験	海外後期第 2 相試験［CL-RA22］	RA 患者（海外）	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	ペフィシチニブ 25，50，100，150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回食後に経口投与	12 週間	289	参考資料
長期継続投与試験	継続投与試験［CL-RAJ2］	RA 患者（日本，アジア）	有効性 安全性 薬力学	非盲検，継続投与	第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］からの移行者の場合，ペフィシチニブ 100 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与 後期第 2 相試験［CL-RAJ1］からの移行者の場合，ペフィシチニブ 50 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与 なお，全ての患者について，安全性に問題がなく，効果が不十分な場合はペフィシチニブ 100 又は 150 mg に増量可能とし，NCI-CTCAE グレード分類で Grade 2 以上の有害事象が発現した場合等に治験責任医師等の判断で 100 又は 150 mg から 50 mg に減量可能（再増量及び再減量も可能）	承認取得まで継続可能	843（データカットオフ時点）	評価資料

試験の種類	試験名（試験番号）	対象（実施地域）	目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	投与例数	資料種類
第 2 相試験	海外継続投与試験［CL-RA25］	RA 患者（海外）	有効性 安全性	非盲検，継続投与	ペフィシチニブ 100 mg を 1 日 1 回食後に経口投与 有害事象又は臨床検査値異常が認められた場合はペフィシチニブ 50 mg に減量可能とし，回復後は 100 mg へ増量可能	104 週間	611	参考資料
第 2 相試験	海外乾癬前期第 2 相試験［CL-PS01］	尋常性乾癬患者（海外）	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増	ペフィシチニブ 10，25，60，100 mg（1 日 2 回），50 mg（1 日 1 回）又はプラセボを食後に経口投与	6 週間	124	参考資料
第 2 相試験	海外潰瘍性大腸炎（UC）後期第 2 相試験［UCO2001］	UC 患者（海外）	有効性 安全性 薬物動態	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	ペフィシチニブ 25，75，150 mg（1 日 1 回），75 mg（1 日 2 回）又はプラセボを食後に経口投与 プラセボ群のうち 8 週時に臨床的改善が得られなかった患者ではペフィシチニブ 150 mg（1 日 1 回）に切り替え	32 週間	219	参考資料

ペフィシチニブの有効性及び安全性については，表 2.5-4 に記載した 4 試験で主に評価を行った（後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］）。また，臨床症状，関節破壊の進行抑制及び身体機能に関する有効性を評価した上記 4 試験の主な有効性評価項目を表 2.5-5 に示した。

表 2.5-4　臨床的有効性及び安全性を評価した臨床試験一覧

試験名 ［試験番号］	目的	デザイン	用法・用量	投与 期間	実施 地域	投与 例数
後期第 2 相試験 ［CL-RAJ1］	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	ペフィシチニブ 25，50，100，150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に経口投与	12 週間	日本	281
第 3 相試験 ［CL-RAJ3］	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，実薬参照，並行群間	ペフィシチニブ 100，150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に経口投与。プラセボ群では 12 週時にペフィシチニブ 100 又は 150 mg に切り替え 参照群ではエタネルセプト 50 mg を週 1 回皮下投与	52 週間	日本， アジア	507
第 3 相試験 ［CL-RAJ4］	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	MTX との併用下でペフィシチニブ 100，150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に経口投与。プラセボ群では 12 週時（効果不十分の場合）又は 28 週時にペフィシチニブ 100 又は 150 mg に切り替え	52 週間	日本	519
継続投与試験 ［CL-RAJ2］	有効性 安全性 薬力学	非盲検，継続投与	第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］からの移行者の場合，ペフィシチニブ 100 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与 後期第 2 相試験［CL-RAJ1］からの移行者の場合，ペフィシチニブ 50 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与 なお，全ての患者について，安全性に問題がなく，効果が不十分な場合はペフィシチニブ 100 又は 150 mg に増量可能とし，NCI-CTCAE グレード分類で Grade 2 以上の有害事象が発現した場合等に治験責任医師等の判断で 100 又は 150 mg から 50 mg に減量可能（再増量及び再減量も可能）	承認取得まで継続可能	日本， アジア	843 （データカットオフ時点）

表 2.5-5 臨床的有効性を評価した臨床試験の主な有効性評価項目

有効性評価項目	[CL-RAJ1]	[CL-RAJ3]	[CL-RAJ4]	[CL-RAJ2]
臨床症状				
12 週時における米国リウマチ学会の 20%改善基準（ACR20%）改善率	◎	◎	◎	
28 週時における修正トータルシャープスコア（mTSS）のベースラインからの変化量（関節破壊抑制効果）			◎	
ACR20%改善率	○	○	○	△
米国リウマチ学会の 50%改善基準（ACR50%）改善率	○	○	○	△
米国リウマチ学会の 70%改善基準（ACR70%）改善率	○	○	○	△
28 可動関節数及び CRP に基づく疾患活動性スコア（DAS28-CRP），28 可動関節数及び ESR に基づく疾患活動性スコア（DAS28-ESR）のベースラインからの変化量	○	○	○	△
関節破壊の進行抑制				
mTSS のベースラインからの変化量			○	
関節裂隙狭小化スコアの変化量			○	
びらんスコアの変化量			○	
関節破壊の進展がみられなかった（mTSS の変化量が 0.5 以下）被験者の割合			○	
身体機能				
健康評価質問票を用いた機能障害指数（HAQ-DI）のベースラインからの変化量	○	○	○	△

◎：主要評価項目，○：副次評価項目，△：［CL-RAJ2］では，主要評価項目，副次評価項目の設定はない

2.5.1.5 臨床開発の経緯

2.5.1.5.1 国内における臨床開発の経緯

国内における臨床試験は 2009 年第 1 相試験から開始されたが，日本以外のペフィシチニブの開発に関しては，ヤンセン・バイオテック社とライセンス契約を後期第 2 試験［CL-RAJ1］実施中の 2012 年に締結し，ヤンセン・バイオテック社が進めていくこととなった。したがって，アステラス製薬株式会社は，当初日本のみで RA における開発及び申請を予定していた。しかし，第 3 相試験開始後の 2015 年にヤンセン・バイオテック社とのライセンス契約が終了した。[redacted]日本で[redacted]年から[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]面談を実施した。面談の結果を踏まえ，日本だけでなく[redacted]においても[redacted]こととした。

2.5.1.5.1.1 第 1 相試験

日本人における臨床試験に関しては，健康成人（日本人及び白人）を対象として単回・反復投与試験［CL-HV03］を実施した。単回投与期では，日本人及び白人に 3 用量のペフィシチニブ（20，60 及び 200 mg）又はプラセボが投与された。単回投与は空腹時で行い，その後 72 時間の観察期間を置き，7 日目に試験終了後の検査を実施した。反復投与期では，日本人に 3 用量のペフィシ

チニブ（10，30 及び 100 mg）又はプラセボを 1 日 2 回，6 日間投与された。さらに 7 日目には食後単回投与され，その後 72 時間の観察期間を置き，13 日目に試験終了後の検査を実施した。

また，肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象にそれぞれ肝機能障害患者試験［CL-PK10］及び腎機能障害患者試験［CL-PK11］を国内で実施した。さらに，食事の影響試験［CL-PK12］，ペフィシチニブとメトホルミン併用投与による薬物相互作用の検討を目的とした DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］を実施した。生物学的同等性試験［CL-PK27］では，第 3 相試験で用いた錠剤と[redacted]した錠剤について生物学的に同等であるか検討した。

2.5.1.5.1.2　第 2 相試験

2010 年から Proof of concept（POC）試験として実施された海外乾癬前期第 2 相試験［CL-PS01］終了後，2012 年より中等度及び重度の RA 患者を対象とした後期第 2 相試験［CL-RAJ1］を国内で開始した。RA 患者は，ACR の 1987 年分類基準を用いて診断され，主要評価項目は ACR20%改善率とした。当該試験では，単回・反復投与試験［CL-HV03］の結果を踏まえ最高用量を 150 mg と設定し，4 用量のペフィシチニブ（25，50，100 及び 150 mg）又はプラセボを単剤で 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの有効性及び安全性の用量反応性を検討した。当該試験成績より，プラセボ群と比較してペフィシチニブ 50, 100 及び 150 mg で統計学的に有意な ACR20%改善率の改善が認められた。また各用量でのペフィシチニブの忍容性を確認した。ACR20%改善率の結果に加え，ACR50%及び ACR70%改善率の結果も考慮し，かつ忍容性にも問題がなかったことから，第 3 相試験ではペフィシチニブの用法・用量として 1 日 1 回 100 mg 及び 150 mg を選択し，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した[redacted]相談[redacted]を通じて決定した。

2.5.1.5.1.3　第 3 相試験

2014 年より中等度及び重度の RA 患者を対象とした第 3 相試験を開始した。RA 患者は，ACR の 1987 年分類基準及び ACR／EULAR の 2010 年 RA 分類基準を用いて診断された。第 3 相試験［CL-RAJ3］では MTX を含む既存の DMARD 治療で効果不十分な患者を対象に，2 用量のペフィシチニブ（100 及び 150 mg），プラセボ又は参照薬群としてエタネルセプトを DMARD と併用あるいは単剤で使用したときの有効性及び安全性を検討した。

また，第 3 相試験［CL-RAJ4］では，MTX による基礎療法を受けておりかつ効果不十分な患者を対象として，2 用量のペフィシチニブ（100 及び 150 mg）又はプラセボを投与し，12 週時の ACR20%改善率及び 28 週時の mTSS を用いた関節破壊抑制効果を主要評価項目として試験を実施した。

2.5.1.5.1.4　長期継続投与試験

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］を完了した RA 患者を対象にペフィシチニブを長期投与したときの安全性及び有効性について検討することを目的に 2012 年から継続投与試験［CL-RAJ2］を開始

し，その後，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］を完了した RA 患者も対象とし，申請時点でも継続中である。なお，当該治験は，「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 18 年 2 月 17 日薬食審査発第 0217001 号）に基づき，実薬提供の救済措置を講じることも目的とした試験である。用法・用量に関しては，継続投与試験［CL-RAJ2］開始当初は被験者への安全性を考慮して，開始用量を 1 日 1 回 50 mg とし，効果が不十分の際は 100 mg まで増量できることとした。その後，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］の結果を踏まえ，2014 年から開始用量を 1 日 1 回 100 mg に変更し，被験者の疾患活動性及び有害事象の発現状況から，150 mg への増量及び 50 mg への減量を可能とした。今回の申請では，2017 年 6 月 30 日までのカットオフデータで申請し，その後継続投与試験［CL-RAJ2］の進行に伴い，2018 年 5 月 31 日までのカットオフデータで再評価を行った。

2.5.1.5.2 海外における臨床開発の経緯

2.5.1.5.2.1 第 1 相試験

海外における臨床試験は，2008 年から健康成人被験者を対象に第 1 相試験を開始し，2017 年までに全ての第 1 相試験を完了した。ペフィシチニブの安全性，忍容性及び薬物動態を確認し，薬物動態に関する内因性要因の影響を検討した。併せて，ペフィシチニブの薬物動態に対する外的要因の影響を検討するために，併用薬との DDI 試験を実施した。また，放射性標識されたペフィシチニブを用いたマスバランス試験及び rBA を検討する試験を実施した。その他，ペフィシチニブ投与による QT 延長作用の有無を検討する海外 TQT 試験を実施した。

2.5.1.5.2.2 第 2 相試験

2010 年から POC 試験として，海外乾癬前期第 2 相試験［CL-PS01］が実施された。中等度及び重度の尋常性乾癬患者を対象として 5 用量のペフィシチニブ（10，25，60 及び 100 mg 1 日 2 回，50 mg 1 日 1 回）又はプラセボを 6 週間投与し，有効性及び安全性を評価した。海外乾癬前期第 2 相試験［CL-PS01］では，主要評価項目である Psoriasis area and severity index スコアのベースラインからの変化量に基づく改善度が，プラセボ群より各ペフィシチニブ群で改善し，全般的な治療効果に統計学的な有意差が認められた。

POC 試験の結果を踏まえ，中等度及び重度の RA 患者を対象とした，MTX 併用後期第 2 相試験［015K-CL-RA21］及び MTX 非併用後期第 2 相試験［015K-CL-RA22 試験］を実施した。それぞれの試験で，4 用量のペフィシチニブ（25，50，100 及び 150 mg 1 日 1 回）又はプラセボを 12 週間投与し有効性及び安全性の評価並びに用量設定を行った。

後期第 2 相試験の実施中である 2012 年 10 月にはヤンセン・バイオテック社とペフィシチニブの自己免疫性疾患を対象とした，日本を除く全世界での開発・商業化に関するライセンス契約を締結し，海外 UC 後期第 2 相試験［UCO2001］が実施された。その後，2015 年 1 月に当該契約を終了した。

2.5.1.5.2.3　長期継続投与試験

中等度及び重度の RA 患者を対象とした, MTX 併用後期第 2 相試験［015K-CL-RA21］及び MTX 非併用後期第 2 相試験［015K-CL-RA22］を完了した RA 患者を対象に継続投与試験［015K-CL-RA25］を実施し，長期投与時の安全性及び有効性を検討した。当該試験では，ペフィシチニブ 100 mg 1 日 1 回を非盲検下で 104 週間投与後，30 日間の後観察期間を設けた。有害事象又は臨床検査の異常が認められた場合は，投与量を 50 mg 1 日 1 回に減量することを可能とした。

2.5.1.5.3　規制当局によるガイダンスや助言

日本の開発計画に関する，各治験相談の主な相談結果について以下に記載する。

2.5.1.5.3.1　[redacted]面談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA との[redacted]面談を実施し，[redacted]日本人を対象とした[redacted]について相談した。相談の結果，[redacted]日本人を対象とした[redacted]を実施する方針とした。

2.5.1.5.3.2　[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA との[redacted]相談を実施し，[redacted]について相談した。相談の結果，主に以下の助言を受けた。

- RA の承認申請のために[redacted]は受け入れ可能と考えるが以下の情報が含まれるように考慮する必要がある。
  - ► [redacted]の安全性リスクについて，可能な限り多くの情報に基づき慎重に検討すべきと考えることから，[redacted]ことが適切であると考える。
  - ► [redacted]を踏まえて，[redacted]を可能な限り明確にできるように考慮するべきと考える。
  - ► [redacted]日本人において[redacted]承認申請時には[redacted]

の安全性及び有効性に及ぼす影響について詳細に説明するとともに，
の安全性について十分な検討が可能となるように考慮すべきと考える。

- は受け入れ可能と考える。
- における安全性情報を踏まえると，ことが適切であると考えられる。
- については，特段の問題はないと考える。
- について受け入れ可能と考える。

以上より，ことした。

2.5.1.5.3.3 面談（ 年 月 日）

年 月 日に PMDA との面談を実施し，について相談した。相談の結果，に変更した。

2.5.1.5.3.4 面談（ 年 月 日）

年 月 日に PMDA との面談にて，を相談し，年 月 日に架電にて PMDA の見解を入手した。先天性 QT 短縮症候群では QT が 300 msec を下回った場合，心室細動等の重大な心イベントのリスクが上昇するという報告がある［Shah, 2010］ため，

[redacted]こととした。

2.5.1.6　今回申請する適応症と用法

以上の日本人及び外国人を対象として実施された臨床試験結果から，ペフィシチニブの RA 治療に関する臨床的意義が示されたと判断し，以下の内容で医薬品製造販売承認申請することとした。

- 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 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。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発過程の概観

ペフィシチニブ臭化水素酸塩の製剤（以下，本剤）として，経口投与剤形である錠剤を開発した。本剤は，最終的にD-マンニトール，結晶セルロース等を含有するフィルムコーティング錠とした。

開発初期は[redacted]を使用した。次いで，[redacted]，[redacted]等を含有する[redacted]を使用した。第3相試験［CL-RAJ3及びCL-RAJ4］等においては，[redacted]で用いた[redacted] mg[redacted]と[redacted]の[redacted]が[redacted]となる[redacted] mg[redacted]，[redacted] mg[redacted]及び150 mg錠製剤を用いた（以下，第3相試験用製剤）。その後，[redacted]の[redacted]を目指し[redacted]製剤の開発を行った。[redacted]，[redacted]等を含有する[redacted]を開発し（以下，[redacted]製剤），生物学的同等性試験［CL-PK27］において，第3相試験用製剤150 mg錠と[redacted]製剤150 mg錠間の生物学的同等性を確認した。また，[redacted]製剤を用い，食事の影響試験［CL-PK12］を実施した。

申請製剤50 mg錠及び100 mg錠は，生物学的同等性試験［CL-PK27］で第3相試験用製剤150 mg錠との生物学的同等性が確認された[redacted]製剤150 mg錠と，その[redacted]の[redacted]が[redacted]となる処方である。[redacted]の[redacted]を考慮し，申請製剤50 mg錠は黄色の，申請製剤100 mg錠は淡赤色のフィルムコーティング錠とした（2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観）。

2.5.2.2　生物学的同等性

第3相試験用製剤150 mg錠と，申請製剤50 mg錠及び100 mg錠と[redacted]の[redacted]が[redacted]である[redacted]製剤150 mg錠の生物学的同等性を検証した。第3相試験用製剤投与時に対する[redacted]製剤投与時のペフィシチニブの最高濃度（C_{max}）及び時間0から最終サンプリング時点までの濃度－時間曲線下面積（AUC_t）の幾何平均比（GMR）とその90%信頼区間（CI）は，それぞれ1.109（0.991～1.241）及び1.046（0.946～1.156）であり，生物学的同等性の判断基準を満たした。その結果，第3相試験用製剤150 mg錠と[redacted]製剤150 mg錠は生物学的に同等であることが示された。

In vitro溶出試験の結果より，申請製剤50 mg錠及び100 mg錠と生物学的同等性試験［CL-PK27］で用いた[redacted]製剤150 mg錠は，生物学的に同等であると考えられた。同様に，in vitro溶出試験の結果より，申請製剤50 mg錠及び申請製剤100 mg錠は生物学的に同等であると考えられた。

以上のことから，2規格の申請製剤（50 mg錠と100 mg錠）は互いに生物学的に同等であり，かつ第3相試験用製剤とも生物学的に同等であると考えられた（2.7.1.3.1 生物学的同等性）。

2.5.2.3　食事の影響

申請製剤と生物学的に同等である[redacted]製剤 150 mg 錠を用いて，食事の影響を検討した。[redacted]製剤 150 mg 錠を食後に投与したとき，空腹投与時と比較して，血漿中ペフィシチニブの C_{max} が 56.4%，時間 0 から濃度定量可能最終時点までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）が 36.8%上昇することが確認された。また食後投与により血漿中ペフィシチニブの曝露量が増加する傾向は，食事の影響を検討した他の臨床生物薬剤学試験でも一貫して示されている。なお，本剤の主たる有効性・安全性を検討した試験は食後投与で実施されている（2.7.1.3.2 食事の影響）。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　用量比例性

国内健康成人に，本剤 20～200 mg を単回経口投与し，用量比例性を検討した。投与量及び投与量で標準化した C_{max}（C_{max}/Dose）又は時間 0 から無限時間まで外挿した濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}/Dose）を対数変換し，回帰直線の傾きを推定した。その結果，C_{max}/Dose 及び AUC_{inf}/Dose の投与量に対する回帰直線の傾きは，−0.058 及び−0.009 とほぼ 0 に近く，20～200 mg の範囲で C_{max} 及び AUC_{inf} は投与量にほぼ比例して増加すると考えられた。また，後期第 2 相試験において本剤 25，50，100 及び 150 mg を RA 患者に投与したときのペフィシチニブのトラフ濃度も，投与量の増加に伴って上昇した。

以上のことから，本剤を経口投与したときのペフィシチニブの曝露量は，本剤の臨床推奨用量を含む広い範囲で，投与量にほぼ比例して増加すると考えられた（2.7.2.3.1.1 用量比例性）。

2.5.3.2　反復投与後の薬物動態

国内健康成人に，本剤 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与時の薬物動態を評価した。ペフィシチニブのトラフ濃度は，反復投与開始 3 日目以降，おおむね一定となったことから，ペフィシチニブの薬物動態は反復投与 3 日目には定常状態に達していると考えられた。また，単回投与時に対する反復投与 5 日目のペフィシチニブの C_{max} 及び AUC の比は平均でそれぞれ 1.181, 1.218 であり，顕著な蓄積性は認められなかった。なお, 第 3 相試験において, RA 患者に本剤 100 mg 又は 150 mg を 1 日 1 回 52 週間反復投与したときの, ペフィシチニブのトラフ濃度に評価時期間で大きな変動は認められず，ペフィシチニブ曝露量は長期投与時にも，おおむね一定であると考えられた（2.7.2.3.1.2 反復投与後の薬物動態）。

2.5.3.3　吸収

海外健康成人に ^{14}C-ペフィシチニブ 100 mg を単回経口投与したとき，尿中放射能排泄率は投与量の 36.8%であった。また，投与量の 26.8%がペフィシチニブ代謝物として糞中に排泄されたと考えられる。吸収率を尿中に排泄された放射能と糞中へ排泄された代謝物由来の放射能の和として考えると，本剤経口投与時，投与量の 63.6%程度が吸収されると推定された（2.7.2.3.2 吸収）。

2.5.3.4　分布

ペフィシチニブのヒト血漿蛋白結合率は，in vitro での検討で 72.83%～75.20%であった。また，代表的な血漿蛋白成分を用いた in vitro での検討から，ペフィシチニブの主要結合蛋白はアルブミンであると考えられた（2.7.2.3.3 分布）。

2.5.3.5　代謝

ペフィシチニブの代謝物検索及び構造推定を実施した結果，本剤をヒトに投与後の血漿中には硫酸抱合及び*N*-メチル化体である 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），硫酸抱合体である M2（アダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体），及び*N*-メチル化体である M4（ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化）の計 3 種の代謝物の存在が確認された。また in vitro での検討から，ペフィシチニブの硫酸抱合体生成には硫酸転移酵素（SULT）2A1 が，*N*-メチル化体生成にはニコチンアミド *N*-メチル転移酵素（NNMT）が主として関与していると考えられた。

国内健康成人に本剤を 150 mg 1 日 1 回反復投与したときの，代謝物 M2 の血漿中ペフィシチニブ曝露量に対する比は 1.612 であった。一方, M1 及び M4 の比はそれぞれ 0.1120, 0.1635 であり，その血漿中存在量はペフィシチニブと比較して少なかった。なお, 細胞を用いた評価系において，代謝物 M1，M2 及び M4 の薬理作用は非常に弱く，本剤投与時の生体中での活性本体はペフィシチニブであると考えている（2.7.2.3.4 代謝）。

2.5.3.6　排泄

海外健康成人に ^{14}C-ペフィシチニブ 100 mg を単回経口投与したとき，投与した放射能の 36.8%が尿中に, 56.6%が糞中に排泄された。また, 国内健康成人における尿中ペフィシチニブ排泄率は，投与量の 12.5%～16.8%であった（2.7.2.3.5 排泄）。

2.5.3.7　民族間差

本剤の開発においては，単回・反復投与試験で国内健康成人における安全性を確認後，後期第 2 相試験で国内 RA 患者を対象に本剤の投与量と有効性・安全性の関連性を検討し，その結果に基づいて，主として国内 RA 患者を対象とした第 3 相試験において，本剤 52 週間投与での有効性・安全性を確認している。また，国内において，腎機能障害患者試験，肝機能障害患者試験，一部の DDI 試験，食事の影響試験及び生物学的同等性試験を実施している。したがって，本申請において本剤の日本人と欧米人の薬物動態を比較考察する意義は大きくはない。一方で，TQT 試験などの一部の臨床薬理試験は欧米で実施していることから，日本人と欧米人での本剤投与時のペフィシチニブ薬物動態の比較を以下に示す。また，第 3 相試験［CL-RAJ3］では全体の約 80%を国内 RA 患者が占めているが，韓国及び台湾の RA 患者も合計で全体の約 20%参加していることから，本剤投与時の日本人とアジア人のペフィシチニブ薬物動態の比較に関しても以下に示す。

国内で実施した単回・反復投与試験の単回投与パートで，日本人及び白人健康成人に本剤 20, 60，200 mg を単回投与し，ペフィシチニブの薬物動態を評価している。血漿中ペフィシチニブの白人に対する日本人の比は，C_{max} で 1.571～1.774，AUC_{inf} で 1.349～1.664 であり，本剤投与時のペフィシチニブの曝露量は白人より日本人の方が高い傾向が認められた。

本剤を 150 mg 1 日 1 回反復投与時のペフィシチニブの日本人，非アジア人，アジア人での薬物動態パラメータを表 2.5-6 に示す。日本人とアジア人はほぼ同程度の曝露量であったが，非アジア人と比較すると日本人及びアジア人のペフィシチニブ曝露量は高い傾向が認められた。

表 2.5-6　日本人，アジア人，あるいは非アジア人健康成人に本剤 1 日 1 回反復投与時の血漿中ペフィシチニブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	要約統計量	CL-PK20	CL-PK26	
		日本人	非アジア人	アジア人
C_{max}（ng/mL）	例数	24	18	5
	平均値（標準偏差）	613.2（167.9）	433.9（142.5）	726.3（139.7）
AUC_{24h}（ng·h/mL）	例数	24	18	5
	平均値（標準偏差）	2643（590.4）	1768（434.6）	2562（293.5）

Source: CL-PK20 CSR Table 12.4.3.3, CL-PK26 CSR Table 12.4.2.3

また，第 3 相試験［CL-RAJ3］において得られた血漿中ペフィシチニブ濃度に，実施地域（日本，韓国，台湾）間で顕著な差は認められなかった。

以上のことから，日本人とアジア人における本剤投与時のペフィシチニブの薬物動態に顕著な差はないと考えられた。一方で，日本人あるいはアジア人は非アジア人と比較して，本剤投与時のペフィシチニブの曝露量は多少高くなる傾向があると考えられたが，そのメカニズムは不明である（2.7.2.3.6.1 民族間差）。

2.5.3.8　加齢の影響

本剤の薬物動態に及ぼす加齢の影響の検討を目的とした臨床薬理試験は実施していない。一般に高齢者では腎機能が低下している場合が多いと考えられるが，腎機能障害患者試験［CL-PK11］の結果から，本剤投与時のペフィシチニブの曝露量は，腎機能の影響は受けにくいと考えている（2.5.3.10 腎機能の影響）。また，後期第 2 相試験及び第 3 相試験データを用いた RA 患者における本剤の薬物動態に影響を及ぼす要因の検討結果から，年齢はペフィシチニブの薬物動態モデルを記述する際の共変量因子として選択されなかった。

以上のことから，年齢はペフィシチニブの体内動態にほとんど影響を与えないと考えられた（2.7.2.3.6.2 加齢の影響）。

2.5.3.9　性差

本剤の薬物動態に及ぼす性差の影響の検討を目的とした臨床薬理試験は実施していないが，健康成人女性に本剤投与時のペフィシチニブの曝露量を，男性被験者群と比較した。男性群に対する女性群の C_{max} 及び AUC の比は 0.8～1.2 程度であり，本剤投与時のペフィシチニブの曝露量に顕著な男女間差はないと考えられた。

また，後期第 2 相試験及び第 3 相試験データを用いた RA 患者における本剤の薬物動態に影響を及ぼす要因の検討結果から，性はペフィシチニブの薬物動態モデルを記述する際の共変量因子として選択されなかった。

以上のことから，性はペフィシチニブの体内動態にほとんど影響を与えないと考えられた（2.7.2.3.6.3 性差）。

2.5.3.10 腎機能の影響

本剤の薬物動態に及ぼす腎機能の影響は，国内で実施した腎機能障害患者試験において検討した。軽度，中等度，あるいは重度腎機能障害患者に本剤を投与したときのペフィシチニブの曝露量は，腎機能正常者に本剤を投与したときと顕著な差は認められず，本剤投与時のペフィシチニブの曝露量は腎機能の影響を受けにくいと考えられた（表 2.5-7）。

表 2.5-7　　腎機能正常者又は腎機能障害患者に本剤投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限～上限）
C_{max}	軽度腎機能障害患者／腎機能正常者	0.896	0.595～1.349
AUC_{inf}		0.873	0.610～1.250
C_{max}	中等度腎機能障害患者／腎機能正常者	0.783	0.520～1.179
AUC_{inf}		0.831	0.581～1.190
C_{max}	重度腎機能障害患者／腎機能正常者	0.783	0.513～1.197
AUC_{inf}		1.087	0.738～1.602

Source: CL-PK11 CSR Table 12.4.3.1

一方，後期第 2 相試験及び第 3 相試験データを用いた RA 患者における本剤の薬物動態に影響を及ぼす要因の検討結果から，推定糸球体濾量（eGFR）はペフィシチニブの薬物動態モデルを記述する際の経口クリアランス（CL/F）に対する共変量として選択された。eGFR の CL/F への影響は，モデル構築に用いられたデータにおける共変量の分布範囲（36.4～188 mL/min/1.73 m^2）において，母集団平均値に対して−17.8%～16.7%の範囲であり，推定される CL/F の個体間変動%（25.7%）と同程度であった。

以上を総合して考えると，ペフィシチニブの体内動態に及ぼす腎機能の影響は顕著なものではないと考えられた（2.7.2.3.6.4 腎機能の影響）。

2.5.3.11 肝機能の影響

本剤の薬物動態に及ぼす肝機能の影響は，国内で実施した肝機能障害患者試験において検討した。軽度肝機能障害患者に本剤を投与したときのペフィシチニブの曝露量は，肝機能正常者に本剤を投与したときと顕著な差は認められなかった。一方，中等度肝機能障害患者に本剤を投与し

たとき，肝機能正常者に本剤を投与したときと比較して，C_{max} が 82.4%，AUC_{inf} が 92.3%上昇し，本剤投与時のペフィシチニブの曝露量は増加した（表 2.5-8）。

したがって，薬物動態の観点からは，軽度肝機能障害患者に本剤を投与する際に用量調節は必要ないと考えられるが，中等度肝機能障害患者では，本剤の投与量を 50 mg とする必要があると考えられる。なお，重度肝機能障害患者での検討は実施していない（2.7.2.3.6.5 肝機能の影響）。

表 2.5-8　　肝機能正常者又は肝機能障害患者に本剤投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限～上限）
C_{max}	軽度肝機能障害患者／肝機能正常者	1.039	0.705～1.531
AUC_{inf}		1.185	0.857～1.638
C_{max}	中等度肝機能障害患者／肝機能正常者	1.824	1.238～2.686
AUC_{inf}		1.923	1.391～2.658

Source: CL-PK10 CSR Table 12.4.3.1

2.5.3.12 併用他剤から影響を受ける可能性

併用他剤から本剤が影響を受ける可能性を検討した結果を示す（表 2.5-9）。

RA 治療の標準薬と考えられる MTX との臨床 DDI 試験結果から，MTX は本剤投与時のペフィシチニブ薬物動態に影響を与えないと考えられた。

ペフィシチニブは SULT2A1 により M2 に代謝され，NNMT により M4 に代謝されるが，これらの代謝酵素分子種を阻害する薬剤は知られていない。そのため，本剤とペフィシチニブの代謝を阻害する薬剤との DDI 試験は実施していない。

In vitro での検討から，ペフィシチニブは P-glycoprotein（P-gp）の基質であることが確認されている。そのため，P-gp 阻害剤として知られるベラパミルとの臨床 DDI 試験を実施した。その結果，ベラパミルの併用により本剤投与時のペフィシチニブの曝露量は C_{max} で 39.2%，AUC で 26.9%上昇することが確認された。以上のことから，P-gp 阻害薬を併用することにより本剤投与時のペフィシチニブの曝露量が多少増加すると考えられるものの，その程度は大きくなかった（2.7.2.3.7.1 併用他剤から影響を受ける可能性）。

表 2.5-9　　併用薬が本剤投与時のペフィシチニブ薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	GMR（90%CI）併用／単独	
			C_{max}	AUC
ベラパミル（P-gp 阻害）	80 mg 1 日 3 回	150 mg 単回	1.3919（1.2634～1.5334）	1.2685（1.2185～1.3206）
MTX（RA 治療薬）	15～25 mg 週 1 回	100 mg 1 日 2 回	0.9195（0.7821～1.0809）	0.9815（0.9104～1.0582）

Source：CL-PK04 CSR Table 12.4.3.1，CL-PK13 CSR Table 12.4.6.2

2.5.3.13 併用他剤へ影響を与える可能性

ペフィシチニブが併用他剤へ影響を与える可能性を検討した結果を示す（表 2.5-10）。

In vitro での検討から，ペフィシチニブは臨床で問題となるチトクロム P450（CYP）誘導作用はないと考えられた。さらに in vitro での検討から，CYP2C8 及び CYP3A 以外の CYP 分子種に対してペフィシチニブは阻害作用をほとんど示さないと考えられた。一方，本剤は CYP3A に対する弱い阻害薬であることが臨床 DDI 試験で確認された。また，生理学的薬物速度論（PBPK）モデル解析に基づく検討から，CYP2C8 の基質に対しても本剤は弱い阻害薬であると考えられた。さらに，RA 領域の標準薬である MTX の曝露量に影響を与えないことが臨床 DDI 試験で確認された。ペフィシチニブは in vitro での検討から Organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1，Breast cancer resistance protein（BCRP），Organic cation transporter （OCT）1 に対し阻害作用を有する可能性が考えられたが，それらの基質と考えられる薬剤との臨床 DDI 試験の結果から，臨床上問題となる薬物相互作用はないと考えられた。それ以外の in vitro で検討したトランスポーターに対して，ペフィシチニブは顕著な阻害作用を示さなかった（2.7.2.3.7.2 併用他剤へ影響を与える可能性）。

表 2.5-10　　本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	GMR（90%CI） 併用／単独	
			C_{max} or C_{max}/Dose	AUC or AUC/Dose
ミダゾラム （CYP3A 基質）	3 mg 単回	100 mg [a] 1 日 2 回	1.1332 （1.0595～1.2121）	1.3698 （1.2837～1.4616）
ロスバスタチン （OATP1B1 基質）	10 mg 単回	150 mg 1 日 1 回	1.1484 （1.00741～1.30922）	1.1826 （1.00386～1.39313）
メトホルミン （OCT1，MATE1 基質）	750 mg 単回	150 mg 1 日 1 回	0.830 （0.786～0.876）	0.826 （0.784～0.870）
MTX （RA 治療薬）	15～25 mg 週 1 回	100 mg 1 日 2 回	0.9226 （0.8301～1.0254）	1.0251 （0.9287～1.1315）
ミコフェノール酸モフェチル	1000 mg 単回	100 mg 1 日 2 回	0.9457 [b] （0.8003～1.1175）	1.0248 [b] （0.9619～1.0917）
タクロリムス （CYP3A 基質）	5 mg 単回	100 mg [a] 1 日 2 回	1.5654 （1.4038～1.7457）	1.6322 （1.5008～1.7751）
ロシグリタゾン （CYP2C8 基質）	4 mg 単回	150 mg 1 日 1 回	1.020 [c] （1.018～1.022）	1.220 [c] （1.206～1.234）
レパグリニド （CYP2C8 基質） [d]	0.25 mg 単回	150 mg 1 日 1 回	1.169 [c] （1.161～1.177）	1.374 [c] （1.356～1.393）

Source : CL-PK05 CSR Table 12.4.4.1.1，CL-PK26 CSR Table 12.4.4.1，CL-PK20 CSR Table 12.4.6，CL-PK13 CSR Table 12.4.6.1，CL-PK01 CSR Table 12.4.3.1.1，CL-PK02 CSR Table 12.4.3.1，PK-0001 Report Table 8

a：複数条件で検討しているが，もっとも影響が大きかった試験条件・結果を代表として記載

b：活性代謝物であるミコフェノール酸としての薬物動態を評価

c：PBPK 解析に基づくシミュレーション結果

d：CYP3A も一部関与

2.5.3.14 薬力学評価（QT 間隔への影響）

本剤の QT 間隔への影響は，海外 TQT 試験で検討した。陽性対照であるモキシフロキサシン投与時において，各測定時点における Fridericia 法の補正式を用いて算出した QT 間隔（QTcF）の，ベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差（ddQTcF）の点推定値（90%CI）が，モキシフロキサシンの最高濃度到達時間（t_{max}）付近である投与後 3 時間で 9.3（7.2～11.3） msec，投与後 4 時間で 8.6（6.5～10.7）msec と，いずれの時点でもその CI の下限が 5 msec を上回っており，本試験の QTcF 延長作用の検出力は十分であったと考えられた。また，本剤投与後のいずれの時点でも ddQTcF 点推定値の CI の上限は 10 msec を下回り，本剤に QTcF 延長作用はないと考えられた。

一方，本剤投与後の，ペフィシチニブの t_{max} 付近の複数時点で ddQTcF 点推定値が最大で 12.0～14.7 msec 短縮していた。QTcF 短縮作用の有無に関し判断基準は存在していないが，本剤には QTcF 短縮傾向があると考えられた。しかし in vitro での検討では，心筋の各種イオンチャンネルへのペフィシチニブ及び代謝物の作用は認められておらず，本剤が QTcF を短縮するメカニズムは不明である。

ddQTcF と血漿中ペフィシチニブ濃度の相関性を検討したところ，ペフィシチニブ濃度と ddQTcF の間に相関性が認められ，以下の ddQTcF 推定式が得られた。

ddQTcF（推定値，msec）= −0.0188 × 血漿中ペフィシチニブ濃度（ng/mL） −2.32

上記推定式に，日本人での本剤 150 mg 1 日 1 回反復投与時のペフィシチニブの C_{max}（613.2 ng/mL）を当てはめると ddQTcF は−13.85 msec と推定される。

以上から，本剤は QTcF 延長作用を示さないものの，QTcF 短縮傾向を示すことが明らかとなった。本剤投与時の QTcF 短縮作用はペフィシチニブの血漿中濃度と相関し，日本人では本剤 150 mg 投与時に t_{max} 近辺で平均 13.85 msec 短縮すると考えられた。しかし，ペフィシチニブ濃度の低下とともに QTcF 短縮作用も消失し，ペフィシチニブ濃度が低い時点では，短縮作用はほとんど認められないと考えられた。

なお，第 3 相試験［CL-RAJ3 及び CL-RAJ4］では，一部の被験者において，ベースライン時及び 4 週又は 8 週来院時に服薬前，服薬後の t_{max} 近辺（投与後 2 時間前後）での QTcF を評価している。その結果，本剤投与群において，服薬前と比較して服薬後では平均 QTcF の短縮傾向が認められており，健康成人での検討の結果と同様に RA 患者でも本剤投与による QTcF 短縮作用が確認されている。一方で，ベースライン時と 4 週又は 8 週来院時の服薬前の平均 QTcF に顕著な違いは認められなかった。したがって，RA 患者に 1 日 1 回本剤を反復投与しても，血漿中ペフィシチニブ濃度が低い時点では，本剤投与による QTcF 短縮はほとんど生じていないと考えられた（2.7.2.3.10 薬力学評価（QT 間隔への影響））。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　臨床的有効性を評価した試験の概要

ペフィシチニブの臨床的有効性は，3 つの無作為化プラセボ対照二重盲検群間比較試験（後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］）と，これら各試験からの継続投与試験［CL-RAJ2］の合計 4 試験で検討した。

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］は，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，群間比較試験であり，中等度及び重度の関節リウマチ患者を対象に，ペフィシチニブの有効性及び安全性について用量反応性を検討することを目的とした。本試験は未治療を含め関節リウマチ治療歴を問わずに対象とし，関節リウマチ治療に使用される他の抗リウマチ剤の併用を全て禁止した。関節リウマチ患者をペフィシチニブ 25 mg 群，50 mg 群，100 mg 群，150 mg 群又はプラセボ群のいずれかに均等に割り付け，ペフィシチニブ 25 mg，50 mg，100 mg，150 mg 又はプラセボを 12 週間投与した。最終観測値による欠測値の補完法（LOCF）を用いた 12 週時の ACR20%改善率を主要評価項目として，ペフィシチニブの有効性の用量反応性を検討した。

第 3 相試験［CL-RAJ3］は，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，実薬参照，群間比較試験であり，DMARD で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に，ペフィシチニブの有効性についてプラセボに対する優越性を検証することを目的として，日本，韓国及び台湾で実施した。なお，本試験では非盲検の参照群としてエタネルセプト投与群を設定した。本試験は少なくとも 1 剤の DMARD に対して効果不十分と判定された患者を対象とし，生物学的製剤の併用は禁止したが，スクリーニング開始時の 90 日以上前から使用している生物学的製剤以外の DMARD は，一部を除き試験期間中を通じて用法・用量又は投与経路を変更しないことを条件として併用することを可とした。関節リウマチ患者をペフィシチニブ 100 mg 群，150 mg 群，プラセボ群又は参照群（エタネルセプト群）のいずれかに 1 : 1 : 1 : 2 の割合で無作為に割り付け，ペフィシチニブ 100 mg，150 mg，プラセボ又はエタネルセプトを投与した。本試験の投与期間は 52 週とした。プラセボ群の患者は, 12 週時点に投与薬剤をプラセボからペフィシチニブ 100 mg 又は 150 mg に盲検下で切り替えた。切り替えるペフィシチニブの用量は，ベースライン時にあらかじめ決定し，切り替え後の用量は 52 週まで変更しなかった。12 週時（LOCF）の ACR20%改善率を主要評価項目とし，ペフィシチニブの有効性についてプラセボに対する優越性を検証した。

第 3 相試験［CL-RAJ4］は，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，群間比較試験であり，MTX で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に，MTX 併用時のペフィシチニブの有効性についてプラセボに対する優越性を検証することを目的とした。本試験は MTX を用法・用量を変更しないで試験期間中を通じて併用した。関節リウマチ患者をペフィシチニブ 100 mg 群，150 mg 群又はプラセボ群のいずれかに均等に割り付け，ペフィシチニブ 100 mg，150 mg 又はプラセボを投与した。本試験の投与期間は 52 週とした。12 週時点に効果不十分であったプラセボ群の患者は，12 週以降，投与薬剤をプラセボからペフィシチニブ 100 mg 又は 150 mg に盲検下で切り替えた。また，28 週時点にプラセボを投与中の全ての患者で，28 週以降プラセボからペフィ

シチニブ 100 mg 又は 150 mg に盲検下で切り替えた。12 週又は 28 週時点に切り替えるペフィシチニブの用量は，ベースライン時にあらかじめ決定し，切り替え後の用量は 52 週まで変更しなかった。12 週時（LOCF）の ACR20%改善率と直線外挿による欠測値の補完法（LEP）を用いた 28 週時の修正トータルシャープスコア（mTSS）のベースラインからの変化量を主要評価項目とし，MTX 併用時のペフィシチニブの有効性についてプラセボに対する優越性を検証した。

継続投与試験［CL-RAJ2］は，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］又は第 3 相試験［CL-RAJ4］を完了した関節リウマチ患者を対象とした多施設共同，非盲検，非対照，継続投与試験であり，ペフィシチニブを長期投与したときの安全性及び有効性について検討することを目的とした。本試験では，ペフィシチニブ 50 mg，100 mg 又は 150 mg を，増量及び減量の規定に従い，ペフィシチニブの製造販売承認を期限として期間を定めず継続投与することを可とした。本項では，2018 年 5 月 31 日時点のカットオフデータに基づいて本剤の長期投与時の有効性を評価した。

2.5.4.2　試験対象集団

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では 281 例の患者が無作為化され治験薬の投与を受けた。投与群ごとの患者数は，プラセボ群 56 例，ペフィシチニブ 25 mg 群 55 例，ペフィシチニブ 50 mg 群 57 例，ペフィシチニブ 100 mg 群 55 例及びペフィシチニブ 150 mg 群 58 例であった。治験薬の投与を受けた 281 例全例を Safety analysis set（SAF），Full analysis set（FAS）及び Pharmacodynamics analysis set（PDAS）とした。Per protocol set（PPS）は 257 例（91.5%）であった。治験薬を投与された 281 例のうち，女性は 228 例（81.1%），男性は 53 例（18.9%）であった。投与群合計の年齢の平均値は 53.0 歳，体重の平均値は 56.67 kg，体格指数（BMI）の平均値は 22.60 kg/m^2 であった。投与群ごとの人口統計学的特性は類似しており有効性評価に影響のある偏りはみられなかった。有効性評価指標のベースライン値は，疼痛（圧痛）関節数（68 関節中）の平均値は 15.2 関節，腫脹関節数（66 関節中）の平均値は 12.2 関節，患者による疼痛評価（Visual Analog Scale：VAS）の平均値は 57.18 mm，患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）の平均値は 57.86 mm，医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）の平均値は 57.35 mm，HAQ-DI スコアの平均値は 0.94，CRP の平均値は 2.41 mg/dL であった。投与群ごとの有効性評価指標のベースライン値は類似しており有効性評価に影響のある偏りはみられなかった。

第 3 相試験［CL-RAJ3］では 509 例の患者が無作為化され，507 例が治験薬の投与を受けた。投与群ごとの治験薬の投与を受けた患者数は，プラセボ群 101 例，ペフィシチニブ 100 mg 群 104 例，ペフィシチニブ 150 mg 群 102 例及びエタネルセプト群 200 例であった。治験薬の投与を受けた 507 例全例を SAF，FAS 及び PDAS とした。PPS は 466 例（91.6%）であった。治験薬を投与された 507 例のうち，女性は 366 例（72.2%），男性は 141 例（27.8%）であった。投与群合計の年齢の平均値は 55.3 歳，体重の平均値は 58.54 kg，BMI の平均値は 23.16 kg/m^2 であった。地域ごとの被験者数は，日本 415 例（81.9%），韓国 54 例（10.7%）及び台湾 38 例（7.5%）であった。投与群ごとの人口統計学的特性は類似しており有効性評価に影響のある偏りはみられなかった。有効性

評価指標のベースライン値は，疼痛（圧痛）関節数（68 関節中）の平均値は 15.3 関節，腫脹関節数（66 関節中）の平均値は 12.4 関節，患者による疼痛評価（VAS）の平均値は 56.90 mm，患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）の平均値は 58.22 mm，医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）の平均値は 59.39 mm，HAQ-DI スコアの平均値は 1.00，CRP の平均値は 2.247 mg/dL であった。投与群ごとの有効性評価指標のベースライン値は類似しており有効性評価に影響のある偏りはみられなかった。

第 3 相試験［CL-RAJ4］では 519 例の患者が無作為化され治験薬の投与を受けた。投与群ごとの患者数は，プラセボ群 170 例，ペフィシチニブ 100 mg 群 175 例及びペフィシチニブ 150 mg 群 174 例であった。ペフィシチニブ 100 mg 群で 1 例が GCP 不順守のために全ての解析対象集団から除外され，FAS 及び SAF は 518 例（99.8%），PPS-ACR は 482 例（92.9%），PPS-mTSS は 470 例（90.6%），PDAS は 517 例（99.6%）であった。治験薬を投与された 518 例のうち，女性は 364 例（70.3%），男性は 154 例（29.7%）であった。投与群合計の年齢の平均値は 56.7 歳，体重の平均値は 58.16 kg，BMI の平均値は 23.01 kg/m^2 であった。投与群ごとの人口統計学的特性は類似しており有効性評価に影響のある偏りはみられなかった。有効性評価指標のベースライン値は，疼痛（圧痛）関節数（68 関節中）の平均値は 14.6 関節，腫脹関節数（66 関節中）の平均値は 13.2 関節，患者による疼痛評価（VAS）の平均値は 54.30 mm，患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）の平均値は 55.07 mm，医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）の平均値は 60.23 mm，HAQ-DI スコアの平均値は 0.99，CRP の平均値は 2.525 mg/dL であった。患者による疾患活動性の全般的評価はプラセボ群（58.18 mm）でやや高く，ペフィシチニブ 100 mg 群（51.70 mm）でやや低かったが，その他の項目では有効性評価に影響のある偏りはみられなかった。

継続投与試験［CL-RAJ2］には 843 例が移行し，治験薬の投与を受けた。先行試験ごとの患者数は，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］201 例，第 3 相試験［CL-RAJ3］225 例及び第 3 相試験［CL-RAJ4］417 例であった。第 3 相試験［CL-RAJ3］から移行した患者 1 例と第 3 相試験［CL-RAJ4］から移行した患者 5 例の合計 6 例が，継続投与試験［CL-RAJ2］移行からカットオフ時点までの期間に有効性評価が 1 項目も実施されなかったために FAS から除外され，FAS は 837 例（99.3%），SAF は治験薬を投与された全例の 843 例（100%），PDAS は 782 例（92.8%）であった。FAS 対象患者 837 例のうち，女性は 614 例（73.4%），男性は 223 例（26.6%）であった。投与群合計の年齢の平均値は 55.6 歳，体重の平均値は 59.78 kg であった。有効性評価指標のベースライン値は，疼痛（圧痛）関節数（68 関節中）の平均値は後期第 2 相試験［CL-RAJ1］から移行した患者，第 3 相試験［CL-RAJ3］から移行した患者及び第 3 相試験［CL-RAJ4］から移行した患者でそれぞれ 10.8 関節，3.3 関節及び 3.4 関節，腫脹関節数（66 関節中）の平均値はそれぞれ 8.2 関節，2.8 関節及び 2.6 関節，患者による疼痛評価（VAS）の平均値は 48.73 mm，20.62 mm 及び 19.40 mm，患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）の平均値は 49.28 mm，20.08 mm 及び 19.19 mm，医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）の平均値は 44.91 mm，16.88 mm 及び 16.37 mm，HAQ-DI スコアの平均値は 0.86, 0.50 及び 0.51, CRP の平均値は 1.889 mg/dL, 0.577 mg/dL 及び 0.545 mg/dL であった。

患者の人口統計学的特性は，プラセボ対象の 3 試験間（CL-RAJ1，CL-RAJ3，CL-RAJ4）において，大きな差は認められなかった。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］と後期第 2 相試験［CL-RAJ1］は，投与期間，4 週間の継続投与試験［CL-RAJ2］への移行期間の有無等の試験デザインが異なっていたことから，継続投与試験［CL-RAJ2］開始時の有効性評価指標のベースライン値は第 3 相試験[CL-RAJ3]及び第 3 相試験[CL-RAJ4]と後期第 2 相試験[CL-RAJ1]で大きく異なっていた。治験薬投与期間の中央値（最小値, 最大値）は, 後期第 2 相試験[CL-RAJ1]から移行した患者では 51.06 カ月（0.5 カ月，70.7 カ月），第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］から移行した患者ではそれぞれ 18.43 カ月（0.9 カ月，32.1 カ月）及び 15.34 カ月（0.1 カ月，33.1 カ月）であった。

2.5.4.3　有効性の結果

2.5.4.3.1　主要評価項目での有効性の結果

12 週時（LOCF）の ACR20%改善率

第 3 相試験［CL-RAJ3］での 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率は，プラセボ群，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群でそれぞれ 30.7%，57.7%及び 74.5%であり，プラセボ群との ACR20%改善率の差は，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群でそれぞれ 27.0%及び 43.8%であった。プラセボ群に対する ACR20%改善率のオッズ比（95%信頼区間）はペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群でそれぞれ 3.13（1.76，5.58）及び 6.59（3.56，12.20）であり，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。参照薬として非盲検で投与したエタネルセプト群の 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率は 83.5%，プラセボ群との差は 52.8%であった。

第 3 相試験［CL-RAJ4］での 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率は，プラセボ群，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群でそれぞれ 21.8%，58.6%及び 64.4%であった。プラセボ群との ACR20%改善率の差は，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群でそれぞれ 36.9%及び 42.6%であり，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］での 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率は，プラセボ群，ペフィシチニブ 25 mg 群, ペフィシチニブ 50 mg 群, ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群でそれぞれ 10.7%，23.6%，31.6%，54.5%及び 65.5%であった。プラセボ群との ACR20%改善率の差は, ペフィシチニブ 25 mg 群, ペフィシチニブ 50 mg 群, ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群でそれぞれ 12.9%, 20.9%, 43.8%及び 54.8%であり, ペフィシチニブ 50 mg 群, ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

28 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量

第 3 相試験［CL-RAJ4］での 28 週時の mTSS のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は，プラセボ群，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群でそれぞれ 3.37（5.46），1.62（4.23）及び 1.03（2.86）であり，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の結果，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

第 3 相試験［CL-RAJ4］では，この結果と 12 週時の ACR20%改善率の結果によって，ペフィシチニブ 100 mg 及びペフィシチニブ 150 mg のプラセボに対する優越性が検証された。

2.5.4.3.2　副次評価項目での有効性の結果

主な副次評価項目での有効性の結果は以下のとおりであった。12 週時（LOCF）の ACR50%改善率では，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び後期第 2 相試験［CL-RAJ1］のペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群で，プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。12 週時（LOCF）の ACR70%改善率では，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］のペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群，並びに後期第 2 相試験［CL-RAJ1］のペフィシチニブ 100 mg 群で，プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。また，ACR20%改善率，ACR50%改善率及び ACR70%改善率の 52 週時までの推移では，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］のいずれの試験でもペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群の改善率は 12 週以降も上昇する傾向が認められ，52 週までの効果の持続が確認された。

ACR コアセットの 12 週時（LOCF）の変化量は，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］のペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群では，いずれの項目もプラセボ群に比べ良好な改善が認められた。また，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では，いずれの項目でもペフィシチニブの用量に依存した効果が認められた。

12 週時（LOCF）の HAQ-DI の変化量では，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び後期第 2 相試験［CL-RAJ1］のペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群で，プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。

12 週時（LOCF）の DAS28-CRP の変化量では，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］のペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群で，プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。また，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］ではペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群に加えペフィシチニブ 50 mg 群でも，プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。52 週時までの DAS28-CRP の変化量の推移では，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］のペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群で，12 週以降も徐々に低下する傾向がみられるとともに，52 週までの効果の持続が確認された。12 週時（LOCF）の DAS28-CSR 寛解率（DAS28-CRP スコア< 2.6 を達成した患者の割合）では，第 3 相試験［CL-RAJ3］，

第 3 相試験［CL-RAJ4］及び後期第 2 相試験［CL-RAJ1］のペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群で，プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。なお，DAS28-ESR 寛解率も DAS28-CRP 寛解率とほぼ同様の結果であった。

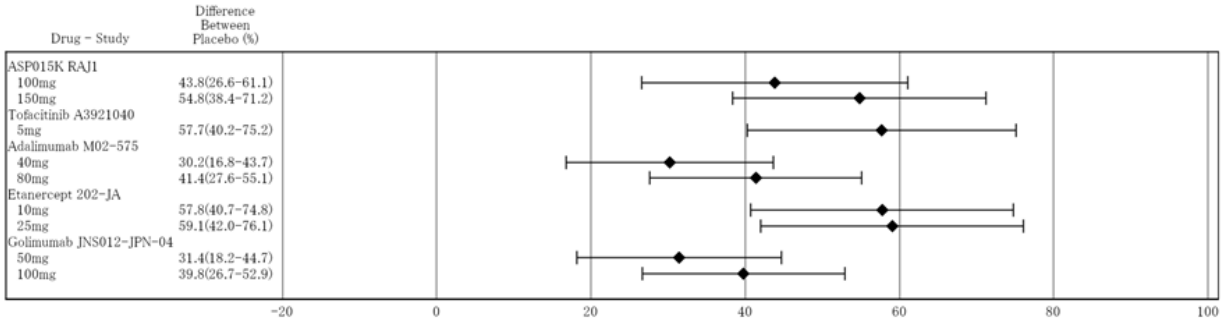
第 3 相試験［CL-RAJ4］で評価した 28 週時（LEP）の mTSS の変化量 0 以下を達成した患者及び 0.5 以下を達成した患者の割合では，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群でプラセボ群に比べいずれも統計学的に有意な改善が認められた。また，28 週時（LEP）のびらんスコアの変化量及び関節裂隙狭小化スコアの変化量でも，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。

2.5.4.4　ペフィシチニブとトファシチニブ，バリシチニブ，生物学的製剤との有効性の比較

ペフィシチニブ単剤投与試験である後期第 2 相試験［CL-RAJ1］と，他の JAK 阻害剤又は生物学的製剤の同様のデザインの試験（二重盲検，日本人対象単剤投与試験）でのプラセボ群との ACR20%改善率の差のフォレストプロットを図 2.5-1 に，MTX 併用試験である第 3 相試験［CL-RAJ4］と他の JAK 阻害剤又は生物学的製剤の同様のデザインの試験（二重盲検，日本人対象 MTX 併用試験又は MTX 併用国際共同試験の日本人部分集団の結果）でのプラセボ群との ACR20%改善率の差のフォレストプロットを図 2.5-2 に示した。

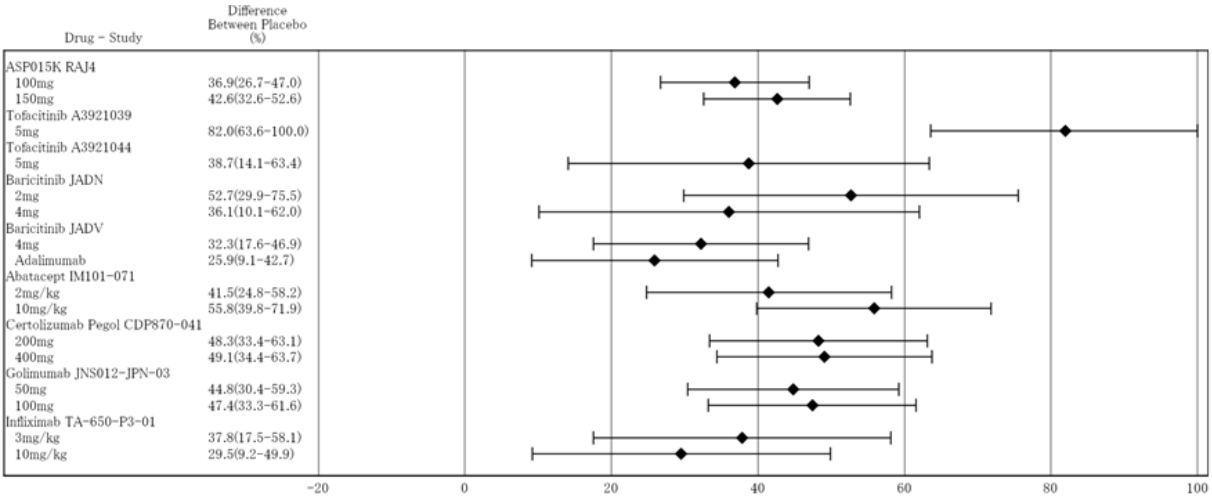
異なる試験での結果の比較であることから結果の解釈には留意する必要があるが，単剤投与，MTX 併用のいずれの投与方法でも，ペフィシチニブ 100 mg 及び 150 mg 投与時の有効性は，すでに市販されている JAK 阻害剤又は生物学的製剤と同程度であった。また，過去のエタネルセプトのプラセボ対照二重盲検比較試験における 12 週時の ACR20%改善率は 25 mg 週 2 回投与群において約 60%～70%程度であり［Moreland et al, 1999］，対象患者等，試験間で条件の違いはあるものの，ペフィシチニブの第 3 相試験［CL-RAJ3］での 100 mg 投与群，150 mg 投与群と同程度の改善率であった。これらのことから，ペフィシチニブの有効性は既承認の JAK 阻害剤又は生物学的製剤の有効性と同程度であると考えられた。

図 2.5-1　後期第 2 相試験［CL-RAJ1］と国内単剤投与試験におけるプラセボ群との 12 週時の ACR20%改善率の差のフォレストプロット



Source：ゼルヤンツ錠 5 mg 申請資料概要，審査報告書（平成 25 年 2 月 28 日），ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要，エンブレル皮下注用 10mg，エンブレル皮下注用 25mg 申請資料概要，シンポニー皮下注 50 mg シリンジ 申請資料概要，CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Figure 2.7.3.3.1.1.1.F

図 2.5-2　第 3 相試験［CL-RAJ4］と国内 MTX 併用試験又は国際共同試験の日本人部分集団におけるプラセボ群との 12 週時の ACR20%改善率の差のフォレストプロット



Source：ゼルヤンツ錠 5 mg 申請資料概要，審査報告書（平成 25 年 2 月 28 日），オルミエント錠 2 mg，同錠 4 mg 申請資料概要，審査報告書（平成 29 年 5 月 19 日），オレンシア点滴静注用 250 mg 審査報告書（平成 22 年 4 月 8 日），シムジア皮下注 200 mg シリンジ 申請資料概要，シンポニー皮下注 50 mg シリンジ 申請資料概要，レミケード点滴静注用 100 申請資料概要，CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Figure 2.7.3.3.1.1.2.F

2.5.4.5　部分集団での結果の比較

患者の性別，年齢及び体重の人口統計学的特性による 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析では，サブグループ間でペフィシチニブの有効性に差異はみられず，いずれのサブグループでもペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群の有効性が確認された。また，28 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量のサブグループ解析では，患者の性別，年齢及び体重に関わらず本剤の関節破壊の抑制効果が認められた。

ベースラインの疾患活動性による ACR20%改善率のサブグループ解析では，ペフィシチニブ群の 12 週時の ACR20%改善率は，mTSS のベースライン値が高値のサブグループに比べ低値のサブグループで高く，関節リウマチの罹病期間が 5 年以上のサブグループに比べ 5 年未満のサブグループで高く，CRP が 1.0 mg/dL 以上のサブグループに比べ 1.0 mg/dL 未満のサブグループで高かったが，いずれのサブグループでもペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群の有効性が確認された。また，DAS28-CRP のベースライン値，抗環状シトルリン化ペプチド抗体（抗 CCP 抗体）のベースライン値又はリウマチ因子のベースライン値別の解析ではサブグループ間で差異はみられず，いずれのサブグループでもペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群の有効性が確認された。28 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量のサブグループ解析では，ベースラインの疾患活動性に関わらず本剤の関節破壊の抑制効果が認められたが，関節リウマチの罹病期間が 5 年未満のサブグループ，mTSS のベースライン値が高値のサブグループ，ベースライン時の CRP が 1.0 mg/dL 以上のサブグループ，ベースライン時の DAS28-CRP が 5.1 を超えるサブグループなど，疾患活動性がより高く，関節破壊の進行リスクが高いと考えられる集団では，より mTSS のベースラインからの変化量が大きい傾向がみられた。これらの集団においては，ペフィシチニブ 100 mg 群における変化量は 2.0 を超えており，100 mg 群に比べ 150 mg 群の方が，抑制作用がより高い傾向が見られた。

前治療薬の使用状況による ACR20%改善率のサブグループ解析では，抗 TNF-DMARD 使用歴の有無別の ACR20%改善率は，ほぼ同等か使用歴がないサブグループの方が高い傾向がみられた。生物学的製剤の使用歴の有無別の ACR20%改善率は，ほぼ同等か生物学的製剤の使用歴がないサブグループの方が高い傾向がみられた。前治療（DMARD）の数別の ACR20%改善率は，試験間で一貫した傾向はみられなかった。なお，前治療薬の使用状況に関するいずれのサブグループ解析でも，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群の有効性が確認された。28 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量のサブグループ解析では，抗 TNF-DMARD 使用歴の有無，生物学的製剤の使用歴の有無，前治療（DMARD）の数及び前治療（生物学的製剤）の数に関わらずペフィシチニブの関節破壊の抑制効果が認められた。

併用薬の使用状況による ACR20%改善率のサブグループ解析では，併用薬 MTX の投与量別及び併用薬（DMARD）の種類別の ACR20%改善率は，試験及び投与群ごとに異なった傾向が認められており，併用薬 MTX の投与量の本剤の有効性に対する影響を評価することは困難であったが，いずれのサブグループでもペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群の有効性が確認された。28 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量のサブグループ解析では，併用薬 MTX の投与量の本剤の関節破壊の抑制効果への影響は明らかではなかったが，併用薬 MTX の投与量に関わらずペフィシチニブ 100 mg 及びペフィシチニブ 150 mg の関節破壊の抑制効果が認められた。

2.5.4.6　用法・用量の設定

ペフィシチニブ 100 mg 1 日 1 回，150 mg 1 日 1 回のいずれの投与群においても主要評価項目である ACR20%改善率をはじめ，その他の臨床症状の改善や疾患活動性の低下に関連する副次評価項目について，プラセボ群と比較し有意な改善効果が認められた。寛解の指標である DAS28-CRP < 2.6，DAS28-ESR < 2.6 を達成した割合や，ACR/EULAR remission を達成した割合，SDAI ≤ 3.3 を達成した割合について，第 3 相試験［CL-RAJ4］では，治療開始後から継時的に増加し，28 週時点ではペフィシチニブ 100 mg 群と 150 mg 群でほぼ同等の寛解率が認められ，第 3 相試験［CL-RAJ3］においてもほぼ同様の傾向が認められた。また，継続投与試験［CL-RAJ2］では，第 3 相試験［CL-RAJ3］から移行した患者のうち 69.3%の患者と第 3 相試験［CL-RAJ4］から移行した患者のうち 70.5%の患者がカットオフ時点まで一度も 150 mg に増量することなく 100 mg 投与を継続しており，それらの患者集団における ACR20%改善率は高く維持され効果の減弱は認められなかった。これらの結果から，ペフィシチニブ 100 mg の投与で十分な臨床症状の改善効果が得られる患者が多く存在することが示唆された。日米欧いずれのガイドラインにおいても，治療目標は臨床的寛解であり，少なくとも 6 カ月でこれを達成することを目指し，3 カ月で改善を認めない場合は治療方針を見直すことを推奨していることを踏まえると，ペフィシチニブ 100 mg 群及び 150 mg 群の 12 週時の ACR20%改善率，28 週時の寛解の指標の達成率及び 52 週時と継続投与試験［CL-RAJ2］の ACR20%改善率の維持率から，ペフィシチニブ 100 mg，150 mg のいずれの投与でも十分な臨床症状の改善効果を得られることが示唆された。

関節破壊の進行抑制の観点からは，第 3 相試験［CL-RAJ4］における mTSS のベースラインからの平均変化量においてもペフィシチニブ 100 mg 群と 150 mg 群のいずれもプラセボ群と比較し有効性が認められた。また，mTSS のベースラインからの変化量の中央値はペフィシチニブ 100 mg 群，150 mg 群のいずれも 0.00 であり，mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下の患者の割合はプラセボ群の 42.5%に対しペフィシチニブ 100 mg 群では 61.6%，ペフィシチニブ 150 mg 群では 67.1%であったことから，ペフィシチニブ 100 mg，150 mg のいずれの投与においても多くの患者で十分な関節破壊の進行抑制効果が得られることが示唆された。

以上より，ペフィシチニブ 100 mg 又は 150 mg の投与により，十分な臨床症状の改善や低疾患活動性の達成，関節破壊の進行抑制効果が得られると考えられた。ただし，大部分の有効性評価項目においてペフィシチニブ 100 mg 群より 150 mg 群でより高い有効性を認めたことから，より早期に臨床的寛解を目指す近年の関節リウマチの治療の方針も踏まえると，有効性の観点からは，より多くの患者により高い有効性が期待できる 150 mg を通常用量とすべきと考えられた。また，ベースライン時の CRP が 1.0 mg/dL 未満等の比較的疾患活動性が高くない集団では，ペフィシチニブ 100 mg 群と 150 mg 群の有効性の差は大きくない一方，ベースライン時の CRP が 1.0 mg/dL 以上，関節リウマチの罹病期間 5 年未満，ベースライン時の mTSS が中央値を超えるような疾患活動性の高い集団では，ペフィシチニブ 150 mg の投与により，より高い関節破壊の進行抑制効果が認められたことから，疾患活動性が高く関節の構造的損傷の進行が速いと考えられる患者においては 150 mg の投与が特に推奨されると考えられた。

安全性の観点からは，ペフィシチニブ 100 mg 群と 150 mg 群の安全性プロファイルには大きな違いは認められなかったが，65 歳以上の高齢者では重篤感染症の発現率が上昇することが認められており，本剤を慎重に投与する必要がある。また，本剤は JAK 阻害作用を有することから，造血系へ影響を及ぼす可能性があり，一部の臨床検査項目では用量依存的な変動が認められている。TNF 阻害剤使用ガイドラインでは，投与に際し，感染症のリスク因子（年齢やステロイド薬の併用等［日本リウマチ学会，2017］）の存在や全身状態について十分に評価した上で投与するように記載されていること等も踏まえると，年齢や感染症リスク等安全性上のリスク因子を有する場合等には，ペフィシチニブ 100 mg も治療選択肢になりうると考えられた。

これらを踏まえ推奨用法・用量は，ペフィシチニブ 150 mg 1 日 1 回の投与を通常とし，安全性上のリスク因子の有無等の安全性の観点を考慮し，患者の状態に応じてペフィシチニブ 100 mg 1 日 1 回を選択することが適切と考えられた。

2.5.4.7　効果の持続・耐薬性

第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］では，いずれもペフィシチニブ 100 mg 又は 150 mg を 1 日 1 回 52 週間朝食後に経口投与し，有効性評価項目の 52 週間の推移を評価した。ACR20%改善率，ACR50%改善率，ACR70%改善率及び DAS28-CRP の変化量の推移のいずれの評価でも，52 週までの効果の持続が確認された。継続投与試験［CL-RAJ2］では，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］又は第 3 相試験［CL-RAJ4］を完了した関節リウマチ患者を対象にペフィシチニブを長期投与し，データカットオフ時点での治験薬投与期間の中央値（最小値，最大値）は後期第 2 相試験［CL-RAJ1］から移行した患者では 51.06 カ月（0.5 カ月，70.7 カ月），第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］から移行した患者ではそれぞれ 18.43 カ月 (0.9 カ月, 32.1 カ月) 及び 15.34 カ月 (0.1 カ月, 33.1 カ月) であった。継続投与試験［CL-RAJ2］でのデータカットオフ時までの ACR20%改善率, ACR50%改善率及び ACR70%改善率の推移では，いずれも試験期間中に低下する傾向はみられず，長期投与期間中の効果の持続が確認された。

以上のとおり，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］のいずれの試験でも効果の持続が確認され，耐薬性は認められなかった。

2.5.4.8　有効性の結論

- ペフィシチニブの有効性を評価したいずれの試験でも，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群の 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率は，プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。また，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では，12 週時の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 50 mg 群からプラセボに比べ統計的に有意な改善を示した。さらに，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］では，12 週時（LOCF）の ACR50%改善率及び ACR70%改善率もペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群はプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を示した。

- 後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では関節リウマチに対しペフィシチニブ単剤投与が実施され，第 3 相試験［CL-RAJ4］では MTX 併用，第 3 相試験［CL-RAJ3］では DMARD（MTX を含む）を併用又は単剤治療の患者も含めてペフィシチニブの有効性が評価され，ペフィシチニブ 100 mg 及びペフィシチニブ 150 mg は，併用する抗リウマチ剤（生物学的製剤を除く）の有無及び種類に関わらず有効性を示した。
- ペフィシチニブは，前治療薬の有無及びその効果（抗 TNF-DMARD 使用歴，生物学的製剤の使用歴，前治療［DMARD］の数，生物学的製剤効果不十分の治療歴）に関わらず有効性を示した。
- ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群の 28 週時（LEP）及び 52 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量は，プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。
- ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群は，患者の疾患活動性（ベースラインの mTSS，関節リウマチの罹病期間，CRP 値，DAS28-CRP，抗 CCP 抗体価，リウマチ因子）や前治療歴の内容（抗 TNF-DMARD 使用歴，生物学的製剤の使用歴，前治療［DMARD］の数，前治療［生物学的製剤］の数）に関わらず関節破壊の抑制効果を示した。
- ペフィシチニブ 100 mg 及びペフィシチニブ 150 mg は，DAS28-CRP，DAS28-ESR，ACR/EULAR Remission 達成率，SDAI，HAQ-DI，SF-36v2，WPAI-RA などの副次評価項目で，主要評価項目である ACR20%改善率と同様にプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を示した。
- ペフィシチニブ 100 mg 及びペフィシチニブ 150 mg は，52 週までの ACR20%改善率，ACR50%改善率，ACR70%改善率及び DAS28-CRP の変化量の推移のいずれの評価でも，52 週までの効果の持続が確認された。また，52 週以降の長期継続投与でも効果の持続が確認されており，耐薬性は認められなかった。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価計画の概略

ペフィシチニブの臨床的安全性は，RA 患者を対象として実施した 4 試験を中心に評価した。その内訳は，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］，継続投与試験［CL-RAJ2］とした。後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］の 3 試験に参加した患者は，規定の検査及び評価を完了したのち，患者本人の希望があり治験責任医師又は治験分担医師が必要あるいは適切と判断した場合，継続投与試験［CL-RAJ2］に移行して治験薬投与を継続した。継続投与試験［CL-RAJ2］は本申請の時点で継続中であるが，2018 年 5 月 31 日をカットオフ日として，そこまでに得られた安全性成績を評価対象とした。また，必要に応じて RA 患者を対象とした海外試験の 3 試験（海外後期第 2 相試験［CL-RA21］，海外後期第 2 相試験［CL-RA22］及び海外継続投与試験［CL-RA25］）も含めて評価した。

安全性解析では，各試験の安全性データ及び併合した安全性データを用いた。併合データセットは以下に示す第 3 相試験併合及び第 2/3 相試験併合の 2 種類を主に用い，また海外で実施された RA 患者を対象とした試験の併合解析集団を参考として用いた。それぞれの併合データセットに用いた試験の構成を表 2.5-11 に示した。

主要な併合データセット

第 3 相試験併合：プラセボ対照並行群間比較試験（52 週間投与）の第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の 2 試験を併合したデータセット。安全性評価の主たる併合データセットとした。ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群を合わせた集計を「ペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）」と表示し，さらにプラセボ群でプラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後のデータを加えた集計を「ペフィシチニブ合計」と表示した。

第 2/3 相試験併合：ペフィシチニブ投与例について，上記第 3 相試験併合に加え，プラセボ対照用量設定試験（12 週間投与）の後期第 2 相試験［CL-RAJ1］及び継続投与試験［CL-RAJ2］の計 4 試験を併合したデータセット。プラセボ群でプラセボからペフィシチニブ投与へ切り替えた後のデータを含むペフィシチニブ投与例全体の集計を示した。

参考とした併合データセット

第 2/3 相試験併合（海外第 2 相試験含む）：上記第 2/3 相試験併合に，海外で実施されたプラセボ対照用量設定試験（12 週間投与）の 2 試験（海外後期第 2 相試験［CL-RA21］及び海外後期第 2 相試験［CL-RA22］）及び海外継続投与試験［CL-RA25］の 3 試験を追加し，合計 7 試験を併合したデータセット。また，海外の 3 試験のみを併合したデータセットとして海外第 2 相試験併合

（RA21/RA22/RA25）も設定した。重篤な感染症，悪性腫瘍及び帯状疱疹等の曝露量あたりの発現率の検討のために設定した。

表 2.5-11 臨床的安全性の評価に用いた併合データセット

試験名［試験番号］	評価資料・参考資料の別	第 3 相試験併合	第 2/3 相試験併合	第 2/3 相試験併合（海外第 2 相試験含む）	海外第 2 相試験併合（RA21/RA22/RA25）
第 3 相試験［CL-RAJ3］	評価資料	○	○	○	
第 3 相試験［CL-RAJ4］	評価資料	○	○	○	
後期第 2 相試験［CL-RAJ1］	評価資料		○	○	
継続投与試験［CL-RAJ2］	評価資料		○	○	
海外後期第 2 相試験［CL-RA21］	参考資料			○	○
海外後期第 2 相試験［CL-RA22］	参考資料			○	○
海外継続投与試験［CL-RA25］	参考資料			○	○

併合解析では，注目すべき有害事象として 24 種類の特定の有害事象のカテゴリーを検討した。各カテゴリーに該当する有害事象は，MedDRA 標準検索式（SMQ）並びに MedDRA Version 20.1 の器官別大分類（System Organ Class，SOC），高位語（High Level Term，HLT）及び基本語（Preferred Term，PT）を用いてグループ化した。

2.5.5.2 全般的な曝露状況

第 3 相試験併合でのペフィシチニブの投与例は 100 mg 投与の 278 例及び 150 mg 投与の 276 例であり，このほかにプラセボからペフィシチニブへの切り替え例 238 例を含めてペフィシチニブの解析対象集団とした。また，第 2/3 相試験併合の解析対象集団は 1052 例であった。

第 3 相試験併合での全期間（52 週間）のペフィシチニブの投与期間の平均値は，100 mg 群及び 150 mg 群に割り付けられた患者でそれぞれ 321.1 日及び 330.4 日であり，多くの患者でペフィシチニブが約 52 週間投与された。エタネルセプトも同様であった。プラセボについては，12 週後又は 28 週後にペフィシチニブへ切り替える試験デザインとしたため，その投与期間の平均値は 111.2 日であった。第 3 相試験併合での 12 週までの治験薬投与期間の平均値は 79.1～83.6 日の範囲にあり，大きな違いはなかった。

第 2/3 相試験併合での投与期間の平均値は 26.067 カ月であり，最長で 73.40 カ月であった。第 2/3 相試験併合を構成する試験の 1 つである継続投与試験［CL-RAJ2］については，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］からの移行例の投与期間の平均値は 41.64 カ月であり，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］からの移行例ではそれぞれ 17.92 及び 16.16 カ月であった。

2.5.5.3　人口統計学的特性及びその他の特性

第 3 相試験併合の対象とした患者の患者背景について，いずれの背景因子，RA の罹病期間及び DMARD 等の治療状況についても各投与で大きな違いはなかった。

2.5.5.4　有害事象

第 3 相試験併合の有害事象について，全期間（52 週間）に加え，プラセボからペフィシチニブへの切り替え時期をもとに 0～12 週，12～28 週，28～52 週の時期別も集計した。本項では，全期間（52 週間）及びペフィシチニブとプラセボとの比較が可能な 0～12 週の時期別を中心に提示した。また，長期投与の有害事象について継続投与試験［CL-RAJ2］の結果も提示した。

第 3 相試験併合（0～12 週）での有害事象の発現割合はペフィシチニブ 100 mg で 53.2%（148/278 例），ペフィシチニブ 150 mg で 57.6%（159/276 例）であり，両者に大きな違いはなく，プラセボの 50.9%（138/271 例）とも大きな違いはなかった。また，エタネルセプトでは 59.5%（119/200 例）であった。副作用の発現割合も同様であった。重篤な有害事象の発現割合はペフィシチニブ 100 mg で 2.9%（8/278 例），ペフィシチニブ 150 mg で 1.8%（5/276 例）であり，プラセボで 3.0%（8/271 例）及びエタネルセプトで 2.0%（4/200 例）であった。中止に至った有害事象の発現割合はペフィシチニブ 100 mg で 4.0%（11/278 例），ペフィシチニブ 150 mg で 2.9%（8/276 例）であり，プラセボで 4.1%（11/271 例）及びエタネルセプトで 2.5%（5/200 例）であった。NCI-CTCAE の基準で Grade 3 以上と判定された有害事象の発現割合はペフィシチニブ 100 mg で 5.4%（15/278 例），ペフィシチニブ 150 mg で 6.9%（19/276 例）であり，プラセボで 5.9%（16/271 例）及びエタネルセプトで 3.0%（6/200 例）であった。

第 3 相試験併合（全期間）での有害事象の発現割合はペフィシチニブ 100 mg で 88.5%（246/278 例），ペフィシチニブ 150 mg で 87.7%（242/276 例）であり，両者に大きな違いはなかった。また，エタネルセプトでは 89.0%（178/200 例）であった。副作用の発現割合も同様であった。重篤な有害事象の発現割合はペフィシチニブ 100 mg で 9.4%（26/278 例），ペフィシチニブ 150 mg で 7.6%（21/276 例）であり，エタネルセプトで 9.0%（18/200 例）であった。中止に至った有害事象の発現割合はペフィシチニブ 100 mg で 9.4%（26/278 例），ペフィシチニブ 150 mg で 6.5%（18/276 例）であり，エタネルセプトで 6.5%（13/200 例）であった。NCI-CTCAE の基準で Grade 3 以上と判定された有害事象の発現割合はペフィシチニブ 100 mg で 15.5%（43/278 例），ペフィシチニブ 150 mg で 18.5%（51/276 例）であり，エタネルセプトで 14.5%（29/200 例）であった。

継続投与試験［CL-RAJ2］での有害事象の発現割合は 89.8%（757/843 例）であった。副作用の発現割合は 69.5%（586/843 例）であった。死亡は 1 例に認められ，重篤な有害事象の発現割合は 16.4%（138/843 例）であり，中止に至った有害事象の発現割合は 10.3%（87/843 例）であった。NCI-CTCAE の基準で Grade 3 以上と判定された有害事象の発現割合は 22.4%（189/843 例）であった。治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 1.9%（16/843 例）であり，治験薬の休薬又は中断に至った有害事象の発現割合は 35.0%（295/843 例）であった。

2.5.5.4.1 比較的よくみられる有害事象

第 3 相試験併合（0～12 週）のペフィシチニブ投与で最も多く発現した有害事象は上咽頭炎であり，その発現割合はペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）で 11.6%（64/554 例）であった。プラセボでの発現割合は 7.4%（20/271 例）であり，エタネルセプトでは 8.0%（16/200 例）であった。次いで発現の多かった有害事象は肝機能異常であり，その発現割合はペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）で 3.2%（18/554 例），プラセボで 2.6%（7/271 例），エタネルセプトで 5.0%（10/200 例）であった。このほかにペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）で 2%以上の患者にみられた有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2.9%（16/554 例），悪心 2.3%（13/554 例），口内炎及び上気道感染 2.2%（12/554 例）であった。

第 3 相試験併合（全期間）のペフィシチニブ投与で最も多く発現した有害事象は上咽頭炎であり，その発現割合はペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）で 30.5%（169/554 例）であった。エタネルセプトでは 31.0%（62/200 例）であった。次いで発現の多かった有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり，その発現割合はペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）で 9.2%（51/554 例）であり，エタネルセプトでは 2.5%（5/200 例）であった。このほかに，ペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）で 5%以上の患者にみられた有害事象は上気道感染 6.3%（35/554 例），肝機能異常 6.1%（34/554 例）及び咽頭炎 6.0%（33/554 例）であった。

継続投与試験[CL-RAJ2]で最も多く発現した有害事象は上咽頭炎であり，その発現割合は 39.7%（335/843 例）であった。次いで発現の多かった有害事象は関節リウマチであり，その発現割合は 12.5%（105/843 例）であった。このほかに 5%以上の患者にみられた有害事象は，帯状疱疹 11.7%（99/843 例），インフルエンザ 9.5%（80/843 例），気管支炎 8.1%（68/843 例），血中クレアチンホスホキナーゼ増加 7.8%（66/843 例），挫傷 7.0%（59/843 例），高血圧 6.8%（57/843 例），咽頭炎 6.6%（56/843 例），齲歯及び上気道感染 6.0%（51/843 例），便秘 5.8%（49/843 例），膀胱炎及び胃腸炎 5.6%（47/843 例）であった。

2.5.5.4.2 死亡

第 2/3 相試験併合の対象である 4 試験において，試験期間中にペフィシチニブ投与例の 3 例が死亡した。その内訳は，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］のペフィシチニブ 50 mg 投与の 1 例（脳出血），第 3 相試験［CL-RAJ4］のペフィシチニブ 100 mg 投与の 1 例（自殺既遂）及び継続投与試験［CL-RAJ2］のペフィシチニブ 100 mg 投与の 1 例（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）であった。また，継続投与試験［CL-RAJ2］では，ペフィシチニブ投与中止後に 1 例で子宮肉腫が発現し，死亡に至った。ペフィシチニブとの関連性については，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び子宮肉腫ではそれぞれたぶん関連あり及び関連あるかもしれないと判定されたが，脳出血及び自殺既遂ではペフィシチニブとの関連性は否定された。なお，第 3 相試験［CL-RAJ3］でエタネルセプトが投与された 1 例では甲状腺未分化癌のため試験終了後に死亡に至った。

参考資料として提出した海外臨床試験のうち，RA 患者を対象とした海外継続投与試験［CL-RA25］で 2 例及び UC 患者を対象とした海外 UC 後期第 2 相試験［UCO2001］で 1 例の死亡が認められた。海外継続投与試験［CL-RA25］で死亡に至った有害事象（交通事故及び心停止）はいずれもペフィシチニブとの関連性は否定された。また，海外 UC 後期第 2 相試験［UCO2001］で死亡に至った有害事象（膵新生物）では，投与薬剤はプラセボであった。

2.5.5.4.3 その他の重篤な有害事象

第 3 相試験併合（0～12 週）のペフィシチニブ投与で最も多く発現した重篤な有害事象はニューモシスチス・イロベチイ肺炎であり，その発現割合はペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）で 0.4%（2/554 例）であった。プラセボ及びエタネルセプトではニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現はなかった。このほかにペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）でみられた重篤な有害事象はいずれも 1 例のみであった。

第 3 相試験併合（全期間）のペフィシチニブ投与で最も多く発現した重篤な有害事象は肺炎及び脊椎圧迫骨折であり，その発現割合はペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）でいずれも 0.9%（5/554 例）であった。肺炎のエタネルセプトでの発現割合は 1.0%（2/200 例）であり，脊椎圧迫骨折はエタネルセプトでの発現はなかった。このほかに，ペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）で 2 例以上の患者にみられた重篤な有害事象は蜂巣炎，腎盂腎炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び関節リウマチであり，その発現割合はいずれも 0.4%（2/554 例）であった。

継続投与試験［CL-RAJ2］で最も多く発現した重篤な有害事象は腱断裂であり，その発現割合は 0.9%（8/843 例）であった。次いで発現の多かった重篤な有害事象は帯状疱疹であり，その発現割合は 0.8%（7/843 例）であった。このほかに 3 例以上の患者にみられた重篤な有害事象は，肺炎 0.7%（6/843 例），関節リウマチ 0.5%（4/843 例），肝機能異常，アナフィラキシーショック，上腕骨骨折，椎間板突出及び胃癌 0.4%（3/843 例）であった。

重篤な有害事象の曝露量あたりの発現率について，第 3 相試験併合（全期間）での人年法による発現率（95%信頼区間）はペフィシチニブ合計で 9.5 (7.4, 12.3) /100 人・年であり，プラセボの 11.9 (6.4, 22.1) /100 人･年及びエタネルセプトの 9.3 (5.9, 14.8) /100 人･年と大きな違いはなかった。第 2/3 相試験併合では 9.1 (7.9, 10.5) /100 人・年であった。

2.5.5.4.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として中止に至った有害事象の発現状況を検討した。

第 3 相試験併合（0～12 週）のペフィシチニブ投与で最も多く発現した中止に至った有害事象は関節リウマチであり，その発現割合はペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）で 0.7%（4/554 例）であった。プラセボでの発現割合は 1.5%（4/271 例）であり，エタネルセプトでの発現はなかった。このほかにペフィシチニブ投与で 2 例以上に発現した中止に至った有害事象はニューモシス

チス・イロベチイ肺炎であり，その発現割合はペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）で 0.4%（2/554 例）であった。

第 3 相試験併合（全期間）のペフィシチニブ投与で最も多く発現した中止に至った有害事象は関節リウマチであり，その発現割合はペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）で 1.1%（6/554 例）であった。エタネルセプトでの発現はなかった。このほかにペフィシチニブ投与で 2 例以上に発現した中止に至った有害事象は蜂巣炎，肺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，リンパ球数減少及び関節炎であり，その発現割合はいずれもペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）で 0.4%（2/554 例）であった。

継続投与試験［CL-RAJ2］で最も多く発現した中止に至った有害事象は関節リウマチであり，その発現割合は 0.8%（7/843 例）であった。次いで発現の多かった中止に至った有害事象はリンパ球数減少であり，その発現割合は 0.6%（5/843 例）であった。このほかに 2 例以上の患者にみられた中止に至った有害事象は，腱断裂及び胃癌 0.4%（3/843 例），消化管穿孔，アナフィラキシーショック，帯状疱疹，肺炎，脛骨骨折，膀胱癌，結腸癌及び脳出血 0.2%（2/843 例）であった。

中止に至った有害事象の曝露量あたりの発現率について，第 3 相試験併合（全期間）での人年法による発現率（95%信頼区間）は，ペフィシチニブ合計で 8.7 (6.7, 11.3) /100 人・年であり，プラセボでは 17.9 (10.8, 29.8) /100 人・年であった。また，エタネルセプトの 6.7 (3.9, 11.5) /100 人・年とペフィシチニブ合計で大きな違いはなかった。第 2/3 相試験併合では 7.4 (6.3, 8.6) /100 人・年であった。

2.5.5.4.5 注目すべき有害事象

2.5.5.4.5.1 重篤な感染症

重篤な感染症の第 3 相試験併合（全期間）での人年法による発現率（95%信頼区間）はペフィシチニブ合計で 2.9 (1.9, 4.6) /100 人・年であり，重篤な感染症の発現がなかったプラセボに比べ高かったが，明らかな用量依存的な上昇は認められなかった。エタネルセプトでは 2.0 (0.8, 5.5) /100 人・年であった。第 2/3 相試験併合での重篤な感染症の人年法による発現率（95%信頼区間）は 2.5 (1.9, 3.2) /100 人・年であり，他の RA 治療薬で報告されている日本人集団における発現率と大きな違いはなかった。第 2/3 相試験併合で最も多く認められた重篤な感染症は肺炎であり，そのほかに 2 例以上で認められたのは帯状疱疹，蜂巣炎，腎盂腎炎，腹膜炎，咽頭炎，細菌性肺炎，クリプトコッカス性肺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎であった。重篤な感染症の発現率は，投与期間が長くなるにつれて上昇する傾向はみられなかった。サブグループ解析の結果，65 歳以上のサブグループで重篤な感染症の発現率が高かった。この傾向は類薬のトファシチニブと同様であった。

2.5.5.4.5.2　その他の感染症

重篤な感染症のほかに注目すべき感染症として，類薬で報告されている結核，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，帯状疱疹関連事象，ウイルス再活性化を検討した。

(1) 結核

ペフィシチニブの臨床試験では結核の発現は認められていない。なお, 2018 年 5 月 31 日のデータカットオフ時点では，継続投与試験［CL-RAJ2］の 1 例で肺結核（医師記載事象名：pulmonary tuberculosis suspected）が報告されていたが，データカットオフ後に精査結果を踏まえて肺結核は否定され，本有害事象自体が取り下げられた。しかし，結核は類薬のトファシチニブやバリシチニブで報告されていることから，ペフィシチニブでも注意すべき有害事象と考えられる。

(2)　ニューモシスチス・イロベチイ肺炎

ニューモシスチス・イロベチイ肺炎に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）での人年法による発現率（95%信頼区間）はペフィシチニブ合計で 2.4 (1.5, 4.0) /100 人・年であり，プラセボの 2.3 (0.6, 9.4) /100 人・年と大きな違いはなかった。なお，エタネルセプトではニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現はなかった。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎に関連する有害事象のうち，大部分が β-D グルカンの検査値異常であり，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］でそれぞれ 1 例の計 2 例に発現した。これらの患者ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現までに MTX をそれぞれ 12 mg/週及び 10～14 mg/週の用量で服用していた。また，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現とほぼ同時に β-D グルカンの陽性が確認された。いずれも重篤な有害事象であり，治療後に回復した。ペフィシチニブとの関連性はいずれもたぶん関連ありと判定された。なお，継続投与試験［CL-RAJ2］ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現はなかった。

(3) 帯状疱疹関連事象

帯状疱疹関連事象として帯状疱疹及び水痘を含む有害事象を検討した。帯状疱疹関連事象の第 3 相試験併合（全期間）での人年法による発現率（95%信頼区間）はペフィシチニブ合計で 5.7 (4.2, 7.9) /100 人・年であり，プラセボの 2.3 (0.6, 9.4) /100 人・年及びエタネルセプトの 2.6 (1.1, 6.2) /100 人・年と比べ高い傾向がみられたが，用量依存的な上昇は認められなかった。第 2/3 相試験併合での発現率（95%信頼区間）は 6.5 (5.5, 7.7) /100 人・年であり，白人を中心に構成された海外第 2 相試験併合（RA21/RA22/RA25）の 1.4 (0.9, 2.4) /100 人・年よりも高かった。このように日本人集団（又はアジア人）で発現率が高いという結果は類薬のトファシチニブ及びバリシチニブと同じであった。また，帯状疱疹関連事象の定義は明確ではないが，他の RA 治療薬と日本人集団（又はアジア人）における発現率を比較した場合，生物学的製剤と比べて高く，類薬のトファシチニブ及びバリシチニブとは同程度であった。帯状疱疹関連事象の発現率は，投与期間が長くなるにつれて上昇する傾向はみられなかった。サブグループ解析の結果，65 歳以上で帯状疱疹関連事象の発現率が高かったが，一般に帯状疱疹の増加は 50 歳以上の発症率上昇が主因子であるとの報告

もあり［外山，2011］，ペフィシチニブにおいても同様の傾向がみられた。なお，継続投与試験［CL-RAJ2］において，播種性帯状疱疹が 1 例に認められた。

(4) ウイルス再活性化（帯状疱疹を除く）

ウイルス再活性化（帯状疱疹を除く）に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）での人年法による発現率（95%信頼区間）はペフィシチニブ合計で 0.3 (0.1, 1.2) /100 人・年であり，プラセボの 1.2 (0.2, 8.3) /100 人・年と大きな違いはなかった。エタネルセプトではウイルス再活性化に関連する有害事象の発現はなかった。ペフィシチニブ投与例で認められたウイルス再活性化（帯状疱疹を除く）に関連する有害事象は，第 3 相試験［CL-RAJ3］の B 型肝炎 DNA 増加及び C 型肝炎抗体陽性（各 1 例），継続投与試験［CL-RAJ2］の A 型インフルエンザウイルス検査（1 例）であった。いずれの事象も程度は Grade 1 又は Grade 2 であった。B 型肝炎 DNA 増加及び A 型インフルエンザウイルス検査は試験期間中に回復が確認された。第 3 相試験［CL-RAJ4］のプラセボ投与の 1 例でサイトメガロウイルス検査陽性が発現した。また，定義した抽出方法以外にも，継続投与試験［CL-RAJ2］で B 型肝炎再活性化が 1 例認められた。日本においては RA 患者で B 型肝炎ウイルスの既往感染者の割合が多く［Mori & Fujiyama, 2015］，他の RA 治療薬での発現報告があることも踏まえ，ペフィシチニブにおいても治療にあたり十分な注意が必要と考えられる。

2.5.5.4.5.3　悪性腫瘍

悪性腫瘍は，試験期間中に第 2/3 相試験併合のペフィシチニブ投与例で 22 例に発現した。そのうち，非黒色腫皮膚癌（NMSC）は 2 例（上皮内癌，ボーエン病）であった。また，ペフィシチニブ投与例で認められた悪性腫瘍の癌腫に大きな偏りはみられなかった。悪性腫瘍（NMSC を除く）の第 3 相試験併合（全期間）での人年法による発現率（95%信頼区間）はペフィシチニブ合計で 0.6 (0.2, 1.6) /100 人･年であり，プラセボの 1.2 (0.2, 8.3) /100 人･年，エタネルセプトの 0.5 (0.1, 3.6) /100 人・年と大きな違いはなかった。第 2/3 相試験併合での悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率（95%信頼区間）は 0.9 (0.6, 1.3) /100 人・年であり，海外第 2 相試験併合（RA21/RA22/RA25）と大きな違いはなかった。これらの併合をあわせた第 2/3 相試験併合（海外第 2 相試験含む）でのペフィシチニブの悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率（95%信頼区間）は 0.7 (0.5, 1.0) /100 人・年であり，他の RA 治療薬での外国人集団（一部日本人を含む）における発現率と比較しても大きな違いはなかった。第 2/3 相試験併合でのペフィシチニブ投与例について，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［Hori et al, 2015］と比較した悪性腫瘍（NMSC を含む）の標準化罹患比（SIR）（95%信頼区間）は 1.20（0.79, 1.82）であり，国内臨床研究での RA 患者の悪性腫瘍の SIR と大きな違いはなかった。悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率は，投与期間が長くなるにつれて上昇する傾向はみられなかった。サブグループ解析の結果，65 歳以上で発現率が高く，男性で発現率が少し高くなる傾向が認められたが，その他のサブグループで大きな違いは認められなかった。

2.5.5.4.5.4　悪性リンパ腫

悪性リンパ腫は，継続投与試験［CL-RAJ2］の試験期間中にリンパ腫及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が各 1 例に発現した。いずれの事象もペフィシチニブとの関連性は否定されなかった。びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の 1 例は死亡に至った。リンパ腫の 1 例は試験中止後に報告事象名が MTX 関連びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と変更され，試験中止後も経過観察継続中である。また，継続投与試験［CL-RAJ2］の試験終了後にびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が 1 例に発現した。ペフィシチニブとの関連性は否定されなかった。なお，これら 3 例のいずれの患者においても MTX による RA 治療を行っていたことが確認されており，MTX との関連性は否定されなかった。第 2/3 相試験併合でのペフィシチニブ投与例について，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［Hori et al, 2015］と比較した悪性リンパ腫の SIR（95%信頼区間）は 4.11（1.03, 16.43）であり，国内臨床研究での RA 患者の悪性リンパ腫の SIR の範囲内であった。

2.5.5.4.5.5　脂質異常症

脂質異常症に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）での人年法による発現率（95%信頼区間）はペフィシチニブ合計で 8.5 (6.5, 11.1) /100 人・年であり，プラセボの 3.5 (1.1, 10.9) /100 人・年，エタネルセプトの 2.6 (1.1, 6.2) /100 人・年よりもペフィシチニブで高い傾向がみられた。また, ペフィシチニブ 100 mg と 150 mg を比べるとペフィシチニブ 150 mg で発現率が高い傾向であった。脂質異常症に関連する有害事象で最も多く認められたのは，第 3 相試験併合の全期間，0～12 週ともに脂質異常症であった。サブグループ解析の結果，65 歳以上のサブグループで脂質異常症に関連する有害事象の 100 人・年あたりの発現率が高い傾向がみられ，ステロイド併用ありのサブグループ，さらに併用ステロイドの用量がより多いサブグループで発現率が高い傾向がみられた。

脂質異常症に関連する検査として，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］における脂質パラメータをみると，低比重リポタンパク（LDL）コレステロール，高比重リポタンパク（HDL）コレステロール及びトリグリセリドの平均値はいずれもペフィシチニブ投与例で上昇する傾向が認められた。LDL/HDL 比については低下する傾向が認められた。ベースライン以降に基準値上限を上回る値が認められた患者の割合は，LDL コレステロール及び HDL コレステロールではプラセボ及びエタネルセプトに比べペフィシチニブ投与で高い傾向がみられた。トリグリセリドについてはペフィシチニブ投与でプラセボよりも少し高い傾向がみられ，エタネルセプトとは同程度であった。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の全期間において LDL コレステロールが 160 mg/dL を上回る患者の割合は，ペフィシチニブ投与で 20%程度であった。なお，ペフィシチニブ投与中であってもスタチンの投与により脂質パラメータのコントロールが可能であることが示唆された。

2.5.5.4.5.6　心・脳血管系の有害事象

心・脳血管系の有害事象の第 3 相試験併合（全期間）での人年法による発現率（95%信頼区間）はペフィシチニブ合計で 0.3 (0.1, 1.2) /100 人・年であり，プラセボの 1.2 (0.2, 8.3) /100 人・年，エタネルセプトの 1.0 (0.3, 4.1) /100 人・年と大きな違いはなかった。第 3 相試験併合（全期間）でペフィシチニブ投与例に発現した心・脳血管系の有害事象は脳梗塞及びラクナ梗塞が各 1 例であった。サブグループ解析の結果，いずれのサブグループ因子についても 100 人・年あたりの発現率に大きな違いはなかった。

2.5.5.4.5.7　高血圧

高血圧に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）での人年法による発現率（95%信頼区間）はペフィシチニブ合計で 6.5 (4.8, 8.8) /100 人・年であり，プラセボの 4.7 (1.8, 12.6) /100 人・年，エタネルセプトの 5.2 (2.8, 9.7) /100 人・年と大きな違いはなかった。また，ペフィシチニブ 100 mg と 150 mg の発現率を比べるとペフィシチニブ 150 mg で高い傾向がみられた。サブグループ解析の結果，いずれのサブグループ因子についても各サブグループの 100 人・年あたりの発現率に大きな違いはなかった。また，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］のいずれでもバイタルサインについて特記すべき変動はみられなかった。

2.5.5.4.5.8　QT 間隔に関連する有害事象

QT 間隔に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）での人年法による発現率（95%信頼区間）はペフィシチニブ合計で 0.3 (0.1, 1.2) /100 人・年であり，プラセボの 0/100 人・年，エタネルセプトの 0.5 (0.1, 3.6) /100 人・年と大きな違いはなかった。QT 短縮の有害事象は認められず，その他の QT 間隔に関連する有害事象についても，特定の有害事象への偏りなどの一定の傾向はなかった。また，QT 間隔に及ぼすペフィシチニブ投与の影響を第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］で評価した結果，ペフィシチニブの投与前後で QT 間隔の短縮傾向がみられたが，用量反応性について明確な傾向はみられなかった。Fridericia 法の補正式を用いて算出した QT 間隔（QTcF）及び Bazett 法の補正式を用いて算出した QT 間隔（QTcB）で 360 msec を下回る短縮はなかった。また，QTcF 及び QTcB でベースラインから 60 msec を超える短縮は第 3 相試験［CL-RAJ4］でペフィシチニブ 100 mg の 1 例にみられたが，QT 間隔に関連する有害事象の発現はなかった。ペフィシチニブは QT 間隔を短縮する傾向があると考えられるものの，上記の結果を踏まえると，ペフィシチニブの安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.5.5.4.5.9　胃腸障害

胃腸障害に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）での人年法による発現率（95%信頼区間）はペフィシチニブ合計で 5.1 (3.6, 7.2) /100 人・年であり，プラセボの 3.5 (1.1, 10.9) /100 人・年，エタネルセプトの 2.6 (1.1, 6.2) /100 人・年と比べて高い傾向がみられた。胃腸障害に関連する

有害事象で最も多く認められたのは，第 3 相試験併合の全期間，0～12 週ともに腹部不快感であった。第 3 相試験併合（全期間）では，それ以外に胃潰瘍及び腸炎が複数の患者で認められた。胃腸障害に関連する有害事象の発現時期については，第 3 相試験併合（全期間），第 2/3 相試験併合ともに最初の 6 カ月での発現率が最も高く，その後は低下する傾向がみられた。サブグループ解析の結果，ステロイド併用ありのサブグループでは胃腸障害に関連する有害事象の 100 人・年あたりの発現率が高い傾向がみられた。

2.5.5.4.5.10 消化管穿孔

消化管穿孔に関連する有害事象は継続投与試験［CL-RAJ2］の 4 例に認められたが，1 例では，有害事象の結腸癌に起因して発症した事象と最終観察後に判断され，消化管穿孔に関連する有害事象は取り下げとなった。それ以外の 3 例では，大腸穿孔及び腹膜炎が 1 例に発現し，消化管穿孔及び十二指腸穿孔がそれぞれ 1 例に発現した。これら 3 例はいずれの患者も消化管穿孔のリスク因子である NSAIDs を長期間服用し，また，消化管穿孔の 1 例を除く 2 例ではステロイドも併用していた。消化管穿孔に関連する有害事象の第 2/3 相試験併合の人年法による発現率（95%信頼区間）は 0.2 (0.1, 0.5) /100 人・年であり，RA 患者全般での発現率及び他の JAK 阻害剤での発現率と比べて大きな違いは認められなかった。

2.5.5.4.5.11 貧血

貧血に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）での人年法による発現率（95%信頼区間）はペフィシチニブ合計で 1.7 (0.9, 3.0) /100 人・年であり，プラセボの 2.3 (0.6, 9.4) /100 人・年，エタネルセプトの 2.6 (1.1, 6.2) /100 人・年と大きな違いはなかった。サブグループ解析の結果，女性のサブグループ，併用ステロイド用量が 5 mg/日を超えるサブグループでは発現率が高くなる傾向が認められた。体重については 40.0 kg 以下のサブグループで発現率が高くなる傾向にあったが，体重が 40.0 kg 以下の例数は少なく，明確な結果は得られなかった。

貧血に関連するヘモグロビンの検査値については，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］のいずれもペフィシチニブ投与例でヘモグロビンの平均値が上昇する傾向がみられた。一方，8.0 g/dL 未満の実測値，ベースライン値から 2 g/dL を超える程度のヘモグロビン減少もわずかに認められたが，ベースライン値が基準値範囲内にあった患者のうち，ベースライン以降に基準値下限を下回る値が認められた患者の割合はプラセボと比べて高くなかった。

なお，ペフィシチニブの臨床試験では，スクリーニング時の除外基準や休薬・中断基準でヘモグロビンに関する条件を設定しており，ヘモグロビン低値を示す患者に対するペフィシチニブの投与経験が不足していることからペフィシチニブ投与時には注意が必要と考えられる。

2.5.5.4.5.12 好中球減少症及びリンパ球減少症

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第 3 相試験併合（全期間）での人年法による発現率（95%信頼区間）はペフィシチニブ合計で 6.4 (4.7, 8.7) /100 人・年であり，プラセボの 4.7 (1.8, 12.6) /100 人・年，エタネルセプトの 3.1 (1.4, 6.9) /100 人・年と大きな違いはなかった。好中球減少症及びリンパ球減少症に関連する有害事象で最も多く認められたのは，第 3 相試験併合の全期間，0～12 週ともにリンパ球数減少であった。好中球数で 500/μL を下回る低下例はいなかったが，リンパ球数では 500/μL を下回る低下例がわずかに認められた。好中球数及びリンパ球数の低値と感染症及び重篤な感染症の発現との関連性の検討では，検査値が低いほど発現割合が増加するといった明確な相関は認められなかった。サブグループ解析の結果，MTX 併用ありのサブグループで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 100 人・年あたりの発現率が高くなる傾向が認められた。

好中球数の検査値については，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］のいずれもペフィシチニブ投与例で好中球数の平均値が減少する傾向がみられ，ペフィシチニブ 100 mg に比べ 150 mg で減少が大きかったが，いずれの試験でも 500/μL を下回る値はみられなかった。リンパ球数の検査値については，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］のいずれもペフィシチニブ投与例でリンパ球数の平均値が減少する傾向がみられたが，いずれの試験でも 200/μL を下回る値はみられず，500/μL を下回る値はわずかであった。

なお，ペフィシチニブの臨床試験では，スクリーニング時の除外基準や休薬・中断基準で好中球数及びリンパ球数に関する条件を設定しており，好中球数及びリンパ球数が低値を示す患者に対するペフィシチニブの投与経験が不足していることからペフィシチニブ投与時には注意が必要と考えられる。

2.5.5.4.5.13 血小板減少症

血小板減少症に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）での人年法による発現率（95%信頼区間）はペフィシチニブ合計で 0.3 (0.1, 1.2) /100 人・年であり，プラセボの 1.2 (0.2, 8.3) /100 人・年，エタネルセプトの 1.0 (0.3, 4.1) /100 人・年と大きな違いはなかった。サブグループ解析の結果, いずれのサブグループ因子についても 100 人･年あたりの発現率に大きな違いはなかった。

血小板数の検査値については，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］のいずれもペフィシチニブ投与例で血小板数の平均値が減少する傾向がみられたが，基準値範囲内での変動であり，いずれの試験でも 2 x 10^4/μL 未満の減少はみられず，また，5 x 10^4/μL 未満の減少が認められた患者はごく少数であった。

2.5.5.4.5.14 肝機能障害

肝機能障害に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）での人年法による発現率（95%信頼区間）はペフィシチニブ合計で 14.8 (12.1, 18.2) /100 人・年であり，プラセボの 21.9 (13.8, 34.8)

/100 人・年，エタネルセプトの 14.1 (9.6, 20.8) /100 人・年と大きな違いはなかった。また，ペフィシチニブ 100 mg と 150 mg を比べるとペフィシチニブ 150 mg で発現率が高い傾向であった。ペフィシチニブで最も多く認められた肝機能障害に関連する有害事象は，第 3 相試験併合の全期間，0～12 週のいずれも肝機能異常であった。サブグループ解析の結果，高体重のサブグループ及び MTX 併用ありのサブグループでは肝機能障害に関連する有害事象の 100 人・年あたりの発現率が高くなる傾向が認められた。併用 MTX の用量については，高用量のサブグループほど発現率の高くなる傾向がみられた。

肝機能障害に関連するアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の検査値については，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］のいずれも AST 及び ALT の平均値がペフィシチニブ投与例で上昇する傾向がみられたが，いずれの平均値も基準値範囲内で推移した。ベースライン以降に基準値上限を上回る値が認められた患者の割合は，ALT，AST ともにプラセボに比べペフィシチニブで高い傾向がみられたが，ペフィシチニブとエタネルセプトで大きな違いはなかった。NCI-CTCAE の Grade 分類による集計では，ベースライン以降に Grade 2 以上となった患者は少なく，ほとんどが基準値範囲内又は Grade 1 であった。また，カテゴリー分類の集計でもほとんどが基準値範囲内又は基準値上限の 2 倍未満であった。いずれの試験でも著明な肝機能異常（ALT 及び／又は AST > 3 x 基準値上限［ULN］かつ総ビリルビン> 2 x ULN）に該当する異常値はみられなかった。

以上の結果より，肝機能障害についてペフィシチニブ投与に伴う特筆すべき大きな問題はなかったと考えられる。しかし，ペフィシチニブによる治療においては，臨床的に問題となる肝機能パラメータの上昇はまれであるものの，AST，ALT 等の肝機能パラメータの推移，さらに MTX 併用による肝機能障害の発現に注意することが必要と考えられた。

2.5.5.4.5.15 腎機能障害

腎機能障害に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）での人年法による発現率（95%信頼区間）はペフィシチニブ合計で 2.6 (1.6, 4.2) /100 人・年であり，プラセボの 2.3 (0.6, 9.4) /100 人・年及びエタネルセプトの 2.0 (0.8, 5.5) /100 人・年と大きな違いはなかった。ペフィシチニブで最も多く認められた腎機能障害に関連する有害事象は，第 3 相試験併合（全期間）では腎機能障害であり，第 3 相試験併合（0～12 週）では尿中蛋白陽性であった。サブグループ解析の結果，65 歳以上のサブグループで腎機能障害に関連する有害事象の 100 人・年あたりの発現率が高かった。

腎機能障害に関連する血清クレアチニンの検査値については，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］のいずれもペフィシチニブ投与例で血清クレアチニンの平均値が緩やかに上昇する傾向が認められたが，ベースライン値の 3 倍を超える上昇はほとんどみられず，血清クレアチニンの上昇が臨床的に問題となるものではないと考えられた。

2.5.5.4.5.16 筋障害

筋障害に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）での人年法による発現率（95%信頼区間）はペフィシチニブ合計で 14.5 (11.8, 17.8) /100 人・年であり，プラセボの 2.4 (0.6, 9.4) /100 人・年及びエタネルセプトの 7.4 (4.4, 12.5) /100 人・年よりもペフィシチニブで高い傾向がみられた。筋障害に関連する有害事象で最も多く認められたのは，第 3 相試験併合の全期間，0～12 週のいずれも血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり，筋障害に関連する有害事象の発現率がペフィシチニブで高かったのは本事象が主な理由と考えられた。血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現が多い傾向は，ペフィシチニブの臨床試験で共通してみられるペフィシチニブの特徴と考えられた。サブグループ解析の結果，いずれのサブグループ因子についても 100 人・年あたりの発現率に大きな違いはなかった。第 2/3 相試験併合を通じて横紋筋融解症やミオパチーの発現はなく，筋肉症状に関する重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は極めて限られており，臨床的な観点から特筆すべき問題はないと考えられた。

筋障害に関連するクレアチンホスホキナーゼの検査値については，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］のいずれもペフィシチニブ投与例でクレアチンホスホキナーゼの平均値の上昇が認められたが，基準値上限の 5 倍及び 10 倍を上回るような上昇は少なかった。

2.5.5.4.5.17 間質性肺疾患

間質性肺疾患に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）での人年法による発現率（95%信頼区間）はペフィシチニブ合計で 0.5 (0.1, 1.4) /100 人・年であり，プラセボの 2.3 (0.6, 9.4) /100 人・年，エタネルセプトの 2.0 (0.8, 5.4) /100 人・年と大きな違いはなかった。また，第 2/3 相試験併合の人年法による発現率（95%信頼区間）は 0.3 (0.1, 0.6) /100 人・年であり，トファシチニブ及びバリシチニブと大きな違いはなかった。ペフィシチニブ投与例で認められた間質性肺疾患に関連する有害事象（7 例）は，1 例を除きいずれもペフィシチニブとの関連性は否定されなかった。

2.5.5.5 臨床検査値

第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の臨床検査値の推移を検討した結果，一部の検査項目でペフィシチニブ投与による変動がみられた。詳細は「2.5.5.4.5 注目すべき有害事象」の項の関連する有害事象に記載した。

2.5.5.6 その他の安全性

バイタルサインの評価項目である収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数及び体温の平均値について，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］のいずれでも特記すべき変動はみられなかった。また，体重の平均値について，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］のいずれでも特記すべき変動はみられなかった。

心電図検査で認められた臨床的に重要な異常所見については，第 3 相試験［CL-RAJ3］では治験薬投与開始後に 3 例（ペフィシチニブ 100 mg の 1 例及びエタネルセプトの 2 例）で新たに認められた。第 3 相試験［CL-RAJ4］では，臨床的に重要な異常所見は治験薬投与開始後に 5 例（ペフィシチニブ 100 mg の 3 例，ペフィシチニブ 150 mg の 1 例及び 28 週時にプラセボからペフィシチニブ 100 mg に切り替えた 1 例）で新たに認められた。継続投与試験［CL-RAJ2］では，臨床的に重要な異常所見は治験薬投与開始後に 4 例で新たに認められた。

2.5.5.7　安全性に影響する因子

2.5.5.7.1　内因性要因

内因性要因として，主な患者背景について第 3 相試験併合及び継続投与試験［CL-RAJ2］を対象に有害事象全体の発現割合のサブグループ解析を行った結果，肝機能障害の合併症を有する患者で発現割合が高い傾向がみられた。性別，年齢，体重及び eGFR については，各サブグループの有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。

2.5.5.7.2　外因性要因

外因性要因として，RA に対する主な前治療及び併用薬について第 3 相試験併合及び継続投与試験［CL-RAJ2］を対象に有害事象全体の発現割合のサブグループ解析を行った結果，Biologic-DMARD による前治療の有無，併用 DMARD の種類（開始時），併用 MTX の用量（開始時），ステロイド併用（開始時）の有無及び併用ステロイドの用量（開始時）のいずれについても，各サブグループの有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。

2.5.5.7.3　非臨床毒性試験の結果から懸念される安全性

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］のペフィシチニブ投与例で計 2 例の妊娠例が報告された。このうち 1 例（継続投与試験［CL-RAJ2］）では被験者のパートナーが妊娠し，出産及び新生児に異常はなかったが，被験者自身が妊娠した 1 例（後期第 2 相試験［CL-RAJ1］）では自然流産に至った。なお，第 3 相試験［CL-RAJ3］のエタネルセプト投与例の 1 例で妊娠が認められ，稽留流産に至った。

2.5.5.8　製造販売後のデータ

該当なし

2.5.5.9　安全性の結論

- 第3相試験併合（0～12週）での有害事象の発現割合はペフィシチニブ100 mgで53.2%（148/278例），ペフィシチニブ150 mgで57.6%（159/276例）であり，両者に大きな違いはなく，プラセボの50.9%（138/271例）とも大きな違いはなかった。エタネルセプトでは59.5%（119/200例）であった。重篤な有害事象の発現割合はペフィシチニブ100 mgで2.9%（8/278例），ペフィシチニブ150 mgで1.8%（5/276例）であり，プラセボで3.0%（8/271例）及びエタネルセプトで2.0%（4/200例）であった。中止に至った有害事象の発現割合はペフィシチニブ100 mgで4.0%（11/278例），ペフィシチニブ150 mgで2.9%（8/276例）であり，プラセボで4.1%（11/271例）及びエタネルセプトで2.5%（5/200例）であった。
- 第3相試験併合（全期間）での有害事象の発現割合はペフィシチニブ100 mgで88.5%（246/278例），ペフィシチニブ150 mgで87.7%（242/276例）であり，両者に大きな違いはなかった。エタネルセプトでは89.0%（178/200例）であった。重篤な有害事象の発現割合はペフィシチニブ100 mgで9.4%（26/278例），ペフィシチニブ150 mgで7.6%（21/276例）であり，エタネルセプトで9.0%（18/200例）であった。中止に至った有害事象の発現割合はペフィシチニブ100 mgで9.4%（26/278例），ペフィシチニブ150 mgで6.5%（18/276例）であり，エタネルセプトで6.5%（13/200例）であった。
- 第3相試験併合（全期間）のペフィシチニブ投与で最も多く発現した有害事象は上咽頭炎であり，その発現割合はペフィシチニブ（100 mg＋150 mg）で30.5%（169/554例）であった。次いで血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現が9.2%（51/554例）であった。このほかに5%以上の患者にみられた有害事象は上気道感染6.3%（35/554例），肝機能異常6.1%（34/554例）及び咽頭炎6.0%（33/554例）であった。
- 第2/3相試験併合の対象である4試験において，試験期間中にペフィシチニブ投与例の3例が死亡した。その内訳は，後期第2相試験［CL-RAJ1］のペフィシチニブ50 mg投与の1例（脳出血），第3相試験［CL-RAJ4］のペフィシチニブ100 mg投与の1例（自殺既遂）及び継続投与試験［CL-RAJ2］のペフィシチニブ100 mg投与の1例（びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫）であった。また，継続投与試験［CL-RAJ2］では，ペフィシチニブ投与中止後に1例で子宮肉腫が発現し，死亡に至った。なお，第3相試験［CL-RAJ3］でエタネルセプトが投与された1例では甲状腺未分化癌のため試験終了後に死亡に至った。
- 第3相試験併合（全期間）のペフィシチニブ投与で最も多く発現した重篤な有害事象は肺炎及び脊椎圧迫骨折であり，その発現割合はペフィシチニブ（100 mg＋150 mg）でいずれも0.9%（5/554例）であった。このほかに，ペフィシチニブ（100 mg＋150 mg）で2例以上の患者にみられた重篤な有害事象は蜂巣炎，腎盂腎炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び関節リウマチであった。
- 重篤な感染症の人年法による発現率はプラセボと比べてペフィシチニブで高かったが，明らかな用量依存的な上昇は認められなかった。第2/3相試験併合のペフィシチニブ投与で最も多く認められた重篤な感染症は肺炎であった。その他の感染症として取り上げた結核，ニュー

モシスチス・イロベチイ肺炎，帯状疱疹関連事象及びウイルス再活性化のうち，帯状疱疹関連事象ではその発現率がプラセボやエタネルセプトに比べてペフィシチニブで高い傾向が認められたが，用量依存的な上昇は認められず，類薬のトファシチニブ及びバリシチニブとも同程度であった。

- 悪性腫瘍は，試験期間中に第 2/3 相試験併合のペフィシチニブ投与例の 22 例に発現した。そのうち，NMSC の発現は 2 例（上皮内癌，ボーエン病）であった。また，ペフィシチニブ投与例で認められた悪性腫瘍の癌腫に大きな偏りはみられなかった。悪性腫瘍（NMSC を除く）の人年法による発現率は，ペフィシチニブとプラセボ及びエタネルセプトで大きな違いはなく，他の RA 治療薬の発現率と比較しても大きな違いはなかった。国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」のデータベースと比較した悪性腫瘍（NMSC を含む）の SIR は，国内 RA 患者で報告された悪性腫瘍の SIR と大きな違いはなかった。また，日本人の RA 患者を対象とした調査において悪性腫瘍の中で発現リスクが高いことが知られている悪性リンパ腫の SIR（同データベースと比較）についても，国内 RA 患者で報告された悪性リンパ腫の SIR の範囲内であった。
- 脂質異常症に関連する有害事象の発現率はプラセボ及びエタネルセプトに比べペフィシチニブで高い傾向がみられた。また，LDL コレステロール，HDL コレステロール及びトリグリセリドの平均値はいずれもペフィシチニブ投与例で上昇する傾向が認められ，LDL/HDL 比については低下する傾向が認められた。しかし，ペフィシチニブ投与中であってもスタチンの投与により脂質パラメータはコントロールが可能なことが示唆された。
- 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発現率はペフィシチニブとプラセボ及びエタネルセプトの間に大きな違いはなかった。好中球数で 500/μL を下回る低下例はいなかったが，リンパ球数では 500/μL を下回る低下例がわずかに認められた。好中球数及びリンパ球数の低値と感染症及び重篤な感染症の発現との関連性の検討では，検査値が低いほど発現割合が増加するといった明確な相関は認められなかった。
- 肝機能障害に関連する有害事象の発現率はペフィシチニブとプラセボ及びエタネルセプトの間に大きな違いはなく，AST 及び ALT の検査値についても大きな問題はなかったが，ペフィシチニブによる治療においては，肝機能パラメータの推移，さらに MTX 併用による肝機能障害の発現に注意することが必要と考えられた。
- 筋障害に関連する有害事象の発現率はプラセボ及びエタネルセプトと比べてペフィシチニブで高い傾向が認められたが，血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現が多く，第 2/3 相試験併合を通じて横紋筋融解症やミオパチーの発現はなかった。また，筋肉症状に関する重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は極めて限られており，臨床的な観点から特筆すべき問題はないと考えられた。
- その他の注目すべき有害事象として検討した項目についても，ペフィシチニブ投与により大きな懸念となる問題はなかった。
- バイタルサイン，体重及び心電図所見では問題となる異常はみられなかった。

- ペフィシチニブの安全性評価の結果，ペフィシチニブ 100 mg 投与とペフィシチニブ 150 mg 投与の安全性プロファイルには大きな違いは認められず，また，他の RA 治療薬の安全性プロファイルと比較して特筆すべき違いはなかった。必要に応じて適切なスクリーニングや投与後の処置及び観察を行うことによりコントロールは可能と考えられ，ペフィシチニブの良好な忍容性が認められた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

RA 治療の目標は，関節損傷の防止又は制御，機能喪失の予防，疼痛軽減による疾患進行の阻止と寛解（RA 症状や兆候が消失した状態）の達成であり，それにより患者の QOL を改善することにある。

RA の治療では, 古くは NSAIDs による疼痛コントロールと副腎皮質ステロイドによる炎症のコントロールを中心として，そこに DMARD が組み合わされてきた。しかし RA の骨びらんは，発症 6 カ月以内に出現することが多く，関節の破壊は最初の 1 年間の進行が最も顕著であることが明らかにされ，従来の治療方法では関節破壊を抑制することができないことが判明した［中島, 2009］。その後，MTX の RA への適応及び生物学的製剤の登場により，RA の治療は飛躍的に向上し，治療目標も疼痛コントロールから臨床的寛解，構造的寛解，機能的寛解の導入・維持へと変化し，寛解が維持できた患者においては，治療薬の減量を考慮することが ACR，EULAR 及び日本リウマチ学会のいずれのガイドラインでも推奨されている。［Smolen et al, 2017; Singh et al, 2016; 日本リウマチ学会, 2014］

しかし，これらの治療薬を組み合わせても，寛解を完全に達成できる患者は 20%～25%程度に過ぎず，全ての患者において病態をコントロールできている状況とは言い難い［Zampeli et al, 2015］。

2.5.6.1.1　疾患又は症状

RA は，関節滑膜の破壊を特徴とする慢性，全身性の炎症性自己免疫疾患であり，不可逆的な骨破壊を引き起こし，疼痛のみならず，機能障害により ADL の障害，そして QOL の低下をもたらす［中島, 2009; O’Dell, 2004］。

日本における RA の有病率は約 0.3%～0.5%と推定されており，女性は男性の約 5 倍と多く，40～60 歳台が好発年齢である［三浦, 2012］。また，RA の発症のピークは 40～50 歳の働き盛りの女性であり，身体的な障害に加えて家族を含めての精神的，社会的問題，併せて国家の経済的損失も大きな問題となっている［厚生労働省研究班, 2004］。

RA の診断については，一般的に ACR 及び ACR/EULAR による分類基準が用いられており［Aletaha et al, 2010; Arnett et al, 1988］，ペフィシチニブの臨床試験においても当該分類基準で RA と診断された患者を対象とした。

2.5.6.1.2　現行の治療

2.5.1.3.1 現行の治療法とその問題点で述べたとおり，TNF 阻害剤をはじめとした生物学的製剤の併用により，臨床的寛解・構造的寛解を治療目標とした，Treat-to-Target が治療戦略として実践されるようになった。また，2016 年 EULAR にて抗リウマチ薬による RA 治療推奨が改訂され，

MTX が十分に奏功しないかつ予後不良因子がある場合，JAK 阻害剤は生物学的製剤とともに RA 治療の選択肢のひとつとして推奨されるようになり，日本においてもトファシチニブとバリシチニブの 2 剤の JAK 阻害剤が製造販売承認を取得している。しかし，数多くの生物学的製剤や JAK 阻害剤が承認されている状況にもかかわらず，未だ低疾患活動性や臨床的寛解を達成できない患者は数多く存在する。高疾患活動性の患者においては，評価を頻回（1～3 カ月ごと）に行い，治療開始後 3 カ月以内に治療目標が達成できない場合は，治療を再考すべきとされている［日本リウマチ学会, 2014］。

以上のことから，既存薬が十分に奏功しないかつ予後不良因子がある RA 患者に対して治療選択肢の一つとして，新たな治療選択肢の開発が期待されている。

2.5.6.2　ベネフィット

ペフィシチニブに期待されるベネフィットを以下に示した。

臨床症状の改善

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では，プラセボを対照として，中等度及び重度の RA 患者に対するペフィシチニブ（25，50，100，150 mg）の用量反応性を DMARD 非併用下で検討した。1 日 1 回 12 週間経口投与したときの有効性の主要評価項目である 12 週時における ACR20%改善頻度は，プラセボ群 10.7%，ペフィシチニブ 25 mg 群 23.6%，50 mg 群 31.6%，100 mg 群 54.5%，150 mg 群 65.5%であり，プラセボ群と比べてペフィシチニブ 50 mg 群（P=0.021），100 mg 群（P<0.001），150 mg 群（P<0.001）で有意な改善及び用量反応性が確認された。また，ペフィシチニブ 100 mg 群，150 mg 群では投与 2 週後からプラセボ群に比べ有意差が認められた。

第 3 相試験［CL-RAJ3］では，MTX を含む DMARD で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に，プラセボを対照として，DMARD 併用下，若しくは非併用下でペフィシチニブ（100，150 mg）の有効性を検証した。1 日 1 回 12 週間経口投与したときの，12 週時における ACR20%改善頻度は，プラセボ群 30.7%，ペフィシチニブ 100 mg 群 57.7%，150 mg 群 74.5%であり，プラセボ群との比較におけるペフィシチニブ投与群（いずれも P<0.001）での有意な改善が認められ，また，ペフィシチニブ 100 mg 群と比較して，150 mg 群の有効性がより高かった。また，プラセボ群と比較し投与 4 週後からの改善効果が認められ，プラセボ群がペフィシチニブ投与に切り替わる 12 週時点まで同じ傾向であった。また，MTX 併用，MTX 以外の DMARD 併用，DMARD 非併用等，併用条件によるサブグループ解析の結果，併用条件にかかわらず一定の有効性が認められ，過去の生物学的製剤への効果不十分歴の有無や抗 TNF 製剤の使用歴などの患者背景にもよらず有効性が認められた。

第 3 相試験［CL-RAJ4］では，MTX で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に，プラセボを対照として，MTX 併用下でペフィシチニブ（100，150 mg）の有効性を検証した。1 日 1 回 12 週間経口投与したときの，12 週時における ACR20%改善頻度は，プラセボ群 21.8%，ペフィシチニブ 100 mg 群 58.6%，150 mg 群 64.4%であり，プラセボ群との比較におけるペフィシチニブ投与群（い

ずれも P<0.001）での有意な改善が認められた。また，ペフィシチニブ 100 mg 群よりも 150 mg 群の有効性がより高かったことや投与 4 週後から改善効果が認められたことは，第 3 相試験［CL-RAJ3］と同様であった。

疾患活動性の低下

DAS28-CRP の 12 週時のベースラインからの変化量は，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］ではペフィシチニブ 50 mg 群, 100 mg 群及び 150 mg 群で, 第 3 相試験[CL-RAJ3]及び第 3 相試験[CL-RAJ4]ではペフィシチニブ 100 mg 群，150 mg 群ともに有意な低下が認められ，DAS28-ESR についてもほぼ同様の結果であった。

また，寛解の達成指標である DAS28-CRP<2.6 を 12 週時点で達成した患者の割合についても，いずれの試験においてもペフィシチニブ 100 mg 群, 150 mg 群では統計学的な有意差が認められ，DAS28-ESR<2.6 を達成した患者の割合についても，第 3 相試験［CL-RAJ3］ではペフィシチニブ 150 mg 群において，第 3 相試験［CL-RAJ4］ではペフィシチニブ 100 mg 群，150 mg 群ともに統計学的有意差が認められた。さらに，関節リウマチ診療ガイドラインが推奨する 6 カ月以内の臨床的寛解を達成した割合については，12 週時点よりも増加し，第 3 相試験［CL-RAJ4］の 28 週時点では 100 mg 群と 150 mg 群でほぼ同程度の有効性が認められ, 第 3 相試験[CL-RAJ3]では 100 mg 群よりも 150 mg 群でさらに高い有効性が認められた。

関節破壊の進行抑制

関節破壊の進行抑制は，mTSS を用いて評価した。

第 3 相試験［CL-RAJ4］において，MTX で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に，プラセボを対照として，MTX 併用下でペフィシチニブ（100 mg，150 mg）の mTSS の変化量を検討した。1 日 1 回 28 週間経口投与したときの, 28 週時におけるベースラインからの mTSS 変化量を比較したところ, プラセボ群 3.37 に対し，ペフィシチニブ 100 mg 群 1.62，150 mg 群 1.03 であり，ペフィシチニブ投与群においてプラセボと比較して有意な関節破壊の進行抑制効果が認められた。mTSS の 2 つのコンポーネントである骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアについても同様にペフィシチニブ 100 mg 群，150 mg 群で統計学的有意差が認められた。

ベースライン時から 28 週時までの mTSS の変化量に関し，MTX の併用用量，副腎皮質ステロイドの併用の有無等, 併用条件によるサブグループ解析の結果, 併用条件にかかわらず 100 mg 群, 150 mg 群ともに一定の有効性が認められ, 抗 TNF 製剤の使用歴などの患者背景にもよらず有効性が認められた。また，ベースライン時の CRP が 1.0 以上，RA 罹病期間 5 年未満，mTSS が中央値を超えるような疾患活動性の高い集団では 150 mg の投与により，100 mg と比べより高い関節破壊の進行抑制が確認された。

身体機能障害の改善

RA の機能障害の改善については，HAQ-DI によって評価した。

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］のいずれにおいても，ペフィシチニブ 100 mg 群，150 mg 群において有意な改善が認められた。また，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］におけるペフィシチニブ 50 mg 群もプラセボ群と比較して改善の傾向が認められた。

長期投与時の有効性の維持

第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］は，投与期間を 52 週と設定し，長期投与時の有効性及び安全性を検討できるようデザインされた。投与開始時にペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群に割り付けられた被験者における 52 週間の有効性の維持が確認された。また，プラセボからペフィシチニブに切り替えた被験者における有効性の改善傾向も認められた。

さらに，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］の試験を完了した患者を対象に実施した継続投与試験［CL-RAJ2］では，ペフィシチニブを継続投与したときの有効性の維持が認められ，最長 300 週の有効性の維持が確認された（2018 年 5 月 31 日データカットオフ時点）。

2.5.6.3　リスク

RA 患者に対してペフィシチニブを投与した際の考慮するべきリスクについて，ペフィシチニブの個々の臨床試験，併合によって得られた安全性のデータ，及び他の RA 治療薬で報告されている安全性上のリスクなども踏まえながら検討した。

重篤な感染症

ペフィシチニブは，免疫反応に関与する JAK ファミリー（JAK1/JAK2/JAK3/TYK2）を阻害するため，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。

第 3 相試験併合ではプラセボで最大 6 カ月，実薬で最大 1 年間の曝露が行われた。ペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）における重篤な感染症の発現率は，プラセボに比べて高かったが，明らかな用量依存的な上昇は認められなかった（プラセボ：0.0/100 人・年，100 mg：2.8/100 人・年，150 mg：3.2/100 人・年，ペフィシチニブ［100 mg + 150 mg］：3.0/100 人・年，エタネルセプト：2.0/100 人・年）。また，第 2/3 相試験併合での重篤な感染症の発現率は 2.5/100 人・年であり，他の RA 治療薬で報告されている重篤な感染症の発現率と同程度であった。発現時期別の集計では，投与期間が長くなるにつれて，発現率が上昇するような傾向はみられなかった。第 2/3 相試験併合におけるサブグループ解析の結果から，年齢別の被験者の発現率は，65 歳以上で高い傾向が認められたが，この傾向は，類薬であるトファシチニブでも同様であった。

個別の有害事象でみると，ペフィシチニブの臨床試験において結核の報告はなかった。なお，2018 年 5 月 31 日のデータカットオフ時点では，継続投与試験［CL-RAJ2］の 1 例で肺結核（医師記載事象名：pulmonary tuberculosis suspected）が報告されていたが，データカットオフ後に精査結

果を踏まえて肺結核は否定され，本有害事象自体が取り下げられた。本試験では，活動性結核の既往・合併する患者を除外するため，胸部 X 線検査やツベルクリン反応検査，IFN-γ 応答測定（クォンティフェロン）等をスクリーニング検査として実施した。ペフィシチニブでの結核の発現は認められなかったものの，トファシチニブやバリシチニブにおいてはいずれも結核が発現したとの報告があることを踏まえ，同じ免疫抑制作用を有するペフィシチニブにおいても，治療を開始する際にはスクリーニング検査を考慮するべきである。また，日和見感染症の一つであるニューモシスチス・イロベチイ肺炎（Pneumocystis pneumonia：PCP）が第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］で各 1 例ずつ計 2 例に認められたが，治療により回復した。なお，継続投与試験［CL-RAJ2］では，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は発現しなかった。

以上の検討を踏まえ，重篤な感染症が発現するリスクに対し，トファシチニブやバリシチニブと同様に，添付文書（案）の「警告」，「禁忌」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」等で十分な注意喚起を行うとともに，「高齢者への投与」の項において，重篤な感染症の発現率が上昇する可能性についても記載する。また，リスク管理計画（案）においては「重要な特定されたリスク」と位置づけ，製造販売後の適切な監視計画及びリスク最小化策を講じる予定である。

帯状疱疹

帯状疱疹はトファシチニブやバリシチニブにおいて，他の RA 治療薬より発現率が高く，また欧米人に比べて日本人若しくは日本人を含むアジア人での発現率が高い傾向であるという報告［Tanaka et al, 2017; Winthrop et al, 2014］があることから，日本人を中心として臨床試験を実施したペフィシチニブにおいては注目すべき事象の一つと考えられた。

第 3 相試験併合の結果から，ペフィシチニブにおける帯状疱疹の発現率は，プラセボやエタネルセプトに比べて高い傾向であったが，用量依存的な上昇の傾向は認められなかった（プラセボ：2.3/100 人・年，100 mg：7.0/100 人・年，150 mg：4.0/100 人・年，ペフィシチニブ［100 mg + 150 mg］：5.5/100 人・年，エタネルセプト：2.6/100 人・年）。なお，水痘の発現はペフィシチニブの臨床試験を通して 1 例のみであった。また，エタネルセプトにおける帯状疱疹の発現率は，公表されている既存の生物学的製剤の日本人集団の帯状疱疹の発現率と同程度であった。

第 2/3 相試験併合での水痘を含む帯状疱疹の発現率は 6.5/100 人・年であり，海外第 2 相試験併合解析のうち，白人の RA 患者が中心の海外第 2 相試験併合（RA21/RA22/RA25）の発現率（1.4/100 人・年）と比べると発現率が高かった。この傾向は，トファシチニブやバリシチニブでの報告と同様であった。また，第 2/3 相試験併合における帯状疱疹の発現率をトファシチニブ及びバリシチニブで報告されている日本人若しくはアジア人種のデータと比較した場合，大きな違いはなかった。発現時期別の集計では，投与期間が長くなるにつれて，発現率が上昇するような傾向はみられなかった。第 2/3 相試験併合におけるサブグループ解析の結果から，年齢別の被験者の発現率は，65 歳以上で高かったが，帯状疱疹の増加は 50 歳以上の増加が主因子であるとの報告もあり［外山, 2011］，ペフィシチニブにおいても同様の傾向がみられた。

以上，ペフィシチニブ投与後の帯状疱疹の発現率は，エタネルセプトをはじめとする，既存の生物学的製剤との比較では発現率が高い傾向であったが，トファシチニブ，バリシチニブとは大きな違いはなかった。また，ペフィシチニブにおいて重篤な帯状疱疹や播種性帯状疱疹も認められていること，重篤な感染症のうち，肺炎に次ぎ多く発現した事象が帯状疱疹であることも踏まえ，トファシチニブやバリシチニブと同様，ヘルペスウイルスの再活性化の徴候や症状に十分注意し，徴候や症状を認めた際には，速やかな受診及び適切な処置を行うことが必要と考えられる。

以上を踏まえ，添付文書においては「重要な基本的注意」，「重大な副作用」及び「その他の注意」に帯状疱疹に関する注意喚起を設定する予定である。また，リスク管理計画（案）においては「重要な特定されたリスク」と位置づけ，製造販売後の適切な監視計画及びリスク最小化策を講じる予定である。

血液学的検査値の異常

ペフィシチニブの作用機序から想定される血液学的検査値の変動のうち，好中球数及びリンパ球数は緩やかに減少する傾向がみられた。また，第 3 相試験併合において，好中球数が 500/mm^3 を下回る患者はいなかった一方，リンパ球数においては，500/mm^3 を下回る患者が認められた。

ヘモグロビンは減少傾向を認めず，上昇する傾向を示した。しかし，僅かながらヘモグロビン減少の有害事象が報告されたことから，ペフィシチニブ投与開始前にヘモグロビン値が低い患者には注意喚起が必要と考えられた。

ペフィシチニブの臨床試験では，スクリーニング時や休薬・中断基準に好中球数，リンパ球数，ヘモグロビンに関する基準を設定しており，基準を下回る患者に対するペフィシチニブの投与経験が不足していること，本試験の臨床成績及びトファシチニブやバリシチニブでの報告等を踏まえ，添付文書（案）では「禁忌」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」及び「その他の注意」の項において，注意喚起を行う予定である。また，リスク管理計画（案）においては好中球数減少，リンパ球数減少，ヘモグロビン減少を「重要な特定されたリスク」と位置づけ，製造販売後の適切な監視計画及びリスク最小化策を講じる予定である。

脂質上昇

脂質上昇は心・脳血管イベントのリスクになりうることから，注目すべき有害事象の一つと考えられた。脂質関連の有害事象の発現率は，第 3 相試験併合において，プラセボで 3.5/100 人・年，100 mg で 5.8/100 人・年，150 mg で 9.8/100 人・年，ペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）で 7.8/100 人・年，エタネルセプトで 2.6/100 人・年であり，プラセボやエタネルセプトよりペフィシチニブでの発現率は高い傾向であり，またペフィシチニブ 100 mg に比べ，ペフィシチニブ 150 mg での発現率が高い傾向であった。また，ペフィシチニブ投与により脂質パラメータ（LDL コレステロール，HDL コレステロール，トリグリセリド等）の上昇傾向が認められた。一方，LDL/HDL 比の割合は，プラセボに比べペフィシチニブで減少する傾向が認められた。

脂質異常症などの有害事象に対してスタチン製剤の治療を受けた患者は，その後の脂質パラメータは改善する傾向が認められており，ペフィシチニブ投与中でも必要に応じて脂質異常症治療薬の投与等により適切な脂質コントロールが可能であった。

以上を踏まえ，添付文書（案）では「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項において注意喚起する予定である。なお，リスク管理計画（案）では，脂質上昇がリスク因子となることが知られている心血管系事象を「重要な潜在的リスク」として位置づけ，製造販売後の適切な監視計画及びリスク最小化策を講じる予定である。

悪性腫瘍

2018 年 5 月 31 日データカットオフ時点で，第 2/3 相試験併合において計 22 件の悪性腫瘍（うち 2 例は NMSC）が報告されている。第 3 相試験併合における悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率は，プラセボで 1.2/100 人・年，100 mg で 1.2/100 人・年，150 mg で 0.0/100 人・年，ペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）で 0.6/100 人・年，エタネルセプトで 0.5/100 人・年であり，ペフィシチニブ，プラセボ及びエタネルセプト間で大きな違いはなかった。なお，NMSC を含めた悪性腫瘍の発現率においても，プラセボやエタネルセプトとの比較において同様の傾向であった。また，第 2/3 相試験併合における悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率は 0.9/100 人・年であった。他の RA 治療薬において海外や国内外で報告されている悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率はペフィシチニブの発現率と大きな差はなかった。また，第 2/3 相試験併合において，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［Hori et al, 2015］と比較した悪性腫瘍（NMSC を含む）の SIR は 1.20 であり，国内 RA 患者の Cohort で報告された悪性腫瘍の SIR（0.745～1.18）と大きな違いはなかった［Harigai et al, 2016; Hashimoto et al, 2015; Yamada et al, 2011］。

以上のように，ペフィシチニブにおける悪性腫瘍の発現率は他剤と同程度であったが，臨床試験の中の限られた期間内での集積であることも踏まえ，添付文書（案）では「警告」，「重要な基本的注意」の項で注意喚起する予定である。また，リスク管理計画（案）においては「重要な潜在的リスク」と位置づけ，製造販売後の適切な監視計画及びリスク最小化策を講じる予定である。

消化管穿孔

消化管穿孔は RA 治療中の患者において報告される，稀ではあるが重篤な有害事象であり［Xie et al, 2016; Curtis et al, 2011］，消化管穿孔は発症すると生命予後に影響を及ぼすおそれがある。IL-6 阻害薬であるトシリズマブや JAK 阻害剤であるトファシチニブ，バリシチニブにおいて消化管穿孔が報告されており［Genovese et al, 2017; Wollenhaupt et al, 2014; Schiff et al, 2011］，ペフィシチニブにおいても発現の可能性が考えられた。

ペフィシチニブ投与により消化管穿孔が認められた患者は，継続投与試験［CL-RAJ2］において 4 例報告され，うち 1 例では，有害事象の結腸癌に起因して発症したと最終観察後に判断され，消化管穿孔に関連する有害事象は取り下げとなった。第 2/3 相試験併合における消化管穿孔の発

現率は 0.2/100 人・年であり，トファシチニブやバリシチニブで報告されている発現率と比べて大きな違いは認められなかった。

一般に, RA 患者において腸管憩室の存在に伴う憩室炎の合併は消化管穿孔の強いリスク因子である［Curtis et al, 2011］。ペフィシチニブでの発現例は限られているものの，発現した場合には早期の治療が重要となり，適切に処置が行われない場合には致命的な経過をたどるおそれがあること, トファシチニブやバリシチニブでも同様に消化管穿孔が報告されていることを踏まえ, ペフィシチニブの添付文書（案）でも「慎重投与」,「重大な副作用」の項において，注意喚起する予定である。また，リスク管理計画（案）においては「重要な特定されたリスク」と位置づけ，製造販売後の適切な監視計画及びリスク最小化策を講じる予定である。

ウイルス再活性化（帯状疱疹を除く）

ペフィシチニブ投与により，治験薬との関連性が否定できない B 型肝炎 DNA 増加（第 3 相試験［CL-RAJ3］），B 型肝炎再活性化（継続投与試験［CL-RAJ2］）が各 1 例，また治験薬との関連性は否定されたが C 型肝炎抗体陽性（第 3 相試験［CL-RAJ3］）が 1 例報告されている。ペフィシチニブ投与による影響は明らかにはなっていないものの，ペフィシチニブ投与開始時には適切なスクリーニングを行い，投与後も肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーを用いたモニタリング等により，ウイルス再活性化の徴候や症状に注意が必要である。この点を踏まえ，添付文書（案）では「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項で，ウイルス再活性化に関する注意喚起を行う予定である。また，日本においては RA 患者で B 型肝炎ウイルスの既往感染者の割合が多く［Mori & Fujiyama, 2015］, 他の RA 治療薬での報告があることなども踏まえ, リスク管理計画（案）においては，B 型肝炎ウイルスの再活性化を「重要な特定されたリスク」と位置づけ，製造販売後の適切な監視計画及びリスク最小化策を講じる予定である。

肝機能障害

肝機能障害関連の有害事象の発現率は，第 3 相試験併合において，プラセボで 21.9/100 人・年, 100 mg で 11.4/100 人・年, 150 mg で 18.7/100 人・年, ペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）で 15.0/100 人・年, エタネルセプトでは 14.1/100 人・年であり，プラセボ, ペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）及びエタネルセプトの間での大きな違いは認められなかった。ペフィシチニブはエタネルセプトと同様に AST や ALT 等の臨床検査値が上昇する傾向は認められたものの, 個別の患者でみると，その多くが正常範囲，若しくは正常を超えて上限の 2 倍以下であった。サブグループ解析の結果から，肝機能障害関連の有害事象の発現率は単剤投与と比べると MTX の併用で高く，MTX は肝機能障害関連の有害事象の発現に影響する因子と考えられた。

以上を踏まえ，AST や ALT の上昇を含む肝機能障害として，添付文書（案）では「重要な基本的注意」,「重大な副作用」の項で注意喚起する予定である。また，リスク管理計画（案）は肝機能障害を「重要な特定されたリスク」と位置づけ，製造販売後の適切な監視計画及びリスク最小化策を講じる予定である。

QT 短縮

海外 TQT 試験［CL-QT01］において，ペフィシチニブ投与による QT 短縮の傾向が認められた。その結果を受け，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］においてもペフィシチニブ投与により QT 間隔に及ぼす影響を評価した。その結果，ペフィシチニブの投与前後で QT 短縮の傾向がみられたが，有害事象として心電図 QT 短縮の報告はなかった。また，その他の QT 短縮に関連しうる有害事象の発現についても，特定の有害事象への偏りはなく，本剤投与による一定の傾向は認められなかった。ペフィシチニブは QT 短縮作用があると考えられるものの，上記の結果を踏まえ，本剤の安全性に影響を及ぼすことはないと考えられた。

一方，ペフィシチニブによる QT 短縮に関して，その機序の解明にまでは至っていないことに加え，先天性 QT 短縮症候群を有する患者など，ペフィシチニブ投与によって QT 短縮の悪化リスクの可能性を考慮すべきと考え，添付文書（案）においては「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項において，先天性 QT 短縮症候群の患者に対し注意喚起を行う予定である。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

2.5.6.2 のベネフィットの項で述べた通り，ペフィシチニブ 100 mg 1 日 1 回，150 mg 1 日 1 回のいずれの投与群においても主要評価項目である ACR20%改善率をはじめ，その他の臨床症状の改善や疾患活動性の低下に関連する副次評価項目について，プラセボ群と比較し有意な改善効果が認められた。2.5.4 で示したプラセボ群との ACR20%改善率の差の比較から，ペフィシチニブは臨床症状の改善に関してすでに市販されている JAK 阻害剤又は生物学的製剤と同程度の有効性を有すると考えられたが，DAS28-ESR や SDAI 等の寛解の指標に関してもペフィシチニブは既承認の JAK 阻害剤等と同程度の有効性を有すると考えられた［Tanaka et al, 2017; Taylor et al, 2017; van der Heijde et al, 2013］。また，継続投与試験［CL-RAJ2］では，第 3 相試験［CL-RAJ3］から移行した被験者の 69.3%，第 3 相試験［CL-RAJ4］から移行した被験者の 70.5%の被験者がカットオフ時点まで一度も 150 mg に増量することなく 100 mg 投与を継続しており，それらの患者集団における ACR20%改善率は高く維持され効果の減弱は認められなかったことから，100 mg 投与で十分な臨床症状の改善効果が得られる患者が多く存在することが示唆された。日米欧いずれのガイドラインにおいても，治療目標は臨床的寛解であり，少なくとも 6 カ月でこれを達成することを目指し，3 カ月で改善を認めない場合は治療方針を見直すことを推奨していることを踏まえると，3 カ月時点，6 カ月時点における臨床症状の改善効果の程度は重要と考えられるが，ペフィシチニブ 100 mg，150 mg による 12 週の ACR20%改善率，28 週の寛解の指標の達成率，及び 52 週と継続投与試験の ACR20%改善率の維持率等から，100 mg，150 mg いずれの投与でも十分な臨床症状の改善効果を得られると考えられた。

関節破壊の進行抑制の観点からは，第 3 相試験［CL-RAJ4］において mTSS のベースラインからの変化量について 100 mg 群と 150 mg 群のいずれもプラセボ群と比較し有効性が認められた。また，28 週時の mTSS のベースラインからの変化量の中央値は 100 mg 投与群，150 mg 投与群の

いずれも 0.00 であり，mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下の患者の割合はプラセボ群の 42.5%に対し 100 mg 群では 61.6%, 150 mg 群では 67.1%であったことから, 多くの患者において, 100 mg 投与, 150 mg 投与のいずれでも十分な関節破壊の進行抑制効果が得られることが示唆された。

以上より，ペフィシチニブ 100 mg 若しくは 150 mg の投与により，十分な臨床症状の改善や低疾患活動性の達成，関節破壊の進行抑制効果が得られると考えられた。ただし，大部分の有効性評価項目において 100 mg 群よりも 150 mg 群でより高い有効性を認めたことから，より早期に臨床的寛解を目指す近年の関節リウマチの治療の方針も踏まえると，有効性の観点からは，より多くの患者により高い有効性が期待できる 150 mg を通常用量とすべきと考えられた。また，ベースライン時の CRP が 1.0 mg/dL 未満等の比較的疾患活動性が高くない集団では，ペフィシチニブ 100 mg 群と 150 mg 群の有効性の差は大きくない一方, ベースライン時の CRP が 1.0 mg/dL 以上, RA 罹病期間 5 年未満, ベースライン時の mTSS が中央値を超えるような疾患活動性の高い集団では，150 mg の投与により，より高い関節破壊の進行抑制効果が認められたことから，疾患活動性が高く関節の構造的損傷の進行が速いと考えられる患者においては 150 mg の投与が特に推奨されると考えられた。

安全性の観点からは，ペフィシチニブ 100 mg 投与とペフィシチニブ 150 mg 投与の安全性プロファイルには大きな違いは認められなかった。重篤な感染症の発現率は他の RA 治療薬と同程度であり，帯状疱疹についても他の JAK 阻害剤と傾向は同じと考えられた。これらの発現率について投与量による明らかな差は認められなかった。また，本剤は JAK 阻害作用を有することから，造血系へ影響を及ぼす可能性があり，一部の臨床検査項目では用量依存的な変動の傾向が認められている。肝障害，脂質異常症など，関連する有害事象の発現率がペフィシチニブ 150 mg 投与で相対的に高い傾向を示すものも認められたが，このほかにリスクとして取り上げた項目も含め，必要に応じて適切なスクリーニングや投与後の処置及び観察を行うことにより，コントロールは可能と考えられた。一方で，65 歳以上の高齢者では重篤な感染症の発現率が上昇する傾向が認められており，本剤を慎重に投与する必要がある。TNF 阻害剤のガイドラインでは，投与に際し，感染症のリスク因子（年齢やステロイド薬の併用等）の存在や全身状態について十分に評価した上で投与するように記載されていること等［日本リウマチ学会, 2017］も踏まえると，年齢など患者個々の安全性上のリスク因子を有する場合等には，100 mg も治療選択肢になりうると考えられた。

これらを踏まえ，ペフィシチニブ 150 mg 1 日 1 回の投与を通常とし，年齢など患者個々の安全性上のリスク因子の有無等の安全性の観点を考慮し，患者の状態に応じてペフィシチニブ 100 mg 1 日 1 回を選択することが適切と考えられた。

日本リウマチ学会のガイドラインによれば，MTX の用量調整をはじめとし，使用される従来型 DMARD や生物学的製剤の種類や組み合わせ，用量や増減方法に関しては，RA の重症度や予後予

測因子，治療歴，併存疾患，併用薬剤，治療目標及びリスク因子などの患者の状況に基づき，医師と患者が協働することで個々に治療方針を決めるよう記載されている［日本リウマチ学会, 2014］。ペフィシチニブは，こうした日本の治療環境に合わせて，150 mg 1 日 1 回の投与を通常とし，患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与することが可能となっている。このように患者の状態に応じ用量を選択可能とすることで，患者にとって最適な投与量と新たな治療選択肢を提供できると考えられた。

ペフィシチニブのベネフィット・リスクバランスは良好であり，既存の生物学的製剤や JAK 阻害剤と同程度の効果を有し，用量の選択が可能な製剤である。単剤投与，若しくは既存の DMARD との併用により，既存治療で効果不十分な RA 患者に対し，新たな治療選択肢を提供できるものと考えている。

2.5.6.5　補遺

該当なし

2.5.7 参考文献

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010;69:1580-8.

Alzabin S, Abraham SM, Taher TE, Palfreeman A, Hull D, McNamee K, et al. Incomplete response of inflammatory arthritis to TNFα blockade is associated with the Th17 pathway. Ann Rheum Dis. 2012;71:1741-8.

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31:315-24.

Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. Drugs. 2017;77:521-46.

Curtis JR, Xie F, Chen L, Spettell C, McMahan RM, Fernandes J, et al. The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum. 2011;63:346-51.

Fridman JS, Scherle PA, Collins R, Burn TC, Li Y, Li J, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. J Immunol. 2010;184:5298-307.

Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T, Hyslop D, Macias WL, Rooney TP, et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 5.5 years: an updated integrated safety analysis (abstract). Arthritis Rheumatol. 2017;69 (Suppl 10).

Harigai M, Nanki T, Koike R, Tanaka M, Watanabe-Imai K, Komano Y, et al. Risk for malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs compared to the general population: a nationwide cohort study in Japan. Mod Rheumatol. 2016;26:642-50.

Hashimoto A, Chiba N, Tsuno H, Komiya A, Furukawa H, Matsui T, et al. Incidence of malignancy and the risk of lymphoma in Japanese patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. J Rheumatol. 2015;42:564-71.

Hori M, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. Jpn J Clin Oncol. 2015;45:884-91.

厚生労働省研究班．関節リウマチの診療マニュアル（改訂版）－診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン－．越智隆弘，山本一彦，龍順之助 編．日本リウマチ財団．2004.

三浦靖史．関節リウマチの最新治療．理学療法ジャーナル．2012;46:857-63.

Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1999;130:478-86.

Mori S, Fujiyama S. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: risk and prophylaxis recommendations. World J Gastroenterol. 2015;21:10274-89.

中島敦夫．抗リウマチ薬（DMARDs）．内科．2009;103:655-9.

日本リウマチ学会．関節リウマチ診療ガイドライン 2014．メディカルレビュー社．2014.

日本リウマチ学会．関節リウマチ（RA）に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン．2017.

O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2004;350:2591-602.

Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. Arthritis Res Ther. 2011;13:R141.

Shah RR. Drug-induced QT interval shortening: potential harbinger of proarrhythmia and regulatory perspectives. Br J Pharmacol. 2010;159:58-69.

Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68:1-26.

Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76:960-77.

Tanaka Y, Atsumi T, Amano K, Harigai M, Ishii T, Kawaguchi O, et al. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis: subgroup analyses of four multinational phase 3 randomized trials. Mod Rheumatol. 2017. doi: 10.1080/14397595.2017.1392057.

Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Morales LDC, Gonzaga JR, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2017;376:652-62.

外山望．本邦における帯状疱疹の大規模疫学調査．宮崎医会誌．2011;35:7-17.

van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. Arthritis Rheum. 2013;65:559-70.

Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014;66:2675-84.

Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. J Rheumatol. 2014;41:837-52.

Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Risk of gastrointestinal perforation among rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib, tocilizumab, or other biologic treatments. Arthritis Rheumatol. 2016;68:2612-7.

Yamada T, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Taniguchi A, Momohara S, et al. Incidence of malignancy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2011;31:1487-92.

Zampeli E, Vlachoyiannopoulos PG, Tzioufas AG. Treatment of rheumatoid arthritis: unraveling the conundrum. J Autoimmun. 2015;65:1-18.