目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.....5
2.7.1.1 背景及び概観.....5
2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観.....5
2.7.1.1.2 分析法及び試験方法の概観.....10
2.7.1.1.3 臨床試験の概観.....13
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....14
2.7.1.2.1 溶出試験.....14
2.7.1.2.2 臨床試験.....23
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....31
2.7.1.3.1 生物学的同等性.....32
2.7.1.3.2 食事の影響.....32
2.7.1.4 参考文献.....32
2.7.1.5 付録.....32

表

表 2.7.1-1 臨床試験に用いた製剤の成分及び分量の一覧（その 1, 第 1 相試験用製剤等）.....6
表 2.7.1-2 臨床試験に用いた製剤の成分及び分量の一覧（その 2，前期第 2 相試験用製剤等）.....6
表 2.7.1-3 臨床試験に用いた製剤の成分及び分量の一覧（その 3，後期第 2 相試験用製剤等）.....7
表 2.7.1-4 臨床試験に用いた製剤の成分及び分量の一覧（その 4, 第 3 相試験用製剤等）.....8
表 2.7.1-5 臨床試験に用いた製剤の成分及び分量の一覧（その 5, [redacted]製剤）.....9
表 2.7.1-6 申請製剤の成分及び分量.....9
表 2.7.1-7 国内第 1 相単回・反復投与試験で用いた血漿及び尿中ペフィシチニブ濃度測定法一覧.....10
表 2.7.1-8 海外臨床試験で用いた血漿，血漿透析液及び尿中ペフィシチニブ濃度測定法一覧.....11
表 2.7.1-9 国内臨床試験で用いた血漿中ペフィシチニブ及び代謝物濃度測定法一覧.....12
表 2.7.1-10 海外臨床試験で用いた血漿中ペフィシチニブ及び M4 濃度測定法一覧.....13

表 2.7.1-11 海外臨床試験で用いた血漿中 M1 及び M2 濃度測定法一覧 13
表 2.7.1-12 生物薬剤学的特性を検討した臨床試験一覧 14
表 2.7.1-13 臨床試験番号一覧及び各製剤の in vitro 溶出試験の要約 15
表 2.7.1-14 第 3 相試験用製剤 150 mg 錠及び第 3 相試験用製剤 100 mg 錠の溶出試験結果（その 1） 16
表 2.7.1-15 第 3 相試験用製剤 150 mg 錠及び第 3 相試験用製剤 100 mg 錠の溶出試験結果（その 2） 17
表 2.7.1-16 第 3 相試験用製剤 150 mg 錠及び[redacted]製剤 150 mg 錠の溶出試験結果（その 1） 18
表 2.7.1-17 第 3 相試験用製剤 150 mg 錠及び[redacted]製剤 150 mg 錠の溶出試験結果（その 2） 18
表 2.7.1-18 [redacted]製剤 150 mg 錠及び申請製剤 50 mg 錠の溶出試験結果（平均溶出率） 19
表 2.7.1-19 [redacted]製剤 150 mg 錠及び申請製剤 50 mg 錠の溶出試験結果（個々値） 19
表 2.7.1-20 [redacted]製剤 150 mg 錠及び申請製剤 100 mg 錠の溶出試験結果（平均溶出率）（その 1） 21
表 2.7.1-21 [redacted]製剤 150 mg 錠及び申請製剤 100 mg 錠の溶出試験結果（平均溶出率）（その 2） 21
表 2.7.1-22 [redacted]製剤 150 mg 錠及び申請製剤 100 mg 錠の溶出試験結果（個々値） 21
表 2.7.1-23 申請製剤 100 mg 錠及び申請製剤 50 mg 錠の溶出試験結果（平均溶出率）（その 1） 23
表 2.7.1-24 申請製剤 100 mg 錠及び申請製剤 50 mg 錠の溶出試験結果（平均溶出率）（その 2） 23
表 2.7.1-25 申請製剤 100 mg 錠及び申請製剤 50 mg 錠の溶出試験結果（個々値） 23
表 2.7.1-26 第 3 相試験用製剤 150 mg 錠及び[redacted]製剤 150 mg 錠投与時の薬物動態パラメータ［CL-PK27］ 24
表 2.7.1-27 薬物動態パラメータの製剤間比較［CL-PK27］ 24
表 2.7.1-28 [redacted]製剤を空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ［CL-PK12］ 25
表 2.7.1-29 薬物動態パラメータの用法間比較［CL-PK12］ 25
表 2.7.1-30 後期第 2 相試験用製剤（3 規格）投与時の薬物動態パラメータ［CL-PK18］ 26
表 2.7.1-31 薬物動態パラメータの製剤規格間比較［CL-PK18］ 26
表 2.7.1-32 前期第 2 相試験用製剤 25 mg 錠及び後期第 2 相試験用製剤 30 mg 錠投与時の薬物動態パラメータ［CL-PK19］ 27
表 2.7.1-33 薬物動態パラメータの製剤間及び用法間比較［CL-PK19］ 28
表 2.7.1-34 後期第 2 相試験用製剤 30 mg 錠及び[redacted]製剤 150 mg 錠投与時の薬物動態パラメータ［CL-PK09］ 29

表 2.7.1-35 薬物動態パラメータの製剤間及び用法間比較［CL-PK09］ 29
表 2.7.1-36 後期第 2 相試験用製剤 30 mg 錠と[redacted]製剤 150 mg 錠の食後投与時の薬物動態パラメータ［ARA1001］ 30
表 2.7.1-37 薬物動態パラメータの製剤間比較［ARA1001］ 30
表 2.7.1-38 海外単回投与試験における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ［CL-HV01］ 31
表 2.7.1-39 薬物動態パラメータの用法間比較［CL-HV01］ 31

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
Ae%	尿中排泄率
AUC	濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	時間 0 から無限時間まで外挿した AUC
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
CI	信頼区間
CL_R	腎クリアランス
C_{max}	最高濃度
GMR	幾何平均比
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー–タンデムマススペクトロメトリー
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
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
rBA	相対バイオアベイラビリティ
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高濃度到達時間

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　製剤開発過程の概観

ペフィシチニブ臭化水素酸塩（以下，本薬）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，最終的に本薬 62.4 mg（ペフィシチニブとして 50 mg）又は本薬 124.8 mg（ペフィシチニブとして 100 mg）を含有し，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。各臨床試験で使用した製剤の一覧を表 2.7.1-1～表 2.7.1-5 に，申請製剤の一覧を表 2.7.1-6 に示す。

表 2.7.1-1 に示す海外単回投与試験［CL-HV01］，海外反復投与試験［CL-HV02］，単回・反復投与試験［CL-HV03］等では[redacted]を使用した。

表 2.7.1-2 及び表 2.7.1-3 に示す海外乾癬前期第 2 相試験［CL-PS01］，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］及び海外後期第 2 相試験［CL-RA21 及び CL-RA22］等では，[redacted]，[redacted]等を含有する[redacted]を使用した。

表 2.7.1-4 に示す第 3 相試験［CL-RAJ3 及び CL-RAJ4］等においては，[redacted]の目的から[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。表 2.7.1-5 に示す[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。

表 2.7.1-6 に示す申請製剤 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（2.3.P.2.2.1 製剤設計）。

表 2.7.1-1　　臨床試験に用いた製剤の成分及び分量の一覧（その 1，第 1 相試験用製剤等）

用途 ［臨床試験番号］	［CL-HV01］	［CL-HV01］ ［CL-HV02］ ［CL-HV03］	［CL-HV01］ ［CL-HV02］ ［CL-HV03］ [redacted]
表示含量	1 mg	10 mg	100 mg
成分及び分量（mg）			
ペフィシチニブ臭化水素酸塩	1.25	12.48	124.8
[redacted]			

表 2.7.1-2　　臨床試験に用いた製剤の成分及び分量の一覧（その 2，前期第 2 相試験用製剤等）

用途 ［臨床試験番号］	［CL-PS01］ [redacted]	［CL-PS01］ [redacted] ［CL-PK19］	［CL-PS01］ [redacted]
表示含量	10 mg	25 mg	50 mg
成分及び分量（mg）			
ペフィシチニブ臭化水素酸塩	12.48	31.2	62.4
[redacted]			

表 2.7.1-3　　臨床試験に用いた製剤の成分及び分量の一覧（その 3，後期第 2 相試験用製剤等）

用途 ［臨床試験番号］	［CL-PK18］ ［CL-RAJ1］ ［CL-RA21］ ［CL-RA22］ [redacted]	［CL-PK18］ ［CL-RAJ1］ [redacted] ［CL-RA21］ ［CL-RA22］ [redacted]	[redacted] ［CL-PK09］ ［CL-PK18］ ［CL-PK19］ [redacted] ［CL-RAJ1］ [redacted] ［CL-RA21］ ［CL-RA22］ [redacted] ［ARA1001］ [redacted]
表示含量	5 mg	10 mg	30 mg
成分及び分量（mg）			
[redacted]			
ペフィシチニブ臭化水素酸塩	6.24	12.48	37.44
[redacted]			

表 2.7.1-4　　臨床試験に用いた製剤の成分及び分量の一覧（その 4，第 3 相試験用製剤等）

用途 ［臨床試験番号］	[redacted]	[redacted] ［CL-RAJ3］ ［CL-RAJ4］	[redacted] ［CL-PK27］ [redacted] ［CL-RAJ3］ ［CL-RAJ4］
表示含量	50 mg	100 mg	150 mg
成分及び分量（mg）			
[redacted]			
ペフィシチニブ臭化水素酸塩	62.40	124.80	187.20
[redacted]			

表 2.7.1-5　　臨床試験に用いた製剤の成分及び分量の一覧（その 5, [redacted]製剤）

用途 ［臨床試験番号］	［CL-PK09］ ［CL-PK12］ [redacted] ［CL-PK27］ ［ARA1001］
表示含量	150 mg
成分及び分量（mg）	
[redacted]	
ペフィシチニブ臭化水素酸塩	187.2
[redacted]	

表 2.7.1-6　　申請製剤の成分及び分量

表示含量	50 mg	100 mg
成分及び分量（mg）		
[redacted]		
ペフィシチニブ臭化水素酸塩 D-マンニトール ヒドロキシプロピルセルロース 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 結晶セルロース		
[redacted]		
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 軽質無水ケイ酸 フマル酸ステアリルナトリウム		
[redacted]		
ヒプロメロース タルク マクロゴール[redacted] 酸化チタン 黄色三二酸化鉄 三二酸化鉄		
合計（mg／錠）		

2.7.1.1.2 分析法及び試験方法の概観

2.7.1.1.2.1 溶出試験法

各種溶出試験法（日局一般試験法の溶出試験法第[redacted]法，液体クロマトグラフィー）は，試験法の妥当性が確認されている。

2.7.1.1.2.2 生体試料中濃度測定法

2.7.1.1.2.2.1 国内臨床試験で使用した血漿及び尿中ペフィシチニブ濃度測定法

国内第 1 相単回・反復投与試験で使用した血漿及び尿中ペフィシチニブ濃度測定法一覧を表 2.7.1-7 に示す。各測定法は，内部標準法を用いた液体クロマトグラフィータンデムマススペクトロメトリー（LC-MS/MS）法であり，検量線濃度範囲は，血漿で 0.25～250 ng/mL，尿で 2.5～2500 ng/mL である。本法はいずれも測定内及び測定間で実試料の測定に十分な精度及び真度を有し，かつ目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることが確認されている。

表 2.7.1-7　国内第 1 相単回・反復投与試験で用いた血漿及び尿中ペフィシチニブ濃度測定法一覧

試験番号	ME-0020	ME-0021
測定対象試料	血漿	尿
測定対象物質	ペフィシチニブ	ペフィシチニブ
分析機器及び検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS
定量下限（ng/mL）	0.25	2.5
試料使用量（mL）	0.05	0.05
濃度範囲（ng/mL）	0.25～250	2.5～2500
測定内真度（%）	−4.2～9.3	−5.1～8.6
測定間真度（%）	−2.4～8.5	−3.2～5.3
測定内精度（%）	0.8～3.8	0.8～3.2
測定間精度（%）	2.0～3.3	2.1～3.7
測定施設	[redacted]	[redacted]
対象の臨床試験	CL-HV03	CL-HV03
添付資料番号	5.3.1.4-1	5.3.1.4-2

[redacted]

2.7.1.1.2.2.2 海外臨床試験で使用した血漿，血漿透析液及び尿中ペフィシチニブ濃度測定法

海外の臨床試験で使用した血漿，血漿透析液及び尿中ペフィシチニブ濃度測定法一覧を表 2.7.1-8 に示す。各測定法は，内部標準法を用いた LC-MS/MS 法であり，検量線濃度範囲は，血漿及び血漿透析液で 0.25～250 ng/mL，尿で 2.5～2500 ng/mL である。本法はいずれも測定内及び測定間で実試料の測定に十分な精度及び真度を有し，かつ目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることが確認されている。

表 2.7.1-8　　海外臨床試験で用いた血漿，血漿透析液及び尿中ペフィシチニブ濃度測定法一覧

試験番号	ME-0009	ME-0010	ME-0017	ME-0074
測定対象試料	血漿	尿	血漿透析液	血漿
測定対象物質	ペフィシチニブ	ペフィシチニブ	ペフィシチニブ	ペフィシチニブ
分析機器及び検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
定量下限（ng/mL）	0.25	2.5	0.25	0.25
試料使用量（mL）	0.05	0.05	0.025	0.05
濃度範囲（ng/mL）	0.25～250	2.5～2500	0.25～250	0.25～250
測定内真度（%）	−0.2～15.6	−1.2～13.1	−10.3～7.6	1.5～6.0
測定間真度（%）	1.7～10.8	−0.6～10.4	−7.6～1.3	2.1～5.0
測定内精度（%）	1.3～9.9	0.5～5.7	1.0～5.1	0.4～3.2
測定間精度（%）	2.9～7.2	1.7～7.4	3.0～5.2	1.2～2.6
測定施設	APGD	APGD	APGD	[redacted]
対象の臨床試験	CL-HV01 CL-HV02 CL-PK01 CL-PK02 CL-PK03 CL-PK05 CL-PK13 CL-PK16	CL-HV01 CL-HV02 CL-PK03 CL-PK13	CL-HV02	UCO2001 ARA1001
添付資料番号	5.3.1.4-3	5.3.1.4-4	5.3.1.4-5	5.3.1.4-6，参考資料

APGD：Astellas Pharma Global Development, Inc.（旧 Astellas Pharma US, Inc.），[redacted]

2.7.1.1.2.2.3　国内臨床試験で使用した血漿中ペフィシチニブ及び代謝物濃度測定法

国内の臨床試験で使用した血漿中ペフィシチニブ及び代謝物濃度測定法の一覧を表 2.7.1-9 に示す。M2（アダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体）の濃度測定法は，ペフィシチニブとの同時測定法であり，M1（ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化及びアダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体）及び M4（ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化）の濃度測定法は，それぞれ単独の測定法である。各測定法は，内部標準法を用いた LC-MS/MS 法であり，検量線濃度範囲は，ペフィシチニブ及び M2 では 0.25～500 ng/mL，M1 及び M4 では 0.25～100 ng/mL である。これらの分析法は，いずれも測定内及び測定間で実試料の測定に十分な精度及び真度を有し，かつ目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることが確認されている。

表 2.7.1-9　　国内臨床試験で用いた血漿中ペフィシチニブ及び代謝物濃度測定法一覧

試験番号	ME-0044		ME-0073[a]		ME-0046	ME-0045
測定対象試料	血漿		血漿		血漿	血漿
測定対象物質	ペフィシチニブ	M2	ペフィシチニブ	M2	M1	M4
分析機器及び検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
定量下限（ng/mL）	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
試料使用量（mL）	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025
濃度範囲（ng/mL）	0.25～500	0.25～500	0.25～500	0.25～500	0.25～100	0.25～100
測定内真度（%）	−14.3～−0.8	−11.9～5.5	−1.6～6.2	−4.6～0.6	−8.0～0.9	−9.1～10.4
測定間真度（%）	−10.4～−4.7	−5.4～−2.1	−	−	−5.5～−1.1	−4.0～4.7
測定内精度（%）	2.1～5.8	1.9～5.6	0.6～9.4	1.7～6.0	1.2～7.2	1.6～9.3
測定間精度（%）	3.9～4.8	4.0～9.2	−	−	2.4～5.6	3.1～8.0
測定施設	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
対象の臨床試験	CL-RAJ1 CL-RAJ3 CL-RAJ4	CL-RAJ1	CL-PK10，CL-PK11 CL-PK12，CL-PK20 CL-PK27		CL-RAJ1 CL-PK10 CL-PK11 CL-PK20	CL-RAJ1 CL-PK10 CL-PK11 CL-PK20
添付資料番号	5.3.1.4-7		5.3.1.4-8		5.3.1.4-9	5.3.1.4-10

[redacted]

CL-RAJ3，CL-RAJ4，CL-PK12 及び CL-PK27 では，ペフィシチニブのみを測定した。

CL-RAJ3 は，韓国及び台湾においても実施した。

−：検討せず

a：ME-0044 分析法の追加バリデーション（ME-0044 の分析時間を 1 分延長した）

2.7.1.1.2.2.4　海外臨床試験で使用した血漿中ペフィシチニブ及び代謝物濃度測定法

海外の臨床試験で使用した血漿中ペフィシチニブ及び M4 濃度測定法の一覧を表 2.7.1-10 に，M1 及び M2 の濃度測定法の一覧を表 2.7.1-11 に示す。M4 の濃度測定法は，ペフィシチニブとの同時測定法であり，M1 及び M2 の濃度測定法は，両代謝物の同時測定法である。各測定法は，内部標準法を用いた LC-MS/MS 法であり，ペフィシチニブ及び各代謝物の検量線濃度範囲はいずれも 0.25～250 ng/mL である。これらの分析法は，いずれも測定内及び測定間で実試料の測定に十分な精度及び真度を有し，かつ目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることが確認されている。

表 2.7.1-10　海外臨床試験で用いた血漿中ペフィシチニブ及び M4 濃度測定法一覧

試験番号	ME-0034		ME-0049	
測定対象試料	血漿		血漿	
測定対象物質	ペフィシチニブ	M4	ペフィシチニブ	M4
分析機器及び検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
定量下限（ng/mL）	0.25	0.25	0.25	0.25
試料使用量（mL）	0.05	0.05	0.05	0.05
濃度範囲（ng/mL）	0.25～250	0.25～250	0.25～250	0.25～250
測定内真度（%）	−12.0～12.2	−11.0～4.7	−8.0～2.5	−5.2～4.3
測定間真度（%）	−1.6～9.3	−5.5～0.9	−4.0～0.8	−3.9～0.8
測定内精度（%）	0.0～6.7	1.3～9.5	0.6～4.3	0.6～8.3
測定間精度（%）	4.0～8.8	5.8～8.5	2.4～4.2	1.9～8.0
測定施設	APGD	APGD	[redacted]	[redacted]
対象の臨床試験	CL-PK18，CL-PK19，CL-PS01		CL-HV07，CL-PK04，CL-PK09，CL-PK26 CL-QT01，CL-RA21，CL-RA22	
添付資料番号	5.3.1.4-11		5.3.1.4-12	

APGD：Astellas Pharma Global Development, Inc.（旧 APUS：Astellas Pharma US, Inc.）

[redacted]

表 2.7.1-11　海外臨床試験で用いた血漿中 M1 及び M2 濃度測定法一覧

試験番号	ME-0035		ME-0050	
測定対象試料	血漿		血漿	
測定対象物質	M1	M2	M1	M2
分析機器及び検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
定量下限（ng/mL）	0.25	0.25	0.25	0.25
試料使用量（mL）	0.05	0.05	0.05	0.05
濃度範囲（ng/mL）	0.25～250	0.25～250	0.25～250	0.25～250
測定内真度（%）	−13.3～11.1	−7.3～18.7	−4.0～4.0	−4.1～2.1
測定間真度（%）	−1.3～7.1	2.3～8.9	−1.9～1.3	−2.7～0.6
測定内精度（%）	1.6～9.2	2.0～9.0	0.5～4.2	0.6～8.0
測定間精度（%）	2.8～11.6	2.9～13.1	1.4～4.0	1.7～4.0
測定施設	APGD	APGD	[redacted]	[redacted]
対象の臨床試験	CL-PK18，CL-PK19，CL-PS01		CL-HV07，CL-PK04，CL-PK09 CL-PK26，CL-QT01，CL-RA21，CL-RA22	
添付資料番号	5.3.1.4-13		5.3.1.4-14	

APGD：Astellas Pharma Global Development, Inc.（旧 APUS：Astellas Pharma US, Inc.）

[redacted]

2.7.1.1.3　臨床試験の概観

本剤の生物薬剤学的特性を検討した臨床試験を表 2.7.1-12 に示す。

第3相試験用製剤150 mg錠と[redacted]製剤150 mg錠を比較した生物学的同等性試験［CL-PK27］，並びに[redacted]製剤 150 mg 錠を用いた食事の影響試験［CL-PK12］を国内で実施した。

それ以外に，製剤間の相対バイオアベイラビリティ（rBA）検討を目的として，海外 rBA 試験［CL-PK09, CL-PK18, CL-PK19 及び ARA1001］を実施した。また，海外単回投与試験［CL-HV01］及び海外 rBA 試験［CL-PK09 及び CL-PK19］において，食事の影響を探索的に検討した。

表 2.7.1-12　生物薬剤学的特性を検討した臨床試験一覧

試験番号（添付資料番号）	主たる試験内容	実施地域 対象 被験者数（男性/女性）	剤形と用法・用量
CL-PK27 （5.3.1.2-1）	第 3 相試験用製剤と[redacted]製剤の生物学的同等性の検証	日本 健康成人 40（40/0）	剤形 : 第 3 相試験用製剤 150 mg 錠と[redacted]製剤 150 mg 錠 用法：空腹時 用量：150 mg
CL-PK12 （5.3.1.1-1）	食事の影響の検討	日本 健康成人 18（18/0）	剤形：[redacted]製剤 150 mg 錠 用法：空腹時及び食後 用量：150 mg
CL-PK18 （5.3.1.2-2）	製剤間の rBA 検討	米国 健康成人 30（26/4）	剤形：後期第 2 相試験用製剤 5 mg，10 mg 及び 30 mg 錠 用法：空腹時 用量：30 mg
CL-PK19 （5.3.1.2-3）	製剤間の rBA 検討及び食事の影響検討	米国 健康成人 24（19/5）	剤形：前期第 2 相試験用製剤 25 mg 錠及び後期第 2 相試験用製剤 30 mg 錠 用法：空腹時，又は食後 用量：150 mg
CL-PK09 （5.3.1.2-4）	製剤間の rBA 検討及び食事の影響検討	米国 健康成人 36（31/5）	剤形：後期第 2 相試験用製剤 30 mg 錠と[redacted]製剤 150 mg 錠 用法：空腹時，又は食後 用量：150 mg
ARA1001 （5.3.1.2-5）	食後投与での製剤間の rBA 検討	ベルギー 健康成人 20（9/11）	剤形：後期第 2 相試験用製剤 30 mg 錠と[redacted]製剤 150 mg 錠 用法：食後 用量：150 mg
CL-HV01[a] （5.3.3.1-1）	探索的食事の影響検討	米国 健康成人 8（8/0）[b]	剤形：[redacted] mg 及び[redacted] mg[redacted]製剤 用法：空腹時及び食後 用量：120 mg

a：食事の影響検討パートのみについて記述

b：実薬投与 6 例，プラセボ投与 2 例

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　溶出試験

本剤の生物薬剤学的特性を検討した臨床試験，並びに本申請において評価資料と位置付けた臨床試験に使用した製剤の，各品質試験条件における in vitro 溶出試験結果を表 2.7.1-13 に要約した。上記の臨床試験で使用した本剤[redacted] mg[redacted]，[redacted]mg[redacted]，[redacted] mg[redacted]，[redacted]mg[redacted]，[redacted]mg[redacted]，[redacted] mg[redacted]，[redacted] mg[redacted]，[redacted] mg[redacted]，[redacted] mg[redacted]及び[redacted] mg[redacted]は，いずれも[redacted]分以内に[redacted]%以上溶出した。

表 2.7.1-13　臨床試験番号一覧及び各製剤の in vitro 溶出試験の要約

剤形	表示含量	処方	ロット番号	使用用途 （臨床試験番号）	平均溶出率 （30 分値）
[redacted]					

2.7.1.2.1.1　第 3 相試験用製剤 150 mg 錠と第 3 相試験用製剤 100 mg 錠間の溶出挙動の比較

第 3 相試験［CL-RAJ3 及び CL-RAJ4］に用いた 150 mg 錠と 100 mg 錠について，平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして溶出挙動の比較を実施した。

150 mg 錠と 100 mg 錠は，[redacted]は[redacted]であり，[redacted]を考慮し，150 mg 錠は[redacted]の[redacted]，100 mg 錠は[redacted]の[redacted]とした。[redacted]の[redacted]の[redacted]，[redacted]の[redacted]の[redacted]の[redacted]により，両製剤の処方変更水準は[redacted]水準に該当する。両製剤ともに[redacted]であることから，ガイドラインに規定されている[redacted]（[redacted] rpm），[redacted]（[redacted] rpm），[redacted]（[redacted] rpm）及び[redacted]（[redacted] rpm）の条件で両製剤間の溶出挙動の同等性を評価した。

[redacted]については，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日の独立行政法人医薬品医療機器総合機構との相談（P[redacted]）にて，「[redacted]」との回答を得た。この回答に基づき，本試験及び以降の溶出性評価における[redacted]は[redacted]を用いた。

また，[redacted]においては，[redacted] mg が[redacted] mL に[redacted]ことより，[redacted]と[redacted]の[redacted]を[redacted]目的として，150 mg 錠は[redacted] mL 中に[redacted]錠，100 mg 錠は[redacted] mL 中に[redacted]錠の条件で実施した。150 mg 錠を標準製剤，100 mg 錠を試験製剤として溶出試験を行い，その結果を表 2.7.1-14 及び表 2.7.1-15 に示す。

試験結果

[redacted]，[redacted]及び[redacted]において，標準製剤は[redacted]分以内に平均[redacted]%以上溶出した。また，試験製剤においても，[redacted]分以内に平均[redacted]%以上溶出しており，同等性の判定基準である「[redacted]」に適合した。

[redacted]において，標準製剤は[redacted]分に[redacted]の[redacted]を示し，[redacted]は[redacted]の[redacted]を示している。そこで，平成 24 年 2 月 29 日事務連絡，別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A」Q.[redacted]を参考に，[redacted]である[redacted]分における溶出率を用いて比較を実施することとした。標準製剤である 150 mg 錠は[redacted]分において平均[redacted]%溶出した。一方，試験製剤である 100 mg 錠は[redacted]分において平均[redacted]%溶出し，同等性の判定基準である「[redacted]」に適合した。

以上の結果のとおり，それぞれの溶出試験条件において，基準を満たしたことから，第 3 相試験［CL-RAJ3 及び CL-RAJ4］に用いた 150 mg 錠と 100 mg 錠間の平均溶出挙動の同等性が示された。

表 2.7.1-14　第 3 相試験用製剤 150 mg 錠及び第 3 相試験用製剤 100 mg 錠の溶出試験結果（その 1）

試験液	平均溶出率	
	標準製剤（第 3 相試験用製剤 150 mg 錠）の溶出時間と平均溶出率	試験製剤（第 3 相試験用製剤 100 mg 錠）の溶出時間と平均溶出率
[redacted]		

試験条件：[redacted]，毎分[redacted]回転，[redacted]錠，[redacted] mL

表 2.7.1-15　第 3 相試験用製剤 150 mg 錠及び第 3 相試験用製剤 100 mg 錠の溶出試験結果（その 2）

試験液	平均溶出率	
	標準製剤（第 3 相試験用製剤 150 mg 錠）の溶出時間と平均溶出率	試験製剤（第 3 相試験用製剤 100 mg 錠）の溶出時間と平均溶出率
[redacted]		

試験条件：[redacted]，毎分[redacted]回転，[redacted]錠，標準製剤：[redacted] mL，試験製剤：[redacted] mL

2.7.1.2.1.2　第 3 相試験用製剤 150 mg 錠と[redacted]製剤 150 mg 錠間の溶出挙動の比較

[redacted]製剤 150 mg 錠は，第 3 相試験［CL-RAJ3 及び CL-RAJ4］に用いた第 3 相試験用製剤 150 mg 錠より，[redacted]の観点から[redacted]の[redacted]を行った製剤である。両製剤間の処方変更水準は[redacted]水準に該当し，生物学的同等性試験［CL-PK27］が実施され，両製剤間の生物学的同等性が確認されている（2.7.1.2.2.1 生物学的同等性試験［CL-PK27］）。

生物学的同等性試験［CL-PK27］で使用した第 3 相試験用製剤 150 mg 錠と[redacted]製剤 150 mg 錠について，平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして溶出挙動の比較を実施した。両製剤ともに[redacted]であることから，ガイドラインに規定されている[redacted]（[redacted] rpm），[redacted]（[redacted] rpm），[redacted]（[redacted] rpm）及び[redacted]（[redacted] rpm）の条件で処方変更に伴う溶出挙動の同等性を評価した。

第 3 相試験用製剤 150 mg 錠を標準製剤，[redacted]製剤 150 mg 錠を試験製剤として溶出試験を行い，その結果を表 2.7.1-16 及び表 2.7.1-17 に示す。

試験結果

[redacted]，[redacted]，[redacted]において，標準製剤は[redacted]分以内に平均[redacted]%以上溶出した。また，試験製剤においても，[redacted]分以内に平均[redacted]%以上溶出しており，同等性の判定基準である「[redacted]」に適合した。

[redacted]において，標準製剤である第 3 相試験用製剤 150 mg 錠は[redacted]分に[redacted]の[redacted]を示し，[redacted]は[redacted]の[redacted]を示している。そこで，平成 24 年 2 月 29 日事務連絡，別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A」Q.[redacted]を参考に，[redacted]である[redacted]分における溶出率を用いて比較を実施することとした。標準製剤である第 3 相試験用製剤 150 mg 錠は[redacted]分において平均[redacted]%溶出した。一方，試験製剤である[redacted]製剤 150 mg 錠は[redacted]分において平均[redacted]%溶出し，同等性の判定基準である「[redacted]」に適合した。

以上の結果のとおり，それぞれの溶出試験条件において，基準を満たしたことから，生物学的同等性試験［CL-PK27］で使用した第 3 相試験用製剤 150 mg 錠と[redacted]製剤 150 mg 錠間の平均溶出挙動の同等性が示された。

また，いずれの試験条件においても，「[redacted]」の判定基準である「[redacted]」若しくは「[redacted]」には該当しなかった。

表 2.7.1-16　第 3 相試験用製剤 150 mg 錠及び[redacted]製剤 150 mg 錠の溶出試験結果（その 1）

試験液	平均溶出率	
	標準製剤（第 3 相試験用製剤 150 mg 錠）の溶出時間と平均溶出率	試験製剤（[redacted]製剤 150 mg 錠）の溶出時間と平均溶出率
[redacted]		

試験条件：[redacted]，毎分[redacted]回転，[redacted]錠，[redacted] mL

表 2.7.1-17　第 3 相試験用製剤 150 mg 錠及び[redacted]製剤 150 mg 錠の溶出試験結果（その 2）

試験液	平均溶出率	
	標準製剤（第 3 相試験用製剤 150 mg 錠）の溶出時間と平均溶出率	試験製剤（[redacted]製剤 150 mg 錠）の溶出時間と平均溶出率
[redacted]		

試験条件：[redacted]，毎分[redacted]回転，[redacted]錠，[redacted] mL

2.7.1.2.1.3　[redacted]製剤 150 mg 錠と申請製剤 50 mg 錠間の溶出挙動の比較

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，申請製剤 50 mg 錠について，平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして溶出挙動の比較を実施した。

[redacted]製剤 150 mg 錠と申請製剤 50 mg 錠は，[redacted]及び[redacted]の[redacted]が[redacted]であり，また[redacted]の[redacted]の[redacted]も[redacted]であることより，含量間の処方変更水準は[redacted]水準となる。その為，[redacted]水準に規定されている，[redacted]の[redacted]に[redacted]（[redacted] rpm）の条件で製剤間の溶出挙動の同等性を評価した。[redacted]製剤 150 mg 錠を標準製剤，申請製剤 50 mg 錠を試験製剤として溶出試験を行い，その結果を表 2.7.1-18 及び表 2.7.1-19 に示す。

<u>試験結果</u>

【平均溶出率】

[redacted]において，標準製剤は[redacted]分以内に平均[redacted]%以上溶出した。試験製剤においても，[redacted]分以内に平均[redacted]%以上溶出しており，判定基準である「[redacted]」に適合した。

【個々の溶出率】

最終比較時点において，試験製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲を超えるものはなく，ガイドライン判定基準に適合した。

以上の結果のとおり，平均溶出率及び個々の溶出率の基準を満たしたことから，[redacted]製剤 150 mg 錠と，申請製剤 50 mg 錠間の溶出挙動の同等性が示された。このことから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，申請製剤 50 mg 錠は生物学的に同等であると判断された。

表 2.7.1-18　[redacted]製剤 150 mg 錠及び申請製剤 50 mg 錠の溶出試験結果（平均溶出率）

試験液	平均溶出率	
	標準製剤（[redacted]製剤 150 mg 錠）の溶出時間と平均溶出率	試験製剤（申請製剤 50 mg 錠）の溶出時間と平均溶出率
[redacted]		

試験条件：[redacted]，毎分[redacted]回転，[redacted]錠，[redacted] mL

表 2.7.1-19　[redacted]製剤 150 mg 錠及び申請製剤 50 mg 錠の溶出試験結果（個々値）

試験液	最終比較時点	標準製剤（[redacted]製剤 150 mg 錠）の平均溶出率	試験製剤（申請製剤 50 mg 錠）の溶出率	
			個々値	平均値
[redacted]				

試験条件：[redacted]，毎分[redacted]回転，[redacted]錠，[redacted] mL

2.7.1.2.1.4　[redacted]製剤 150 mg 錠と申請製剤 100 mg 錠間の溶出挙動の比較

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，申請製剤 100 mg 錠について，平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして溶出挙動の比較を検討した。

[redacted]製剤 150 mg 錠と，申請製剤 100 mg 錠は，[redacted]は[redacted]であり，[redacted]を考慮し，[redacted]製剤 150 mg 錠は[redacted]の[redacted]，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。[redacted]の[redacted]の[redacted]，[redacted]の[redacted]の[redacted]の[redacted]により，両製剤の含量間の処方変更水準は[redacted]水準に該当する。両

製剤ともに[redacted]であることから，ガイドラインに規定されている[redacted]（[redacted] rpm），[redacted]（[redacted] rpm），[redacted]（[redacted] rpm）及び[redacted]（[redacted] rpm）の条件で両製剤間の溶出挙動の同等性を評価した。[redacted]においては，[redacted] mg が[redacted] mL に[redacted]ことより，[redacted]と[redacted]の[redacted]を[redacted]目的として，[redacted]製剤 150 mg 錠は[redacted] mL 中に[redacted]錠，申請製剤 100 mg 錠は[redacted] mL 中に[redacted]錠の条件で実施した。[redacted]製剤 150 mg 錠を標準製剤，申請製剤 100 mg 錠を試験製剤として溶出試験を行い，その結果を表 2.7.1-20～表 2.7.1-22 に示す。

試験結果（[redacted]）

【平均溶出率】

[redacted]において，標準製剤は[redacted]分以内に平均[redacted]%以上溶出した。また，試験製剤においても，[redacted]分以内に平均[redacted]%以上溶出しており，同等性の判定基準である「[redacted]」に適合した。

【個々の溶出率】

最終比較時点において，試験製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲を超えるものはなく，判定基準に適合した。

試験結果（[redacted]）

【平均溶出率】

[redacted]において，標準製剤は[redacted]分に[redacted]の[redacted]を示し，[redacted]は[redacted]の[redacted]を示している。そこで，平成 24 年 2 月 29 日事務連絡，別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A」Q.[redacted]を参考に，[redacted]である[redacted]分における溶出率を用いて比較を実施することとした。標準製剤は[redacted]分において平均[redacted]%溶出した。一方，試験製剤は[redacted]分において平均[redacted]%溶出し，同等性の判定基準である「[redacted]」に適合した。

【個々の溶出率】

最終比較時点において，試験製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲を超えるものはなく，判定基準に適合した。

以上の結果のとおり，それぞれの溶出試験条件において，平均溶出率及び個々の溶出率の基準を満たしたことから，[redacted]製剤 150 mg 錠と，申請製剤 100 mg 錠間の溶出挙動の同等性が示された。このことから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，申請製剤 100 mg 錠は生物学的に同等であると判断された。

表 2.7.1-20 [redacted]製剤 150 mg 錠及び申請製剤 100 mg 錠の溶出試験結果（平均溶出率）（その 1）

試験液	平均溶出率	
	標準製剤（[redacted]製剤 150 mg 錠）の溶出時間と平均溶出率	試験製剤（申請製剤 100 mg 錠）の溶出時間と平均溶出率
[redacted]		

試験条件：[redacted]，毎分[redacted]回転，[redacted]錠，[redacted] mL

表 2.7.1-21 [redacted]製剤 150 mg 錠及び申請製剤 100 mg 錠の溶出試験結果（平均溶出率）（その 2）

試験液	平均溶出率	
	標準製剤（[redacted]製剤 150 mg 錠）の溶出時間と平均溶出率	試験製剤（申請製剤 100 mg 錠）の溶出時間と平均溶出率
[redacted]		

試験条件：[redacted]，毎分[redacted]回転，[redacted]錠，標準製剤：[redacted] mL，試験製剤：[redacted] mL

表 2.7.1-22 [redacted]製剤 150 mg 錠及び申請製剤 100 mg 錠の溶出試験結果（個々値）

試験液	最終比較時点	標準製剤（[redacted]製剤 150 mg 錠）の平均溶出率	試験製剤（申請製剤 100 mg 錠）の溶出率	
			個々値	平均値
[redacted]				

a 試験条件：[redacted]，毎分[redacted]回転，[redacted]錠，[redacted] mL
b 試験条件：[redacted]，毎分[redacted]回転，[redacted]錠，標準製剤：[redacted] mL，試験製剤：[redacted] mL

2.7.1.2.1.5 申請製剤 100 mg 錠と申請製剤 50 mg 錠間の溶出挙動の比較

申請製剤 100 mg 錠と申請製剤 50 mg 錠について，平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして溶出挙動の比較を検討した。

申請製剤 100 mg 錠と申請製剤 50 mg 錠は，[redacted]は[redacted]であり，[redacted]を考慮し，申請製剤 100 mg 錠は淡赤色のフィルムコーティング錠，申請製剤 50 mg 錠は黄色のフィルムコーティング錠とした。[redacted]の[redacted]の[redacted]，[redacted]の[redacted]の[redacted]の[redacted]により，両製剤の含量間の処方変更水準は[redacted]水準に該当する。両製剤ともに[redacted]であることから，ガイドラインに規定されている[redacted]（[redacted] rpm），[redacted]（[redacted] rpm），[redacted]（[redacted] rpm）及び[redacted]（[redacted] rpm）の条件で両製剤間の溶出挙動の同等性を評価した。[redacted]においては，[redacted] mg が[redacted] mL に[redacted]こ

とより，[redacted]と[redacted]の[redacted]を[redacted]目的として，申請製剤 100 mg 錠は[redacted] mL 中に[redacted]錠，申請製剤 50 mg 錠は[redacted] mL 中に[redacted]錠の条件で実施した。申請製剤 100 mg 錠を標準製剤，申請製剤 50 mg 錠を試験製剤として溶出試験を行い，その結果を表 2.7.1-23～表 2.7.1-25 に示す。

試験結果（[redacted]）

【平均溶出率】

[redacted]において，標準製剤は[redacted]分以内に平均[redacted]%以上溶出した。また，試験製剤においても，[redacted]分以内に平均[redacted]%以上溶出しており，同等性の判定基準である「[redacted]」に適合した。

【個々の溶出率】

最終比較時点において，試験製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲を超えるものはなく，判定基準に適合した。

試験結果（[redacted]）

【平均溶出率】

[redacted]において，標準製剤は[redacted]分に[redacted]の[redacted]を示し，[redacted]は[redacted]の[redacted]を示している。そこで，平成 24 年 2 月 29 日事務連絡，別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A」Q.[redacted]を参考に，[redacted]である[redacted]分における溶出率を用いて比較を実施することとした。標準製剤は[redacted]分において平均[redacted]%溶出した。一方，試験製剤は[redacted]分において平均[redacted]%溶出し，同等性の判定基準である「[redacted]」に適合した。

【個々の溶出率】

最終比較時点において，試験製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲を超えるものはなく，判定基準に適合した。

以上の結果のとおり，それぞれの溶出試験条件において，平均溶出率及び個々の溶出率の基準を満たしたことから，申請製剤 100 mg 錠と申請製剤 50 mg 錠間の溶出挙動の同等性が示された。このことから申請製剤 100 mg 錠と申請製剤 50 mg 錠は生物学的に同等であると判断された（2.3.P.2.2.1 製剤設計）。

表 2.7.1-23　申請製剤 100 mg 錠及び申請製剤 50 mg 錠の溶出試験結果（平均溶出率）（その 1）

試験液	平均溶出率	
	標準製剤（申請製剤 100 mg 錠）の溶出時間と平均溶出率	試験製剤（申請製剤 50 mg 錠）の溶出時間と平均溶出率
[redacted]		

試験条件：[redacted]，毎分[redacted]回転，[redacted]錠，[redacted] mL

表 2.7.1-24　申請製剤 100 mg 錠及び申請製剤 50 mg 錠の溶出試験結果（平均溶出率）（その 2）

試験液	平均溶出率	
	標準製剤（申請製剤 100 mg 錠）の溶出時間と平均溶出率	試験製剤（申請製剤 50 mg 錠）の溶出時間と平均溶出率
[redacted]		

試験条件：[redacted]，毎分[redacted]回転，[redacted] mL，標準製剤：[redacted]錠，試験製剤：[redacted]錠

表 2.7.1-25　申請製剤 100 mg 錠及び申請製剤 50 mg 錠の溶出試験結果（個々値）

試験液	最終比較時点	標準製剤（申請製剤 100 mg 錠）の平均溶出率	試験製剤（申請製剤 50 mg 錠）の溶出率	
			個々値	平均値
[redacted]				

a 試験条件：[redacted]，毎分[redacted]回転，[redacted]錠，[redacted] mL
b 試験条件：[redacted]，毎分[redacted]回転，[redacted] mL，標準製剤：[redacted]錠，試験製剤：[redacted]錠

2.7.1.2.2 臨床試験

製剤間のバイオアベイラビリティ，及び食事の影響を検討した臨床試験 7 試験の試験デザインと結果を以下に要約する。なお，海外単回投与試験［CL-HV01］に関しては，食事の影響の検討結果のみ本項に記載し，その他の検討結果は 2.7.2 臨床薬理試験に記載する。

2.7.1.2.2.1 生物学的同等性試験［CL-PK27］

添付資料 5.3.1.2-1

国内で実施した生物学的同等性試験［CL-PK27］は，第 3 相試験用製剤 150 mg 錠と[redacted]製剤 150 mg 錠の生物学的同等性の検証を目的とし，平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準拠して，健康成人（20～43 歳）を対象とした，無作為化，非盲検，2 群 2 時期のクロスオーバー試験とした。被験者 40 例を[redacted]製剤先行群又は第 3 相試験用製剤先行群へ各 20 例割り当てた。第 1 期及び第 2 期に[redacted]製剤 150 mg 錠又は第 3 相試験用製剤 150 mg 錠 1 錠をそれぞれ単回経口投与した。被験者は投与前日の 22 時以降絶

食し，朝食を摂らずに本剤を投与した。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）を主要評価項目とし，第 3 相試験用製剤 150 mg 錠投与時に対する[redacted]製剤 150 mg 錠投与時の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均比（GMR）の 90%信頼区間（CI）が 0.80～1.25 の範囲内であったとき，生物学的に同等であると判定した。時期 1 の Day 4 で中止した 1 例を除き，試験を完了した 39 例を生物学的同等性評価対象集団とした。薬物動態パラメータの要約統計を表 2.7.1-26 に，薬物動態パラメータの製剤間比較を表 2.7.1-27 に示した。

第 3 相試験用製剤投与時に対する[redacted]製剤投与時の C_{max} 及び AUC_t の GMR（90%CI）は，それぞれ 1.109（0.991～1.241）及び 1.046（0.946～1.156）であった。C_{max} 及び AUC_t の 90%CI が，いずれも 0.80～1.25 の範囲に収まっており，生物学的同等性の判断基準を満たした。このことから，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。なお，両製剤投与時の最高濃度到達時間（t_{max}）及び消失半減期（$t_{1/2}$）は同様の値であった。

表 2.7.1-26　第 3 相試験用製剤 150 mg 錠及び[redacted]製剤 150 mg 錠投与時の薬物動態パラメータ［CL-PK27］

薬物動態パラメータ	要約統計量	[redacted]製剤 150 mg 錠投与	第 3 相試験用製剤 150 mg 錠投与
C_{max}（ng/mL）	例数	39	39
	平均値（標準偏差）	524.5（183.8）	466.6（139.7）
	中央値（最小値－最大値）	507.6（120.2－991.1）	474.2（144.6－702.8）
AUC_{inf}（ng·h/mL）	例数	37	38
	平均値（標準偏差）	1932（417.5）	1832（440.9）
	中央値（最小値－最大値）	2023（437.0－2515）	1705（609.0－2645）
AUC_t（ng·h/mL）	例数	39	39
	平均値（標準偏差）	1924（410.3）	1843（450.6）
	中央値（最小値－最大値）	2015（422.5－2516）	1706（578.0－2652）
t_{max}（h）	例数	39	39
	中央値（最小値－最大値）	1.500（1.000－3.000）	1.500（1.000－6.000）
$t_{1/2}$（h）	例数	37	38
	平均値（標準偏差）	9.350（7.427）	10.58（9.787）
	中央値（最小値－最大値）	5.842（3.124－35.80）	5.477（3.044－43.60）

Source: CL-PK27 CSR Table 12.4.2.2

表 2.7.1-27　薬物動態パラメータの製剤間比較［CL-PK27］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI （下限～上限）
C_{max}	[redacted]製剤／ 第 3 相試験用製剤	1.109	0.991～1.241
AUC_t		1.046	0.946～1.156

Source: CL-PK27 CSR Table 12.4.3

2.7.1.2.2.2　食事の影響試験［CL-PK12］

添付資料 5.3.1.1-1

国内で実施した食事の影響試験［CL-PK12］は，健康成人（21～43 歳）を対象とした，無作為化，非盲検，2 群 2 時期のクロスオーバー試験である。被験者 18 例に[redacted]製剤 150 mg 錠を経

ロ投与した。被験者は投与前日の 22 時以降絶食し，空腹時投与の場合は朝食を摂らずに本剤を投与，食後投与の場合は食後 10 分以内に本剤を投与した。食事は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準拠した高脂肪食とした。時期 1 の Day 6 で中止した 1 例を除き，17 例が試験を完了した。薬物動態パラメータの要約統計を表 2.7.1-28 に，薬物動態パラメータの用法間比較を表 2.7.1-29 に示した。

空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び時間 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}）の GMR（90%CI）は，それぞれ 1.564（1.388～1.762）及び 1.368（1.227～1.525）であり，食後投与により曝露量が増加し，C_{max} が 56.4%，AUC_{last} が 36.8%上昇した。空腹時及び食後投与時の t_{max} 及び $t_{1/2}$ に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.1-28　[redacted]製剤を空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ［CL-PK12］

薬物動態パラメータ	要約統計量	食後投与	空腹時投与
C_{max}（ng/mL）	例数	17	18
	平均値（標準偏差）	698.5（213.2）	447.6（138.7）
	中央値（最小値－最大値）	671.0（414.8－1186）	385.7（243.6－752.8）
AUC_{inf}（ng･h/mL）	例数	17	18
	平均値（標準偏差）	2227（440.5）	1665（518.3）
	中央値（最小値－最大値）	2250（1358－2746）	1655（997.6－2852）
AUC_{last}（ng･h/mL）	例数	17	18
	平均値（標準偏差）	2217（441.9）	1645（506.5）
	中央値（最小値－最大値）	2243（1346－2729）	1653（981.4－2724）
t_{max}（h）	例数	17	18
	中央値（最小値－最大値）	2.000（1.000－3.000）	1.500（1.000－3.000）
$t_{1/2}$（h）	例数	17	18
	平均値（標準偏差）	9.314（7.801）	12.01（11.29）
	中央値（最小値－最大値）	5.585（4.000－31.00）	8.049（3.675－46.14）

Source: CL-PK12 CSR Table 12.4.2

表 2.7.1-29　薬物動態パラメータの用法間比較［CL-PK12］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI （下限～上限）
C_{max}	食後投与／ 空腹時投与	1.564	1.388～1.762
AUC_{last}		1.368	1.227～1.525

Source: CL-PK12 CSR Table 12.4.3

2.7.1.2.2.3　海外 rBA 試験［CL-PK18］

添付資料 5.3.1.2-2

海外 rBA 試験［CL-PK18］は，後期第 2 相試験用製剤の 3 種の製剤規格（5 mg 錠，10 mg 錠及び 30 mg 錠）間の rBA を検討することを目的とし，健康成人（24～54 歳）を対象とした，無作為化，非盲検，6 群 3 時期のクロスオーバー試験である。被験者 30 例に 5 mg 錠を 6 錠，10 mg 錠を 3 錠，又は 30 mg 錠を 1 錠，空腹時経口投与した。薬物動態パラメータの要約統計を表 2.7.1-30 に，薬物動態パラメータの製剤規格間比較を表 2.7.1-31 に示した。

30 mg 錠を 1 錠投与時に対する 5 mg 錠を 6 錠，又は 10 mg 錠を 3 錠投与時の C_{max} 及び AUC_{last} の GMR（90%CI）は，それぞれ 1.0061（0.9179～1.1027）及び 1.0166（0.9603～1.0763），又は 0.9996（0.9117～1.0961）及び 1.0205（0.9637～1.0806）であり，異なる 3 規格の製剤投与後の曝露量の比は，ほぼ 1 であった。

表 2.7.1-30　後期第 2 相試験用製剤（3 規格）投与時の薬物動態パラメータ［CL-PK18］

薬物動態パラメータ	要約統計量	5 mg 錠 6 錠投与	10 mg 錠 3 錠投与	30 mg 錠 1 錠投与
C_{max}（ng/mL）	例数	30	29	29
	平均値 （標準偏差）	86.152 （23.9417）	84.107 （18.7874）	83.609 （18.5849）
	中央値 （最小値－最大値）	83.460 （19.70 − 147.73）	83.940 （23.52 − 130.45）	83.570 （42.12 − 123.51）
AUC_{inf} （ng·h/mL）	例数	28	28	29
	平均値 （標準偏差）	335.74 （77.526）	332.55 （66.631）	325.52 （71.855）
	中央値 （最小値－最大値）	340.07 （126.3 − 508.2）	317.30 （212.9 − 530.1）	305.11 （226.7 − 503.4）
AUC_{last} （ng·h/mL）	例数	30	29	29
	平均値 （標準偏差）	327.91 （75.290）	325.18 （66.070）	319.92 （73.012）
	中央値 （最小値－最大値）	331.01 （123.4 − 502.5）	311.09 （201.6 − 525.9）	290.53 （219.4 − 501.0）
t_{max}（h）	例数	30	29	29
	平均値 （標準偏差）	1.208 （0.3610）	1.177 （0.2830）	1.201 （0.3354）
	中央値 （最小値－最大値）	1.000 （0.50 − 2.00）	1.000 （1.00 − 2.00）	1.000 （0.25 − 2.00）
$t_{1/2}$（h）	例数	28	28	29
	平均値 （標準偏差）	7.033 （5.4583）	10.234 （8.0906）	9.713 （9.1421）
	中央値 （最小値－最大値）	5.661 （2.17 − 30.58）	6.736 （2.11 − 33.77）	5.696 （1.79 − 38.88）

Source: CL-PK18 CSR Table 12.4.2.1

表 2.7.1-31　薬物動態パラメータの製剤規格間比較［CL-PK18］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI （下限～上限）
C_{max}	5 mg 錠 6 錠／ 30 mg 錠 1 錠	1.0061	0.9179～1.1027
AUC_{last}		1.0166	0.9603～1.0763
C_{max}	10 mg 錠 3 錠／ 30 mg 錠 1 錠	0.9996	0.9117～1.0961
AUC_{last}		1.0205	0.9637～1.0806

Source: CL-PK18 CSR Table 12.4.3

2.7.1.2.2.4　海外 rBA 試験［CL-PK19］

添付資料 5.3.1.2-3

海外 rBA 試験［CL-PK19］は，前期第 2 相試験用製剤 25 mg 錠と後期第 2 相試験用製剤 30 mg 錠の rBA，並びに後期第 2 相試験用製剤 30 mg 錠の食事の影響を検討することを目的とし，健康成人（18～55 歳）を対象とした，無作為化，非盲検，6 群 3 時期のクロスオーバー試験である。被験者 24 例に 25 mg 錠 6 錠を食後，あるいは 30 mg 錠 5 錠を空腹時又は食後に投与した。薬物動態パラメータの要約統計を表 2.7.1-32 に，薬物動態パラメータの製剤間及び用法間比較を表 2.7.1-33 に示した。

25 mg 錠投与時に対する 30 mg 錠投与時の C_{max} 及び AUC_{last} の GMR（90%CI）は，それぞれ 1.0509（0.9639～1.1458）及び 0.9794（0.9498～1.0100）であり，両製剤投与後の曝露量の比は，ほぼ 1 であった。また，30 mg 錠の空腹投与時に対する食後投与時の C_{max} 及び AUC_{last} の GMR（90%CI）は，それぞれ 1.3403（1.1240～1.5982）及び 1.2705（1.1209～1.4400）であり，食後投与により曝露量が増加し，C_{max} が 34.0%，AUC_{last} が 27.1%上昇した。

表 2.7.1-32　　前期第 2 相試験用製剤 25 mg 錠及び後期第 2 相試験用製剤 30 mg 錠投与時の薬物動態パラメータ［CL-PK19］

薬物動態パラメータ	要約統計量	30 mg 錠 食後 5 錠投与	25 mg 錠 食後 6 錠投与	30 mg 錠 空腹時 5 錠投与
C_{max}（ng/mL）	例数	24	24	24
	平均値 （標準偏差）	433.720 （134.4825）	410.506 （125.9723）	330.777 （99.4547）
	中央値 （最小値－最大値）	408.730 （227.66 − 761.92）	394.770 （175.24 − 813.60）	353.300 （63.37 − 531.63）
AUC_{inf} （ng·h/mL）	例数	24	24	24
	平均値 （標準偏差）	1649.32 （318.937）	1680.07 （326.177）	1352.42 （384.283）
	中央値 （最小値－最大値）	1642.84 （904.8 − 2550.1）	1659.17 （1188.1 − 2936.4）	1358.87 （536.3 − 2128.1）
AUC_{last} （ng·h/mL）	例数	24	24	24
	平均値 （標準偏差）	1638.35 （316.055）	1667.66 （323.326）	1336.23 （389.462）
	中央値 （最小値－最大値）	1630.25 （899.3 − 2532.9）	1634.78 （1185.9 − 2905.0）	1343.77 （428.9 − 2069.0）
t_{max}（h）	例数	24	24	24
	中央値 （最小値－最大値）	2.000 （1.00 − 6.00）	2.000 （1.00 − 4.00）	1.500 （0.50 − 2.00）
$t_{1/2}$（h）	例数	24	24	24
	平均値 （標準偏差）	11.905 （6.9608）	12.308 （7.0142）	10.820 （7.8512）
	中央値 （最小値－最大値）	11.040 （3.93 − 33.28）	11.191 （4.16 − 29.61）	7.701 （4.38 − 36.52）

Source: CL-PK19 CSR Table 12.4.2.1

表 2.7.1-33　薬物動態パラメータの製剤間及び用法間比較［CL-PK19］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI （下限～上限）
C_{max}	後期第 2 相試験用製剤・食後投与／ 前期第 2 相試験用製剤・食後投与	1.0509	0.9639～1.1458
AUC_{last}		0.9794	0.9498～1.0100
C_{max}	後期第 2 相試験用製剤・食後投与／ 後期第 2 相試験用製剤・空腹時投与	1.3403	1.1240～1.5982
AUC_{last}		1.2705	1.1209～1.4400

Source: CL-PK19 CSR Table 12.4.3

2.7.1.2.2.5　海外 rBA 試験［CL-PK09］

参考資料 5.3.1.2-4

海外 rBA 試験［CL-PK09］は，後期第 2 相試験用製剤 30 mg 錠と[redacted]製剤 150 mg 錠の空腹投与時の rBA，並びに[redacted]製剤 150 mg 錠の食事の影響を検討することを目的とし，健康成人（19～55 歳）を対象とした，無作為化，非盲検，3 群 3 時期のクロスオーバー試験である。被験者 36 例に 30 mg 錠 5 錠を空腹時，あるいは 150 mg 錠 1 錠を空腹時又は食後に投与した。薬物動態パラメータの要約統計を表 2.7.1-34 に，薬物動態パラメータの製剤間及び用法間比較を表 2.7.1-35 に示した。

後期第 2 相試験用製剤 30 mg 錠投与時に対する[redacted]製剤 150 mg 錠投与時の C_{max} 及び AUC_{last} の GMR（90%CI）は，それぞれ 1.0785（0.9457～1.2299）及び 1.0097（0.8923～1.1425）であり，両製剤投与後の曝露量の比は，ほぼ 1 であった。また[redacted]製剤 150 mg 錠の空腹投与時に対する食後投与時の C_{max} 及び AUC_{last} の GMR（90%CI）は，それぞれ 1.5955（1.3981～1.8208）及び 1.4157（1.2722～1.5753）であり，食後投与により曝露量が増加し，C_{max} が 59.6%，AUC_{last} が 41.6%上昇した。

表 2.7.1-34　後期第 2 相試験用製剤 30 mg 錠及び[redacted]製剤 150 mg 錠投与時の薬物動態パラメータ［CL-PK09］

薬物動態パラメータ	要約統計量	[redacted]製剤 150 mg 錠		後期第 2 相試験用製剤 30 mg 錠
		食後 1 錠投与	空腹時 1 錠投与	空腹時 5 錠投与
C_{max}（ng/mL）	例数	34	35	35
	平均値（標準偏差）	417.3（114.7）	270.8（92.34）	246.4（77.47）
	中央値（最小値－最大値）	419.7（170－637）	267.9（53.7－452）	232.9（61.7－420）
AUC_{inf}（ng·h/mL）	例数	33	32	34
	平均値（標準偏差）	1651（242.3）	1191（379.4）	1181（311.1）
	中央値（最小値－最大値）	1630（1203－2089）	1218（322－1960）	1214（647－1664）
AUC_{last}（ng·h/mL）	例数	34	35	34
	平均値（標準偏差）	1611（261.6）	1197（373.7）	1155（312.1）
	中央値（最小値－最大値）	1590（993－2076）	1208（317－1943）	1156（643－1661）
t_{max}（h）	例数	34	35	35
	中央値（最小値－最大値）	2.000（1.00－4.00）	2.000（0.500－3.00）	2.000（1. 00－4.02）
$t_{1/2}$（h）	例数	33	32	34
	平均値（標準偏差）	14.28（11.56）	10.23（5.666）	15.24（11.59）
	中央値（最小値－最大値）	11.40（3.56－62.3）	8.863（4.22－28.2）	10.71（5.07－51.2）

Source: CL-PK09 CSR Table 12.4.2.1

表 2.7.1-35　薬物動態パラメータの製剤間及び用法間比較［CL-PK09］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限～上限）
C_{max}	[redacted]製剤・空腹時投与／後期第 2 相試験用製剤・空腹時投与	1.0785	0.9457～1.2299
AUC_{last}		1.0097	0.8923～1.1425
C_{max}	[redacted]製剤・食後投与／[redacted]製剤・空腹時投与	1.5955	1.3981～1.8208
AUC_{last}		1.4157	1.2722～1.5753

Source: CL-PK09 CSR Table 12.4.3.1

2.7.1.2.2.6　海外 rBA 試験［ARA1001］

参考資料 5.3.1.2-5

海外 rBA 試験［ARA1001］は，後期第 2 相試験用製剤 30 mg 錠と[redacted]製剤 150 mg 錠の食後投与時の rBA を検討することを目的とし，健康成人（22～55 歳）を対象とした，無作為化，非盲検, 2 群 2 時期のクロスオーバー試験である。被験者 20 例に 30 mg 錠 5 錠を食後, あるいは 150 mg 錠 1 錠を食後に投与した。薬物動態パラメータの要約統計を表 2.7.1-36 に，薬物動態パラメータの製剤間比較を表 2.7.1-37 に示した。

[redacted]製剤 150 mg 錠投与時に対する後期第 2 相試験用製剤 30 mg 錠投与時の C_{max} 及び AUC_{last} の GMR（90%CI）は，それぞれ 1.01（0.92～1.12）及び 0.98（0.95～1.01）であり，両製剤投与後の曝露量の比は，ほぼ 1 であった。

表 2.7.1-36　後期第 2 相試験用製剤 30 mg 錠と[redacted]製剤 150 mg 錠の食後投与時の薬物動態パラメータ［ARA1001］

薬物動態パラメータ	要約統計量	後期第 2 相試験用製剤 30 mg 錠 食後 5 錠投与	[redacted]製剤 150 mg 錠 食後 1 錠投与
C_{max}（ng/mL）	例数	20	20
	平均値（標準偏差）	555（145）	553（152）
	中央値（最小値－最大値）	508（369－817）	525（273－808）
AUC_{inf}（ng·h/mL）	例数	18	15
	平均値（標準偏差）	2002（423）	1953（497）
	中央値（最小値－最大値）	2099（1184－2823）	1967（1241－2994）
AUC_{last}（ng·h/mL）	例数	20	20
	平均値（標準偏差）	1956（419）	2007（443）
	中央値（最小値－最大値）	1971（1181－2817）	2114（1229－2977）
t_{max}（h）	例数	20	20
	中央値（最小値－最大値）	2.00（1.00－4.00）	2.00（1.00－4.00）
$t_{1/2}$（h）	例数	18	15
	平均値（標準偏差）	12.3（7.53）	13.3（7.53）
	中央値（最小値－最大値）	12.3（3.21－32.1）	10.3（3.36－26.3）

Source: ARA1001 CSR Table TABPK3

表 2.7.1-37　薬物動態パラメータの製剤間比較［ARA1001］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI （下限～上限）
C_{max}	後期第 2 相試験用製剤・食後投与／[redacted]製剤・食後投与	1.01	0.92～1.12
AUC_{last}		0.98	0.95～1.01

Source: ARA1001 CSR Table TPK01

2.7.1.2.2.7　海外単回投与試験［CL-HV01］

添付資料 5.3.3.1-1

海外単回投与試験［CL-HV01］は，健康成人を対象とした，プラセボ対照，用量漸増試験である。本試験詳細は 2.7.2.2.2.1 海外単回投与試験［CL-HV01］に記載し，本項では本試験の食事の影響検討パートについてのみ記述する。本試験の食事の影響検討パートでは，8 例の被験者（実薬 6 例，プラセボ 2 例）に，第 1 相試験用[redacted]を用いて本剤 120 mg をまず空腹時に投与し，1 週間以上の休薬後に同一被験者に本剤 120 mg を食後に投与した。薬物動態パラメータの要約統計を表 2.7.1-38 に，薬物動態パラメータの用法間比較を表 2.7.1-39 に示した。

空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{last} の GMR（90%CI）は，それぞれ 1.0534（1.0132～1.0952）及び 1.2775（1.0250～1.5921）であり，食後投与により曝露量が増加し，C_{max} が 5.3%，

AUC_{last} が 27.8%上昇した。なお，空腹時投与と比較して食後投与では尿中排泄率（Ae%）も若干増加したが，腎クリアランス（CL_R）に変化は認められなかった。

表 2.7.1-38　海外単回投与試験における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ［CL-HV01］

薬物動態パラメータ	要約統計量	食後投与	空腹時投与
C_{max}（ng/mL）	例数	5	6
	平均値（標準偏差）	240.200（63.6765）	231.500（52.3326）
	中央値 （最小値－最大値）	250.000 （163.00 − 306.00）	247.000 （161.00 − 296.00）
AUC_{inf}（ng·h/mL）	例数	5	6
	平均値（標準偏差）	1336.765（271.5872）	1043.087（145.9306）
	中央値 （最小値－最大値）	1349.368 （1023.14 − 1748.72）	1042.348 （876.59 − 1219.04）
AUC_{last}（ng·h/mL）	例数	5	6
	平均値（標準偏差）	1325.871（260.2714）	1031.748（151.8523）
	中央値 （最小値－最大値）	1338.527 （1019.86 − 1715.13）	1037.996 （849.00 − 1206.12）
t_{max}（h）	例数	5	6
	中央値 （最小値－最大値）	4.000 （0.50 − 6.05）	1.500 （1.03 − 2.00）
$t_{1/2}$（h）	例数	5	6
	平均値（標準偏差）	8.925（5.5191）	10.279（6.9586）
	中央値 （最小値－最大値）	6.720 （4.61 − 17.85）	9.125 （3.49 − 22.73）
Ae%（%）	例数	5	6
	平均値（標準偏差）	14.667（2.6303）	11.709（1.1588）
	中央値 （最小値－最大値）	14.976 （10.71 − 17.51）	11.661 （9.88 − 13.44）
CL_R（L/h）	例数	5	6
	平均値（標準偏差）	13.51（2.829）	13.80（1.952）
	中央値 （最小値－最大値）	12.32 （10.9 − 17.6）	13.93 （11.3 − 16.0）

Source: CL-HV01 CSR Table 12.4.2.1, 12.4.2.2

表 2.7.1-39　薬物動態パラメータの用法間比較［CL-HV01］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI （下限～上限）
C_{max}	食後投与／ 空腹時投与	1.0534	1.0132～1.0952
AUC_{last}		1.2775	1.0250～1.5921

Source: CL-HV01 CSR Table 12.4.3.2

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 生物学的同等性

国内で実施した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 錠は互いに生物学的に同等であることが確認された。この[redacted]製剤 150 mg 錠は申請製剤 100 mg 錠及び申請製剤 50 mg 錠と[redacted]の[redacted]が[redacted]となる処方である。

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 錠と申請製剤 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 相試験で使用された第 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。

2.7.1.3.2 食事の影響

国内で実施した食事の影響試験［CL-PK12］において，[redacted]製剤 150 mg 錠を食後に投与したとき，空腹時投与と比較して曝露量が増加し，C_{max} が 56.4%，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曝露量が増加する傾向は，他の食事の影響を検討した臨床生物薬剤学試験でも一貫して示されている。

以上のことから，本剤を食後に投与することにより，空腹時投与と比較して，ペフィシチニブの曝露量は増加すると考えられる。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

2.7.1.4 参考文献

該当なし

2.7.1.5 付録

該当なし

目次

2.7.2　臨床薬理試験 8
2.7.2.1　背景及び概観 8
2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概観 8
2.7.2.1.2　臨床薬理試験の概観 11
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 14
2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 14
2.7.2.2.2　臨床薬理試験 26
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 63
2.7.2.3.1　基本的薬物動態特性 63
2.7.2.3.2　吸収 65
2.7.2.3.3　分布 65
2.7.2.3.4　代謝 66
2.7.2.3.5　排泄 67
2.7.2.3.6　内因性要因 67
2.7.2.3.7　外因性要因 75
2.7.2.3.8　生理学的薬物速度論モデル解析 80
2.7.2.3.9　母集団薬物動態解析 81
2.7.2.3.10　薬力学評価（QT 間隔への影響） 83
2.7.2.4　特別な試験 84
2.7.2.5　参考文献 84
2.7.2.6　付録 84

表

表 2.7.2-1　ヒト生体試料を用いた試験一覧（その 1） 9
表 2.7.2-2　ヒト生体試料を用いた試験一覧（その 2） 10
表 2.7.2-3　ヒト生体試料を用いた試験一覧（その 3） 11
表 2.7.2-4　ヒト生体試料を用いた試験一覧（その 4） 11
表 2.7.2-5　臨床薬理試験一覧（その 1） 12
表 2.7.2-6　臨床薬理試験一覧（その 2） 13
表 2.7.2-7　臨床薬理試験一覧（その 3） 14

表 2.7.2-8　ヒト CYP 分子種の代謝活性に対するペフィシチニブ及び M2 の阻害作用.....17
表 2.7.2-9　CYP2C8 及び 3A の代謝に対するペフィシチニブの時間依存的阻害作用.....17
表 2.7.2-10 CYP 分子種に対するペフィシチニブの誘導作用（酵素活性）.....18
表 2.7.2-11 CYP 分子種に対するペフィシチニブの誘導作用（mRNA）.....18
表 2.7.2-12 P-gp 発現細胞単層膜を用いたペフィシチニブの経細胞輸送の評価.....19
表 2.7.2-13 P-gp 発現細胞単層膜を用いた代謝物 M2 の経細胞輸送の評価.....19
表 2.7.2-14 海外健康成人に本剤を空腹時単回投与したときのペフィシチニブの薬物動態パラメータ［CL-HV01］（その 1）.....27
表 2.7.2-15 海外健康成人に本剤を空腹時単回投与したときのペフィシチニブの薬物動態パラメータ［CL-HV01］（その 2）.....28
表 2.7.2-16 海外健康成人に本剤を反復投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-HV02］（その 1）.....30
表 2.7.2-17 海外健康成人に本剤を反復投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-HV02］（その 2）.....31
表 2.7.2-18 海外健康成人に本剤を反復投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-HV02］（その 3）.....32
表 2.7.2-19 日本人健康成人に本剤を空腹時単回投与したときのペフィシチニブの薬物動態パラメータ［CL-HV03］.....34
表 2.7.2-20 白人健康成人に本剤を空腹時単回投与したときのペフィシチニブの薬物動態パラメータ［CL-HV03］.....35
表 2.7.2-21 日本人健康成人に本剤を 1 日 2 回反復投与したときのペフィシチニブの薬物動態パラメータ［CL-HV03］（その 1）.....36
表 2.7.2-22 日本人健康成人に本剤を 1 日 2 回反復投与したときのペフィシチニブの薬物動態パラメータ［CL-HV03］（その 2）.....37
表 2.7.2-23 海外健康成人に本剤を食後単回投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-HV07］.....38
表 2.7.2-24 海外健康成人に ^{14}C 標識ペフィシチニブを食後単回投与したときの放射能及びペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK03］.....39
表 2.7.2-25 海外健康成人に ^{14}C 標識ペフィシチニブを投与したときの薬物動態パラメータの比較［CL-PK03］.....39
表 2.7.2-26 海外健康成人に ^{14}C 標識ペフィシチニブを食後単回投与したときの放射能及びペフィシチニブ排泄率［CL-PK03］.....40
表 2.7.2-27 海外健康成人に本剤を単独又はベラパミルと併用投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK04］.....41
表 2.7.2-28 本剤単独又はベラパミル併用投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較［CL-PK04］.....41

表 2.7.2-29 海外健康成人にミダゾラムを単独又は本剤と併用投与したときのミダゾラム薬物動態パラメータ［CL-PK05］ 42
表 2.7.2-30 ミダゾラム単独又は本剤併用投与時のミダゾラム薬物動態パラメータの比較［CL-PK05］ 43
表 2.7.2-31 海外健康成人に本剤を単独又はミダゾラムと併用投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK05］ 43
表 2.7.2-32 本剤単独又はミダゾラム併用投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較［CL-PK05］ 44
表 2.7.2-33 海外健康成人にロスバスタチンを単独又は本剤と併用投与したときのロスバスタチン薬物動態パラメータ［CL-PK26］ 45
表 2.7.2-34 ロスバスタチン単独又は本剤併用投与時のロスバスタチン薬物動態パラメータの比較［CL-PK26］ 45
表 2.7.2-35 海外健康成人に本剤を単独又はロスバスタチンと併用投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK26］ 46
表 2.7.2-36 本剤単独又はロスバスタチン併用投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較［CL-PK26］ 46
表 2.7.2-37 国内健康成人にメトホルミンを単独又は本剤と併用投与したときのメトホルミン薬物動態パラメータ［CL-PK20］ 47
表 2.7.2-38 メトホルミン単独又は本剤併用投与時のメトホルミン薬物動態パラメータの比較［CL-PK20］ 47
表 2.7.2-39 国内健康成人に本剤を単独又はメトホルミンと併用投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK20］ 48
表 2.7.2-40 本剤単独又はメトホルミン併用投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較［CL-PK20］ 48
表 2.7.2-41 海外 RA 患者に MTX を単独又は本剤と併用投与したときの MTX 薬物動態パラメータ［CL-PK13］ 49
表 2.7.2-42 MTX 単独又は本剤併用投与時の MTX 薬物動態パラメータの比較[CL-PK13] 49
表 2.7.2-43 海外 RA 患者に本剤を単独又は MTX と併用投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK13］ 50
表 2.7.2-44 本剤単独又は MTX 併用投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較［CL-PK13］ 50
表 2.7.2-45 海外健康成人に MMF を単独又は本剤と併用投与したときの MPA 薬物動態パラメータ［CL-PK01］ 51
表 2.7.2-46 MMF 単独又は本剤併用投与時の MPA 薬物動態パラメータの比較[CL-PK01] 51

表 2.7.2-47 海外健康成人に本剤を単独又は MMF と併用投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK01］ 52
表 2.7.2-48 本剤単独又は MMF 併用投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較［CL-PK01］ 52
表 2.7.2-49 海外健康成人にタクロリムスを単独又は本剤と併用投与したときのタクロリムス薬物動態パラメータ［CL-PK02］ 53
表 2.7.2-50 タクロリムス単独又は本剤併用投与時のタクロリムス薬物動態パラメータの比較［CL-PK02］ 53
表 2.7.2-51 海外健康成人に本剤を単独又はタクロリムスと併用投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK02］ 54
表 2.7.2-52 本剤単独又はタクロリムス併用投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較［CL-PK02］ 54
表 2.7.2-53 海外健康成人にタクロリムス（経口）を単独又は本剤と併用投与したときのタクロリムス薬物動態パラメータ［CL-PK16］ 55
表 2.7.2-54 タクロリムス（経口）単独又は本剤併用投与時のタクロリムス薬物動態パラメータの比較［CL-PK16］ 55
表 2.7.2-55 海外健康成人に本剤を単独又はタクロリムス（経口）と併用投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK16］ 56
表 2.7.2-56 本剤単独又はタクロリムス（経口）と併用投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較［CL-PK16］ 56
表 2.7.2-57 海外健康成人にタクロリムス（静注）を単独又は本剤と併用投与したときのタクロリムス薬物動態パラメータ［CL-PK16］ 57
表 2.7.2-58 タクロリムス（静注）単独又は本剤併用投与時のタクロリムス薬物動態パラメータの比較［CL-PK16］ 57
表 2.7.2-59 海外健康成人に本剤を単独又はタクロリムス（静注）と併用投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK16］ 58
表 2.7.2-60 本剤単独又はタクロリムス（静注）併用投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較［CL-PK16］ 58
表 2.7.2-61 国内腎機能正常者又は腎機能障害患者に本剤（150 mg）を空腹時に単回投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK11］ 59
表 2.7.2-62 国内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［CL-PK11］ 59
表 2.7.2-63 国内肝機能正常者又は肝機能障害患者に本剤（150 mg）を空腹時に単回投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK10］ 60
表 2.7.2-64 国内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［CL-PK10］ 61

表 2.7.2-65 海外健康成人に本剤を食後に単回投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-QT01］ 62
表 2.7.2-66 海外健康成人にモキシフロキサシンを食後に単回投与したときのモキシフロキサシン薬物動態パラメータ［CL-QT01］ 62
表 2.7.2-67 本剤あるいはモキシフロキサシン投与時の ddQTcF［CL-QT01］ 62
表 2.7.2-68 日本人及び白人健康成人におけるペフィシチニブ薬物動態の用量比例性....63
表 2.7.2-69 日本人健康成人に本剤を 1 日 1 回反復投与時のペフィシチニブトラフ濃度....64
表 2.7.2-70 RA 患者に本剤を 1 日 1 回反復投与時のペフィシチニブトラフ濃度....65
表 2.7.2-71 国内健康成人に本剤を 1 日 1 回反復投与時のペフィシチニブ及び代謝物薬物動態パラメータ 67
表 2.7.2-72 日本人及び白人健康成人に本剤を単回投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較 68
表 2.7.2-73 日本人，アジア人，あるいは非アジア人健康成人に本剤を 1 日 1 回反復投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータ 69
表 2.7.2-74 日本，韓国及び台湾 RA 患者における，本剤服薬後のペフィシチニブ濃度 69
表 2.7.2-75 日本人，アジア人，あるいは非アジア人健康成人に本剤を 1 日 1 回反復投与時の代謝物薬物動態パラメータ 70
表 2.7.2-76 海外健康成人女性又は男性に本剤を単回又は反復投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較 71
表 2.7.2-77 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....71
表 2.7.2-78 腎機能正常者又は腎機能障害患者に本剤投与時の代謝物薬物動態パラメータ ...73
表 2.7.2-79 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....74
表 2.7.2-80 肝機能正常者又は肝機能障害患者に本剤投与時の代謝物薬物動態パラメータ ...75
表 2.7.2-81 健康成人に本剤 100 mg を 1 日 2 回又は 150 mg を 1 日 1 回反復投与時のペフィシチニブの C_{max}....78
表 2.7.2-82 RA 患者に対する PPK モデル構築時に検討した共変量候補パラメータ 81
表 2.7.2-83 RA 患者に対する最終 PPK モデルにおける推定パラメータ 82
表 2.7.2-84 シミュレーションにより推定したペフィシチニブ曝露量 82

図

図 2.7.2-1　ペフィシチニブのヒトにおける主要代謝経路及び関与する代謝酵素....16
図 2.7.2-2　ペフィシチニブのヒトにおける推定代謝経路 26

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
Ae%	尿中排泄率
α_1-AGP	α_1-酸性糖蛋白
ALAG1	吸収開始までのラグタイム
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	濃度－時間曲線下面積
AUC_{12h}	時間 0 から投与後 12 時間までの AUC
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_{last}/Dose	投与量で標準化した AUC_{last}
BCRP	Breast cancer resistance protein
C_{12h}	投与後 12 時間後の濃度
CI	信頼区間
CL/F	経口クリアランス
CL_R	腎クリアランス
CLtot	全身クリアランス
C_{max}	最高濃度
C_{max}/Dose	投与量で標準化した C_{max}
CSR	治験総括報告書
CYP	チトクロム P450
D1	0 次吸収速度定数
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
DMSO	ジメチルスルホキシド
E2G	エストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体
eGFR	推定糸球体濾過量
ES	エストロン-3-硫酸
f_u	血漿蛋白非結合型分率
GMR	幾何平均比
HDL	高密度リポ蛋白
HEK	Human embryonic kidney
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HSA	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50%阻害濃度
Ka	1 次吸収速度定数
K_I	不活性化の最大速度定数の 50%に達する濃度
k_{inact}	不活性化の最大速度定数
K_m	ミカエリス－メンテン定数
LC-MS	液体クロマトグラフィーーマススペクトロメトリー
LDL	低密度リポ蛋白
LLC-PK1	Lewis lung carcinoma-porcine kidney 1
LYM	リンパ球数
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

略語及び用語	定義
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
M3	ペフィシチニブ代謝物：アダマンタン環 6 位の水酸化体，H3，R7
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
M5	ペフィシチニブ代謝物：ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のオキシド体，H5
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MDCKII	Madin-Darby canine kidney II
MMF	ミコフェノール酸モフェチル
MPA	ミコフェノール酸
MPR	未変化体（ペフィシチニブ）に対する代謝物の比率
mRNA	Messenger RNA
MRP	Multidrug resistance-associated protein
MTX	メトトレキサート
NMT	*N*-メチル転移酵素
NNMT	ニコチンアミド *N*-メチル転移酵素
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
PAH	パラアミノ馬尿酸
P_{app}	見かけの透過係数
PBPK	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein
PPK	母集団薬物動態
Q/F	コンパートメント間の見かけのクリアランス
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
Rac (AUC)	AUC の蓄積比
Rac (C_{max})	C_{max} の蓄積比
SULT	硫酸転移酵素
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高濃度到達時間
TQT	Thorough QT/QTc
UV	Ultraviolet
V2/F	セントラルコンパートメントの見かけの分布容積
V3/F	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
V_{max}	最大反応速度

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概観

ヒト生体試料を用いた試験一覧を表 2.7.2-1～表 2.7.2-4 に示す。

ペフィシチニブ及び主代謝物 M2（アダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体）について，血漿蛋白結合及び主要結合蛋白を検討した［ME-0007，ME-0038］。

ペフィシチニブの代謝について，肝ミクロソーム及び凍結肝細胞を用いた代謝プロファイルの検討［ME-0006］，硫酸転移酵素（SULT）発現系及び肝サイトゾルを用いた代謝に関与する SULT 分子種の同定［ME-0047，ME-0055］並びに *N*-メチル転移酵素（NMT）発現系及び肝サイトゾルを用いた代謝に関与する NMT 分子種の同定［ME-0056，ME-0057］を行った。

ペフィシチニブ及び M2 のチトクロム P450（CYP）阻害作用について，肝ミクロソームを用いて検討した［ME-0008，ME-0026，ME-0030，ME-0040，ME-0068］。ペフィシチニブの CYP 誘導作用について，初代培養肝細胞あるいは凍結肝細胞を用いて検討した［ME-0031，ME-0069］。

ペフィシチニブ及び M2 の P-glycoprotein（P-gp）［ME-0013，ME-0014，ME-0024，ME-0036］，breast cancer resistance protein（BCRP）［ME-0018, ME-0039, ME-0041］, multidrug resistance-associated protein（MRP）［ME-0018，ME-0039，ME-0041，ME-0075］，multidrug and toxin extrusion（MATE）［ME-0058, ME-0059, ME-0075］, organic anion transporting polypeptide（OATP）［ME-0032, ME-0042, ME-0075］，organic anion transporter（OAT）［ME-0033，ME-0043，ME-0075］及び organic cation transporter（OCT）［ME-0033，ME-0043，ME-0060，ME-0061，ME-0075］に対する基質性及び阻害作用を検討した。

ペフィシチニブの膜透過性について，ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞を用いて検討した［ME-0071］。

その他の試験として，臨床試験（海外単回投与試験［CL-HV01］，海外反復投与試験［CL-HV02］及び海外マスバランス試験［CL-PK03］）で得られた血漿，尿及び糞試料を用いて，代謝物の同定及び構造推定を行った［ME-0019，ME-0025，ME-0037］。

表 2.7.2-1　　ヒト生体試料を用いた試験一覧（その 1）

試験内容	ヒト試料，試験薬等	被験物質	添加濃度	試験番号 （添付資料番号）
血漿蛋白結合率 主要結合蛋白	血漿 HSA（40 mg/mL） α_1-AGP（1 mg/mL） HDL（3 mg/mL） LDL（3 mg/mL） γ-グロブリン（10 又は 15 mg/mL）	^{14}C-ペフィシチニブ ^{14}C-M2	0.2～20 μg/mL	ME-0007 （4.2.2.3-5） ME-0038 （4.2.2.3-7）
代謝プロファイルの検討	肝ミクロソーム 凍結肝細胞	^{14}C-ペフィシチニブ	10 μmol/L	ME-0006 （4.2.2.4-1）
代謝酵素の同定 （SULT）	肝サイトゾル SULT 発現系	^{14}C-ペフィシチニブ ペフィシチニブ M4	1～ 300 μmol/L	ME-0047 （5.3.2.2-1） ME-0055 （5.3.2.2-2）
代謝酵素の同定 （NMT）	肝サイトゾル NMT 発現系	ペフィシチニブ M2	1～ 150 μmol/L	ME-0056 （5.3.2.2-3） ME-0057 （5.3.2.2-4）
CYP 阻害作用	肝ミクロソーム フェナセチン（30 μmol/L） ブプロピオン（100 μmol/L） アモジアキン（2.5 μmol/L） ジクロフェナク（4 μmol/L） *S*-メフェニトイン（30 μmol/L） ブフラロール（10 μmol/L） クロルゾキサゾン（100 μmol/L） テストステロン（60 μmol/L） ミダゾラム（1 μmol/L）	ペフィシチニブ M2	1～100 μmol/L	ME-0008 （5.3.2.2-5） ME-0030 （5.3.2.2-6） ME-0040 （5.3.2.2-7）
CYP2C8 に対する時間依存的な阻害作用	肝ミクロソーム アモジアキン（10 μmol/L）	ペフィシチニブ	2.5～ 100 μmol/L	ME-0068 （5.3.2.2-8）
CYP3A に対する時間依存的な阻害作用	肝ミクロソーム テストステロン（200 μmol/L） ミダゾラム（5 μmol/L） タクロリムス（2 μmol/L）	ペフィシチニブ	0.3～ 300 μmol/L	ME-0026 （5.3.2.2-9）
CYP 誘導作用	初代培養肝細胞又は凍結肝細胞 フェナセチン（80 μmol/L） ブプロピオン（500 μmol/L） アモジアキン（20 μmol/L） ジクロフェナク（100 μmol/L） *S*-メフェニトイン（400 μmol/L） テストステロン（250 μmol/L）	ペフィシチニブ	0.01～ 100 μmol/L	ME-0031 （5.3.2.2-10） ME-0069 （5.3.2.2-11）

表 2.7.2-2　　ヒト生体試料を用いた試験一覧（その 2）

試験内容	ヒト試料，試験薬等	被験物質	添加濃度	試験番号 （添付資料番号）
P-gp による輸送	P-gp 発現細胞 コントロール細胞	^{14}C-ペフィシチニブ ^{14}C-M2	0.5～5 μmol/L	ME-0013 （5.3.2.3-1） ME-0036 （5.3.2.3-2）
P-gp 阻害作用	P-gp 発現細胞 ^{3}H-ジゴキシン（1 μmol/L） ^{14}C-タクロリムス（1 μmol/L）	ペフィシチニブ M2	1～100 μmol/L	ME-0014 （5.3.2.3-3） ME-0024 （5.3.2.3-4） ME-0036 （5.3.2.3-2）
BCRP による輸送	BCRP 発現膜ベシクル	^{14}C-ペフィシチニブ ^{14}C-M2	5 μmol/L	ME-0041 （5.3.2.3-5）
BCRP 阻害作用	BCRP 発現膜ベシクル ^{3}H-MTX （100 μmol/L）	ペフィシチニブ M2	3～100 μmol/L	ME-0018 （5.3.2.3-6） ME-0039 （5.3.2.3-7）
MRP による輸送	MRP2 又は MRP4 発現膜ベシクル	^{14}C-ペフィシチニブ	5～50 μmol/L	ME-0041 （5.3.2.3-5） ME-0075 （5.3.2.3-8）
		^{14}C-M2	5 μmol/L	ME-0041 （5.3.2.3-5）
MRP 阻害作用	MRP2 又は MRP4 発現膜ベシクル ^{3}H-E2G（1，5 あるいは 10 μmol/L）	ペフィシチニブ M2	3～100 μmol/L	ME-0018 （5.3.2.3-6） ME-0039 （5.3.2.3-7）
MATE による輸送	MATE1 又は MATE2-K 発現細胞 コントロール細胞	^{14}C-ペフィシチニブ	1 μmol/L	ME-0059 （5.3.2.3-9）
		^{14}C-M2	1～10 μmol/L	ME-0075 （5.3.2.3-8） ME-0059 （5.3.2.3-9）
MATE 阻害作用	MATE1 又は MATE2-K 発現細胞 ^{14}C-メトホルミン（10 μmol/L）	ペフィシチニブ M2	1～100 μmol/L	ME-0058 （5.3.2.3-10）
OATP による輸送	OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞 コントロール細胞	^{14}C-ペフィシチニブ	1 μmol/L	ME-0042 （5.3.2.3-11）
		^{14}C-M2	0.3～100 μmol/L	ME-0075 （5.3.2.3-8） ME-0042 （5.3.2.3-11）
OATP 阻害作用	OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞 ^{3}H-E2G（0.05 μmol/L）	ペフィシチニブ M2	1～100 μmol/L	ME-0032 （5.3.2.3-12）

表 2.7.2-3　　ヒト生体試料を用いた試験一覧（その 3）

試験内容	ヒト試料，試験薬等	被験物質	添加濃度	試験番号 （添付資料番号）
OAT による輸送	OAT1 又は OAT3 発現細胞 コントロール細胞	^{14}C-ペフィシチニブ	1 μmol/L	ME-0043 （5.3.2.3-13）
		^{14}C-M2	1～100 μmol/L	ME-0075 （5.3.2.3-8） ME-0043 （5.3.2.3-13）
OAT 阻害作用	OAT1 又は OAT3 発現細胞 ^{3}H-PAH（1 μmol/L） ^{3}H-ES（0.05 μmol/L）	ペフィシチニブ M2	1～100 μmol/L	ME-0033 （5.3.2.3-14）
OCT による輸送	OCT1 又は OCT2 発現細胞 コントロール細胞	^{14}C-ペフィシチニブ	1 μmol/L	ME-0043 （5.3.2.3-13） ME-0061 （5.3.2.3-15）
		^{14}C-M2	1～10 μmol/L	ME-0075 （5.3.2.3-8） ME-0043 （5.3.2.3-13） ME-0061 （5.3.2.3-15）
OCT 阻害作用	OCT1 又は OCT2 発現細胞 ^{14}C-メトホルミン（10 μmol/L）	ペフィシチニブ	0.1～100 μmol/L	ME-0033 （5.3.2.3-14） ME-0060 （5.3.2.3-16）
		M2	1～100 μmol/L	
膜透過性	Caco-2 細胞	^{14}C-ペフィシチニブ	0.3～30 μmol/L	ME-0071 （5.3.2.3-20, 参考資料）

表 2.7.2-4　　ヒト生体試料を用いた試験一覧（その 4）

試験内容	ヒト試料	分析手法	臨床試験番号，投与条件	試験番号 （添付資料番号）
代謝物の検索 及び同定	血漿，尿，糞	HPLC-UV LC-MS HPLC-放射能検出 液体シンチレーション カウンター 加速器質量分析	［CL-PK03］ 単回，経口，100 mg	ME-0025 （5.3.2.3-17）
	血漿，尿	HPLC-UV LC-MS	［CL-HV01］ 単回，経口，120，200，300 mg	ME-0019 （5.3.2.3-18）
	血漿，尿	HPLC-UV LC-MS 核磁気共鳴	［CL-HV02］ 1 日 2 回 14 日間反復，経口，30，100，200 mg	ME-0037 （5.3.2.3-19）

2.7.2.1.2　臨床薬理試験の概観

ペフィシチニブの薬物動態を検討した臨床薬理試験を表 2.7.2-5～表 2.7.2-7 に示す。

ペフィシチニブを単回及び反復投与したときの薬物動態を，健康成人を対象に，海外単回投与試験［CL-HV01］，海外反復投与試験［CL-HV02］，単回・反復投与試験［CL-HV03］，海外高用量単回投与試験［CL-HV07］，及び海外マスバランス試験［CL-PK03］で検討した。

ペフィシチニブの基本的な薬物相互作用（DDI）特性に関し，健康成人を対象に，海外 DDI 試験（ベラパミル）［CL-PK04］，海外 DDI 試験（ミダゾラム）［CL-PK05］，海外 DDI 試験（ロスバスタチン）［CL-PK26］，及び DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］で検討した。さらに関節リウマチ（RA）治療における標準薬と考えられるメトトレキサート（MTX）とペフィシチニブの併用時の DDI を，RA 患者を対象に，海外 DDI 試験（MTX）［CL-PK13］で検討した。なお，他の疾患領域での開発のために，健康成人を対象に，ミコフェノール酸モフェチル（MMF）又はタクロリムスとの海外 DDI 試験［CL-PK01，CL-PK02，CL-PK16］も実施している。

また，本剤の薬物動態への腎機能あるいは肝機能の低下が及ぼす影響を検討するために，腎機能障害患者試験［CL-PK11］，及び肝機能障害患者試験［CL-PK10］を実施した。さらに健康成人を対象として，本剤の thorough QT/QTc（TQT）を評価する海外 TQT 試験［CL-QT01］を実施した。

表 2.7.2-5　　臨床薬理試験一覧（その 1）

試験番号 （添付資料番号）	主たる試験内容	実施地域 対象 被験者数（男性／女性）	剤形と用法・用量
CL-HV01 （5.3.3.1-1）	単回投与時の薬物動態	米国 健康成人 72（56/16）	剤形：[redacted]，[redacted]，[redacted] mg[redacted] 用法：単回 用量：3，10，30，60，120，200，300 mg 又はプラセボ
CL-HV02 （5.3.3.1-2）	反復投与の薬物動態	米国 健康成人 48（36/12）	剤形：[redacted]，[redacted] mg[redacted] 用法：14 日間反復 用量：30，100，200 mg 又はプラセボを 1 日 2 回
CL-HV03 （5.3.3.1-3）	日本人での単回・反復投与時の薬物動態，薬物動態の民族間比較	日本 健康成人 72（72/0）	剤形：[redacted]，[redacted] mg[redacted] 第一部 用法：単回 用量：20，60，200 mg 又はプラセボ 第二部 用法：7 日間反復 用量：10，30，100 mg 又はプラセボを 1 日 2 回
CL-HV07 （5.3.3.1-4）	高用量単回投与時の薬物動態	米国 健康成人 16（7/9）	剤形：[redacted] mg[redacted] 用法：単回 用量：150，450 mg 又はプラセボ
CL-PK03 （5.3.3.1-5）	マスバランス	米国 健康成人 6（6/0）	剤形：液剤 用法：単回 用量：本剤 ^{14}C 標識体 100 mg

表 2.7.2-6　　臨床薬理試験一覧（その 2）

試験番号 （添付資料番号）	主たる試験内容	実施地域 対象 被験者数（男性／女性）	剤形と用法・用量
CL-PK04 （5.3.3.4-1）	P-gp 阻害剤（ベラパミル）の本剤への影響	米国 健康成人 24（21/3）	剤形：本剤[redacted] mg[redacted]，ベラパミル 80 mg 錠 用法：本剤単回，ベラパミル 10 日間反復 用量：本剤 150 mg，ベラパミル 80 mg を 1 日 3 回
CL-PK05 （5.3.3.4-2）	本剤の CYP3A 基質（ミダゾラム）への影響	米国 健康成人 30（18/12）	剤形：本剤[redacted]，[redacted] mg[redacted]，ミダゾラム塩酸塩シロップ 用法：本剤 5 日間反復，ミダゾラム単回 用量：本剤 60，100 mg を 1 日 2 回，ミダゾラム 3 mg
CL-PK26 （5.3.3.4-3）	本剤の OATP1B1 基質（ロスバスタチン）への影響	米国 健康成人 24（22/2）	剤形：本剤[redacted] mg[redacted]，ロスバスタチン 10 mg 錠 用法：本剤 9 日間反復，ロスバスタチン単回 用量：本剤 150 mg を 1 日 1 回，ロスバスタチン 10 mg
CL-PK20 （5.3.3.4-4）	本剤の OCT1 及び MATE1 基質（メトホルミン）への影響	日本 健康成人 24（24/0）	剤形：本剤[redacted] mg[redacted]，メトホルミン 250 mg 錠 用法：本剤単回，7 日間反復，メトホルミン単回 用量：本剤 150 mg を 1 日 1 回，メトホルミン 750 mg
CL-PK13 （5.3.3.4-5）	MTX と本剤の DDI 検討	米国 リウマチ患者 15（4/11）	剤形：本剤[redacted] mg[redacted]，MTX 2.5 mg 錠 用法：本剤 7 日間反復，MTX 週 1 回 用量：本剤 100 mg を 1 日 2 回，MTX 15～25 mg（被験者ごとに固定用量）
CL-PK01 （5.3.3.4-6, 参考資料）	本剤の MMF への影響	米国 健康成人 24（13/11）	剤形：本剤[redacted] mg[redacted]，MMF 500 mg 錠 用法：本剤 7 日間反復，MMF 単回 用量：本剤 100 mg を 1 日 2 回，MMF 1000 mg
CL-PK02 （5.3.3.4-7, 参考資料）	本剤のタクロリムスへの影響-1-	米国 健康成人 24（13/11）	剤形：本剤[redacted] mg[redacted]，タクロリムス 5 mg カプセル 用法：本剤 7 日間反復，タクロリムス単回 用量：本剤 100 mg を 1 日 2 回，タクロリムス 5 mg

表 2.7.2-7　　臨床薬理試験一覧（その 3）

試験番号 （添付資料番号）	主たる試験内容	実施地域 対象 被験者数（男性／女性）	剤形と用法・用量
CL-PK16 （5.3.3.4-8, 参考資料）	本剤のタクロリムスへの影響-2-	米国 健康成人 40（26/14）	剤形：本剤[redacted]，[redacted] mg[redacted]，タクロリムス 5 mg カプセル，5 mg 注射製剤 用法：本剤 7 日間反復，タクロリムス単回 用量：本剤 60，100 mg を 1 日 2 回，タクロリムス 5 mg（経口），1 mg（静脈内注射）
CL-PK11 （5.3.3.3-1）	腎機能低下の影響検討	日本 腎機能正常者及び腎機能障害患者 31（27/4）	剤形：[redacted] mg[redacted] 用法：単回 用量：150 mg
CL-PK10 （5.3.3.3-2）	肝機能低下の影響検討	日本 肝機能正常者及び肝機能障害患者 24（17/7）	剤形：[redacted] mg[redacted] 用法：単回 用量：150 mg
CL-QT01 （5.3.4.1-1）	QT 間隔への影響評価	米国 健康成人 56（33/23）	剤形：本剤[redacted] mg[redacted]，カプセル封入モキシフロキサシン錠（400 mg） 用法：単回 用量：本剤 150，450 mg，モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボ

上記の臨床薬理試験以外に，ペフィシチニブの CYP3A 基質，CYP2C8 基質に対する阻害作用を生理学的薬物速度論（PBPK）モデル解析［PK-0001］で検討した。また，RA 患者での，ペフィシチニブの薬物動態に及ぼす内因性要因を，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3 及び CL-RAJ4］で得られたデータを用いて，母集団薬物動態（PPK）解析［PK-0002］で検討した。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

2.7.2.2.1.1　ヒト血漿蛋白結合率及び結合蛋白の推定［ME-0007，ME-0038］

添付資料 4.2.2.3-5，4.2.2.3-7

ペフィシチニブ［ME-0007］及び M2［ME-0038］のヒト血漿蛋白結合率を，^{14}C-ペフィシチニブ及び ^{14}C-M2 を用いてそれぞれ平衡透析法及び限外濾過法により測定した。添加濃度 0.2～20 μg/mL におけるペフィシチニブ及び M2 の血漿蛋白結合率は，それぞれ 72.83%～75.20%及び 95.9%～96.1%であり，検討した濃度範囲においてほぼ一定であった。

ペフィシチニブ［ME-0007］及び M2［ME-0038］のヒト血漿中主要結合蛋白を推定する目的で，ヒト血清アルブミン（HSA, 40 mg/mL），α_1-酸性糖蛋白（α_1-AGP, 1 mg/mL），高密度リポ蛋白（HDL, 3 mg/mL），低密度リポ蛋白（LDL，3 mg/mL）及び γ-グロブリン（ペフィシチニブの評価では

10 mg/mL，M2 の評価では 15 mg/mL）に対する結合率を，^{14}C-ペフィシチニブ及び ^{14}C-M2 を用いて平衡透析法により測定した。ペフィシチニブ及び M2（ともに添加濃度 2 μg/mL）ともに最も高い結合率を示したのは HSA であり，結合率はそれぞれ 69.20%及び 97.6%であった。その他の蛋白に対する両化合物の結合率は 20%未満であった。これらの結果から，ペフィシチニブ及び M2 のヒト血漿中主要結合蛋白は，HSA であると推定された。

2.7.2.2.1.2　In vitro 代謝プロファイルの検討［ME-0006］

添付資料 4.2.2.4-1

マウス，ラット，ウサギ，イヌ，カニクイザル及びヒトの凍結肝細胞及び肝ミクロソームを用いて ^{14}C-ペフィシチニブ（添加濃度 10 μmol/L）の代謝プロファイルを比較した。ヒトの肝細胞及び肝ミクロソームで認められた代謝物は，少なくとも 1 種類以上の動物種で認められ，ヒトに特異的な代謝物は認められなかった（2.6.4.6.1 In vitro 代謝プロファイル）。

2.7.2.2.1.3　代謝酵素の同定［ME-0047，ME-0055，ME-0056，ME-0057］

添付資料 5.3.2.2-1，5.3.2.2-2，5.3.2.2-3，5.3.2.2-4

2.7.2.2.1.21 代謝物の同定及び構造推定［ME-0019，ME-0025，ME-0037］に記載したとおり，ペフィシチニブの主要代謝物は，水酸基が硫酸抱合を受けた M2，*N*-メチル化された M4（ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化体）及び両方の代謝を受けた 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）であった。そこで，これらの代謝反応に寄与する SULT 及び NMT の分子種について，ヒト肝サイトゾル及びヒト酵素発現系を用いて検討した。

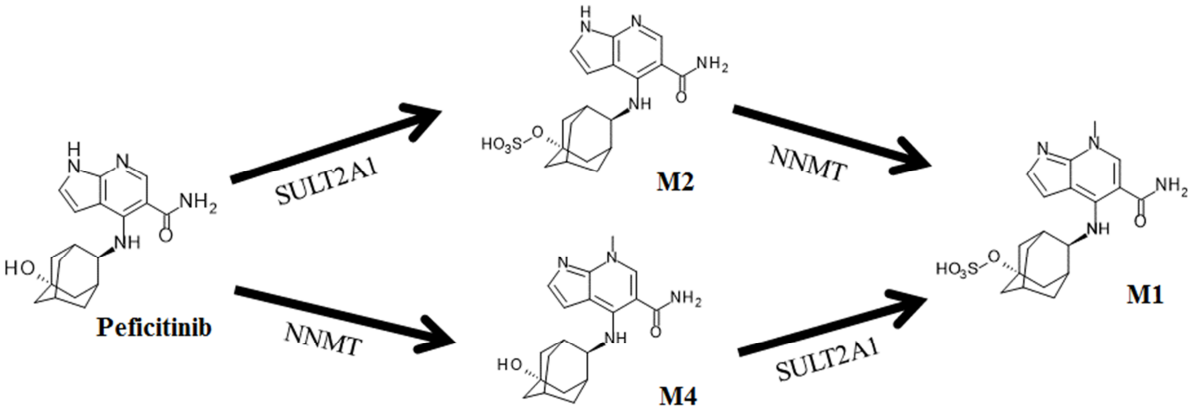
^{14}C-ペフィシチニブ（添加濃度 1 μmol/L）を SULT の発現系（SULT1A1*1, SULT1A1*2, SULT1A2, SULT1A3，SULT1B1，SULT1C2，SULT1C4，SULT1E1 及び SULT2A1）と補酵素である Adenosine 3’-phosphate 5’-phosphosulfate 存在下でインキュベートしたところ，SULT2A1 のみで M2 の生成が認められた［ME-0047］。また，ヒト肝サイトゾル及び SULT2A1 発現系における M2 生成反応のミカエリスーメンテン定数（K_m）はそれぞれ 34.5 及び 24.6 μmol/L であり，ヒト肝サイトゾル及び SULT2A1 発現系間で大きな差は認められなかった［ME-0055］。以上の結果から，ペフィシチニブから M2 の生成には主に SULT2A1 が関与すると考えられた。次いで，M4 を SULT2A1 発現系とインキュベートしたところ，M1 の生成が確認された［ME-0055］。本代謝反応の K_m は 216 μmol/L であり，ヒト肝サイトゾルの値（128 μmol/L）と大きな差は認められなかった。したがって，M4 から M1 の生成にも SULT2A1 が関与すると考えられた。

ペフィシチニブ及び M2 はヒト肝サイトゾル中で，補酵素である *S*-Adenosylmethionine 存在下に，それぞれ M4 及び M1 へと代謝された［ME-0056］。そこで，ヒト肝サイトゾルに発現していることが報告されているニコチンアミド *N*-メチル転移酵素（NNMT）［Aksoy et al，1994］及びヒトグリシン *N*-メチル転移酵素［Chen et al, 2010］の発現系を用いて，ペフィシチニブ（添加濃度 1 μmol/L）

から M4 及び M2（添加濃度 1 μmol/L）から M1 の生成に関与する NMT の分子種を検討した［ME-0057］。その結果, NNMT のみでそれぞれ M4 及び M1 の生成が認められたことから, ペフィシチニブから M4 及び M2 から M1 の生成には，NNMT が関与すると考えられた。

ペフィシチニブのヒトにおける主要代謝経路及び関与する代謝酵素を図 2.7.2-1 にまとめて記載した。ペフィシチニブは，SULT2A1 及び NNMT により，それぞれ M2 及び M4 へと代謝され，M2 及び M4 は，それぞれ NNMT 及び SULT2A1 により M1 へ代謝されると考えられた。

図 2.7.2-1　　ペフィシチニブのヒトにおける主要代謝経路及び関与する代謝酵素



2.7.2.2.1.4　CYP 分子種に対する阻害作用［ME-0008，ME-0026，ME-0030，ME-0040，ME-0068］

添付資料 5.3.2.2-5，5.3.2.2-6，5.3.2.2-7，5.3.2.2-8，5.3.2.2-9

CYP 分子種に対するペフィシチニブ及び M2 の阻害作用を，ヒト肝ミクロソームを用いて検討した。

ペフィシチニブは CYP2C8 及び CYP3A の代謝活性を時間依存的に阻害した［ME-0008, ME-0040］。その他の CYP 分子種に対する阻害作用は極めて弱く，CYP2C19（30 分間のプレインキュベーション後の 50%阻害濃度［IC_{50}］: 95.4 μmol/L）を除き，いずれの IC_{50} 値もプレインキュベーションの有無によらず 100 μmol/L 以上であった（表 2.7.2-8）。また，M2 は，CYP2C8 に対して時間依存的な阻害を示したが，阻害の程度は弱く，30 分間のプレインキュベーション後の IC_{50} 値は 80.0 μmol/L であった［ME-0030，ME-0040］。M2 によるその他の CYP 分子種に対する阻害作用は極めて弱く，いずれの IC_{50} 値もプレインキュベーションの有無によらず 100 μmol/L 以上であった。

ペフィシチニブによる CYP2C8 及び CYP3A の阻害は，補酵素である還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸依存的であり，かつ不可逆的であった。CYP2C8 に対する不活性化の最大速度定数の 50%に達する濃度（K_I）は 5.95 μmol/L であり，不活性化の最大速度定数（k_{inact}）は 0.0558 min^{-1} であった（表 2.7.2-9）［ME-0068］。CYP3A の典型的基質であるタクロリムス，テ

ストステロン及びミダゾラムの代謝活性に対する K_I 値はそれぞれ 142，82.4 及び 153 μmol/L であり，k_{inact} 値はそれぞれ 0.215，0.178 及び 0.226 min^{-1} であった（表 2.7.2-9）［ME-0026］。

表 2.7.2-8　　ヒト CYP 分子種の代謝活性に対するペフィシチニブ及び M2 の阻害作用

CYP 分子種（基質）	IC_{50} (μmol/L)			
	ペフィシチニブ		M2	
	直接阻害（プレインキュベーションなし）	時間依存的阻害（30 分プレインキュベーション）	直接阻害（プレインキュベーションなし）	時間依存的阻害（30 分プレインキュベーション）
CYP1A2	>100	>100	>100	>100
CYP2B6	>100	>100	>100	>100
CYP2C8	>100	22.2	>100	80.0
CYP2C9	>100	>100	>100	>100
CYP2C19	>100	95.4	>100	>100
CYP2D6	>100	>100	>100	>100
CYP2E1	>100	>100	>100	>100
CYP3A（テストステロン）	29.4	7.91	>100	>100
CYP3A（ミダゾラム）	46.5	9.96	>100	>100

2 例の平均値

表 2.7.2-9　　CYP2C8 及び 3A の代謝に対するペフィシチニブの時間依存的阻害作用

CYP 分子種	基質	時間依存的阻害パラメータ	
		K_I (μmol/L)	k_{inact} (min^{-1})
CYP2C8	アモジアキン	5.95	0.0558
CYP3A	タクロリムス	142	0.215
	テストステロン	82.4	0.178
	ミダゾラム	153	0.226

2.7.2.2.1.5　CYP 分子種に対する誘導作用［ME-0031，ME-0069］

添付資料 5.3.2.2-10，5.3.2.2-11

CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A に及ぼすペフィシチニブの酵素誘導作用を，ヒト初代培養肝細胞を用いて検討した［ME-0031］。ペフィシチニブ（添加濃度 0.1，1，10 及び 100 μmol/L）は，最大濃度の 100 μmol/L において，乳酸脱水素酵素の細胞外流出を増加（陽性対照である Triton X-100 の 11.6%～43.7%）させたが，濃度 10 μmol/L まで乳酸脱水素酵素にほとんど影響を及ぼさなかった。乳酸脱水素酵素の明確な細胞外流出が認められない最高濃度の 10 μmol/L のペフィシチニブを処理した肝細胞において，各 CYP 分子種の酵素活性（表 2.7.2-10）及び messenger RNA（mRNA）発現量（表 2.7.2-11）は，CYP1A2 を除き，コントロール群に対して 2 倍未満であった。そこで，ペフィシチニブ（添加濃度 0.01～22.3 μmol/L）による CYP1A2 の誘導を，ヒト凍結肝細胞を用いて追加検討した［ME-0069］。ペフィシチニブ濃度が 1.7 μmol/L 以上の濃度では，CYP1A2 の mRNA 発現量はコントロール群の 2 倍以上であったが，検討した全ての濃度において，発現増加は陽性対照である β-ナフトフラボン及びオメプラゾール（ともに添加濃度 50 μmol/L）の 13%以下であった。誘導パラメータである最大誘導作用（E_{max}）及び最大効果

の 50%の効果をもたらす濃度（EC_{50}）は，それぞれ 7.7～22.7 倍及び 3.22～9.01 μmol/L と算出された。

表 2.7.2-10　CYP 分子種に対するペフィシチニブの誘導作用（酵素活性）

CYP 分子種	コントロール（DMSO 処理）群に対する比率				
	ペフィシチニブ濃度				陽性対照 [b]
	0.1 μmol/L	1 μmol/L	10 μmol/L	100 μmol/L	
CYP1A2	0.803 - 1.07	0.682 - 1.46	1.52 - 2.19	1.51 - 3.29	22.9 - 50.2
CYP2B6	0.835 - 1.01	0.665 - 0.837	0.729 - 1.00	0.345 - 0.591	10.7 - 18.0
CYP2C8	0.835 - 0.984	0.680 - 0.958	0.826 - 1.17	0.165 - 1.48	2.98 - 7.47
CYP2C9	0.869 - 0.927	0.737 - 0.868	0.942 - 0.995	0.944 - 1.75	1.88 - 3.03
CYP2C19	0.909 - 1.06	0.842 - 0.862	0.919 - 1.33	0.714 - 1.34	3.56 - 8.11
CYP3A	0.814 - 0.947	0.720 - 0.808	0.695 - 0.949	0.125, 0.679[a]	5.98 - 25.1

3 例の結果を範囲で表示

a：2 例の結果を表示

b：陽性対照として以下を使用，CYP1A2：オメプラゾール（100 μmol/L），CYP2B6：フェノバルビタール（750 μmol/L），CYP2C8，2C9，2C19 及び 3A：リファンピシン（10 μmol/L）

表 2.7.2-11　CYP 分子種に対するペフィシチニブの誘導作用（mRNA）

CYP 分子種	コントロール（DMSO 処理）群に対する比率				
	ペフィシチニブ濃度				陽性対照 [a]
	0.1 μmol/L	1 μmol/L	10 μmol/L	100 μmol/L	
CYP1A2	0.713 - 1.76	1.12 - 2.20	2.89 - 21.1	29.0 - 79.5	188 - 440
CYP2B6	0.858 - 1.15	1.03 - 1.17	0.929 - 1.06	1.22 - 5.94	11.4 - 20.8
CYP2C8	0.644 - 1.35	0.944 - 1.62	1.01 - 1.38	13.0 - 49.7	6.02 - 25.6
CYP2C9	1.18 - 1.56	1.26 - 1.94	0.895 - 1.39	3.07 - 13.2	4.44 - 10.1
CYP2C19	0.900 - 1.12	0.914 - 1.16	0.868 - 1.19	1.14 - 1.74	1.71 - 2.48
CYP3A4	0.865 - 2.01	1.27 - 1.78	0.983 - 1.78	0.0200 - 3.50	7.03 - 115

3 例の結果を範囲で表示

a：陽性対照として以下を使用，CYP1A2：オメプラゾール（100 μmol/L），CYP2B6：フェノバルビタール（750 μmol/L），CYP2C8，2C9，2C19 及び 3A4：リファンピシン（10 μmol/L）

2.7.2.2.1.6　P-gp に対する基質性の検討［ME-0013，ME-0036］

添付資料 5.3.2.3-1，5.3.2.3-2

ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓尿細管上皮細胞由来の Madin-Darby canine kidney II（MDCKII）細胞及びコントロール細胞を用いて，ペフィシチニブの経細胞輸送活性を測定し，ペフィシチニブの P-gp 基質性を検討した［ME-0013］。^{14}C-ペフィシチニブ（添加濃度 0.5，1 及び 5 μmol/L）のコントロール細胞に対する P-gp 発現細胞の見かけの透過係数（P_{app}）比（Net 輸送比）は 5.7～6.9 倍であり，P-gp の阻害剤であるベラパミル及びケトコナゾール存在下で Net 輸送比に明らかな低下が認められた（表 2.7.2-12）。以上の結果から，ペフィシチニブは P-gp の基質であると考えられた。

ヒト P-gp を発現させたブタ腎上皮細胞由来の Lewis lung carcinoma-porcine kidney 1（LLC-PK1）細胞及びコントロール細胞を用いて，M2 の経細胞輸送活性を測定した［ME-0036］。^{14}C-M2（添加濃度 1 及び 5 μmol/L）の頂側膜側から基底膜側への P_{app} に対する，基底膜側から頂側膜側への

P_{app} 比は 2 倍未満であった。Net 輸送比は 1.5～2.3 倍であり，ベラパミル存在下において明らかな低下は認められなかった（表 2.7.2-13）。よって，M2 は P-gp の基質でないと考えられた。

表 2.7.2-12　P-gp 発現細胞単層膜を用いたペフィシチニブの経細胞輸送の評価

ペフィシチニブ濃度 (μmol/L)	阻害剤	細胞	P_{app} 値（$\times10^{-6}$ cm/s）（標準偏差）		P_{app} 比 [c]	Net 輸送比 [d]
			A→B[a]	B→A[b]		
0.5	なし	P-gp 発現細胞	1.82（0.08）	35.24（0.75）	19.3	6.9
		コントロール細胞	8.60（0.32）	24.12（0.51）	2.8	
1	なし	P-gp 発現細胞	1.93（0.08）	34.26（1.01）	17.7	5.7
		コントロール細胞	8.09（0.12）	24.86（0.58）	3.1	
	ベラパミル 200 μmol/L	P-gp 発現細胞	5.97（0.09）	8.13（0.29）	1.4	1.3
		コントロール細胞	15.85（0.57）	16.81（0.31）	1.1	
	ケトコナゾール 50.0 μmol/L	P-gp 発現細胞	5.81（0.42）	8.68（0.26）	1.5	1.4
		コントロール細胞	13.30（0.50）	14.83（0.16）	1.1	
5	なし	P-gp 発現細胞	2.01（0.14）	34.62（0.56）	17.2	5.7
		コントロール細胞	8.38（0.39）	25.16（1.10）	3.0	

3 例の平均値（標準偏差）

a：頂側膜側から基底膜側への輸送（P_{app} A→B）

b：基底膜側から頂側膜側への輸送（P_{app} B→A）

c：基底膜側から頂側膜側への輸送と頂側膜側から基底膜側への輸送の比（P_{app} B→A / P_{app} A→B）

d：P-gp 発現細胞の P_{app} 比とコントロール細胞の P_{app} 比の比

表 2.7.2-13　P-gp 発現細胞単層膜を用いた代謝物 M2 の経細胞輸送の評価

M2 濃度 (μmol/L)	阻害剤	細胞	P_{app} 値（$\times10^{-6}$ cm/s）（標準偏差）		P_{app} 比 [c]	Net 輸送比 [d]
			A→B[a]	B→A[b]		
1	なし	P-gp 発現細胞	2.69（1.97）	3.93（0.58）	1.5	1.5
		コントロール細胞	1.28[e]	1.30（0.04）	1.0	
	ベラパミル 30 μmol/L	P-gp 発現細胞	3.82（1.51）	5.84（0.36）	1.5	1.2
		コントロール細胞	1.66（0.10）	2.21（0.24）	1.3	
5	なし	P-gp 発現細胞	2.80（0.94）	4.93（0.37）	1.8	2.3
		コントロール細胞	1.74（0.36）	1.43（0.22）	0.8	

3 例の平均値（標準偏差）

a：頂側膜側から基底膜側への輸送（P_{app} A→B）

b：基底膜側から頂側膜側への輸送（P_{app} B→A）

c：基底膜側から頂側膜側への輸送と頂側膜側から基底膜側への輸送の比（P_{app} B→A / P_{app} A→B）

d：P-gp 発現細胞の P_{app} 比とコントロール細胞の P_{app} 比の比

e：2 例の平均値

2.7.2.2.1.7　P-gp に対する阻害作用の検討［ME-0014，ME-0024，ME-0036］

添付資料 5.3.2.3-2，5.3.2.3-3，5.3.2.3-4

ヒト P-gp を発現させた MDCKII あるいは LLC-PK1 細胞を用いて，P-gp の典型的基質であるジゴキシン及びタクロリムスの経細胞輸送に対するペフィシチニブ及び M2（添加濃度 1～100 μmol/L）の影響を検討した。両化合物ともに，P-gp 発現細胞における基底膜側から頂側膜側への各基質の輸送に対する阻害は弱く，IC_{50} 値は 100 μmol/L 以上であった。

2.7.2.2.1.8　BCRP に対する基質性の検討［ME-0041］

添付資料 5.3.2.3-5

ヒト BCRP を発現させた膜ベシクルを用いて，ペフィシチニブ及び M2 の膜ベシクル内取り込み活性を測定し，各化合物の BCRP 基質性を検討した。^{14}C-ペフィシチニブ（添加濃度 5 μmol/L）のアデノシン三リン酸（ATP）依存的な膜ベシクル内取り込み活性は，ATP 非依存的な取り込み活性とほぼ同程度であった。したがって，ペフィシチニブは BCRP の基質ではないと考えられた。一方，^{14}C-M2（添加濃度 5 μmol/L）は ATP 依存的に膜ベシクル内に取り込まれたことから，M2 は BCRP の基質であると考えられた。BCRP による M2 の取り込みに対する K_m 及び最大反応速度（V_{max}）は，それぞれ 18.8 μmol/L 及び 4.58 nmol/min/mg protein と算出された。

2.7.2.2.1.9　BCRP に対する阻害作用の検討［ME-0018，ME-0039］

添付資料 5.3.2.3-6，5.3.2.3-7

ヒト BCRP を発現させた膜ベシクルを用いて，BCRP の典型的基質である MTX（添加濃度 100 μmol/L）の ATP 依存的な膜ベシクル内取り込み活性に対するペフィシチニブ（添加濃度 3～100 μmol/L）［ME-0018］及び M2（添加濃度 3～100 μmol/L）［ME-0039］の影響を検討した。ペフィシチニブ及び M2 による ^{3}H-MTX の取り込み活性に対する IC_{50} 値は，それぞれ 13.5 及び 32.1 μmol/L であった。

2.7.2.2.1.10　MRP2 及び MRP4 に対する基質性の検討［ME-0041，ME-0075］

添付資料 5.3.2.3-5，5.3.2.3-8

ヒト MRP2 あるいは MRP4 を発現させた膜ベシクルを用いて，ペフィシチニブ及び M2 の輸送活性を測定し，両化合物の各トランスポーターに対する基質性を検討した［ME-0041］。その結果，^{14}C-ペフィシチニブ及び ^{14}C-M2（ともに添加濃度 5 μmol/L）の ATP 存在下における MRP2 発現ベシクル内への取り込み活性は，ATP 非存在下での取り込み活性と大きな差は認められなかった。したがって，ペフィシチニブ及び M2 は MRP2 の基質とは考えられなかった。一方，^{14}C-ペフィシチニブ（添加濃度 5 μmol/L）の MRP4 発現ベシクル内への取り込み活性は，ATP 存在下で僅かに検出されたが ATP 非存在下では測定した全ての時点で検出限界未満であった。そこで，添加濃度

50 μmol/L にて基質性を追加評価したところ, ATP 存在下及び非存在下で MRP4 発現ベシクル内への取り込み活性に明らかな違いは認められなかった［ME-0075］。したがって，ペフィシチニブは MRP4 の基質ではないと考えられた。一方，^{14}C-M2（添加濃度 5 μmol/L）の MRP4 発現ベシクルへの取り込み活性は，ATP 存在下では非存在下の 7.0～11 倍であり，M2 は MRP4 の基質であると考えられた。MRP4 による M2 の取り込みに対する K_m 及び V_{max} は，それぞれ 15.8 μmol/L 及び 0.491 nmol/min/mg protein と算出された［ME-0041］。

2.7.2.2.1.11 MRP2 及び MRP4 に対する阻害作用の検討［ME-0018，ME-0039］

添付資料 5.3.2.3-6，5.3.2.3-7

ヒト MRP2 あるいは MRP4 を発現させた膜ベシクルを用いて，両トランスポーターの典型的基質であるエストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体（E2G）の ATP 依存的な膜ベシクル内取り込み活性に対するペフィシチニブ（添加濃度 3～100 μmol/L）［ME-0018］及び M2（添加濃度 3～100 μmol/L）［ME-0039］の影響を検討した。ペフィシチニブは，MRP2 発現膜ベシクルにおける基質（添加濃度 5 μmol/L）のベシクル内への取り込みを，検討した最高濃度（100 μmol/L）まで阻害しなかった。ペフィシチニブは，MRP4 発現膜ベシクルにおける基質（添加濃度 5 μmol/L）のベシクル内への取り込みを濃度依存的に阻害したが，検討した最高濃度（100 μmol/L）においても阻害率は 50%未満であり，IC_{50} 値は 100 μmol/L 以上であった。一方，M2 は MRP2 を介した基質（添加濃度 10 μmol/L）の取り込みを濃度依存的に亢進し, 添加濃度 3, 10, 25, 50 及び 100 μmol/L におけるベシクル内への取り込み活性の対照群に対する比は 1.02，1.19，1.52，1.86 及び 2.33 であった。また，M2 は MRP4 を介した基質（添加濃度 1 μmol/L）のベシクル内への取り込みを濃度依存的に阻害し，IC_{50} 値は 30.4 μmol/L であった。

2.7.2.2.1.12 MATE1 及び MATE2-K に対する基質性の検討［ME-0059，ME-0075］

添付資料 5.3.2.3-8，5.3.2.3-9

ヒト MATE1 あるいは MATE2-K を発現させたヒト胎児腎臓由来の Human embryonic kidney（HEK）293 細胞及びコントロール細胞を用いて，ペフィシチニブ及び M2 の細胞内取り込み活性を測定し，両化合物の各トランスポーターに対する基質性を検討した［ME-0059］。^{14}C-ペフィシチニブ（添加濃度 1 μmol/L）の細胞内取り込み活性は，いずれの発現細胞においてもコントロール細胞と比べて僅かに低値であった。したがって，ペフィシチニブは MATE1 及び MATE2-K の基質ではないと考えられた。一方，^{14}C-M2（添加濃度 1 μmol/L）の細胞内取り込み活性は，いずれの発現細胞及びコントロール細胞においても検出限界未満であった。そこで，添加濃度 10 μmol/L にて追加評価したが，^{14}C-M2 の細胞内取り込み活性は低く，M2 の MATE1 及び MATE2-K に対する基質性を明確に判断することはできなかった［ME-0075］。

2.7.2.2.1.13 MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用の検討［ME-0058］

添付資料 5.3.2.3-10

ヒト MATE1 あるいは MATE2-K を発現させた HEK293 細胞及びコントロール細胞を用いて，両トランスポーターの典型的基質であるメトホルミンの細胞内取り込み活性に対するペフィシチニブ（添加濃度 1～100 μmol/L）及び M2（添加濃度 1～100 μmol/L）の阻害作用を検討した。MATE1 及び MATE2-K 発現細胞への ^{14}C-メトホルミン（添加濃度 10 μmol/L）の取り込みは，ペフィシチニブにより阻害され，IC_{50} 値はそれぞれ 10.0 及び 20.8 μmol/L であった。一方，M2 による阻害は弱く，検討した最高濃度（100 μmol/L）においても取り込み活性がそれぞれ 76.1%及び 84.0%残存し，IC_{50} 値はいずれも 100 μmol/L 以上であった。

2.7.2.2.1.14 OATP1B1 及び OATP1B3 に対する基質性の検討［ME-0042，ME-0075］

添付資料 5.3.2.3-8，5.3.2.3-11

ヒト OATP1B1 あるいは OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞及びコントロール細胞を用いて，ペフィシチニブ及び M2 の細胞内取り込み活性を測定し，両化合物の各トランスポーターに対する基質性を検討した［ME-0042］。^{14}C-ペフィシチニブ（添加濃度 1 μmol/L）の細胞内取り込み活性は，いずれの発現細胞においてもコントロール細胞とほぼ同程度であった。したがって，ペフィシチニブは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた。また，^{14}C-M2（添加濃度 1 μmol/L）の OATP1B1 発現細胞及びコントロール細胞への取り込み活性は，いずれの細胞においても検出限界未満であった。そこで，添加濃度 10 μmol/L にて基質性を追加評価したところ，^{14}C-M2 の OATP1B1 発現細胞への取り込み活性は，コントロール細胞と比較して顕著に増加した［ME-0075］。したがって，M2 は OATP1B1 の基質であると考えられた。また，^{14}C-M2（添加濃度 1 μmol/L）の OATP1B3 発現細胞への取り込み活性は，コントロール細胞と比較して顕著に増加したことから，M2 は OATP1B3 の基質であると考えられた。OATP1B3 による M2 の細胞内取り込みに対する K_m 及び V_{max} は，それぞれ 14.5 μmol/L 及び 0.197 nmol/min/mg protein と算出された［ME-0042］。

2.7.2.2.1.15 OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用の検討［ME-0032］

添付資料 5.3.2.3-12

OATP1B1 あるいは OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞及びコントロール細胞を用いて，両トランスポーターの典型的基質である E2G の細胞内取り込み活性に対するペフィシチニブ及び M2 の阻害作用を検討した。ペフィシチニブは，OATP1B1 発現細胞による ^{3}H-E2G（添加濃度 50 nmol/L）の細胞内取り込みを濃度依存的に阻害し，IC_{50} 値は 19.2 μmol/L であった。ペフィシチニブは OATP1B3 発現細胞内への基質の取り込みを僅かに阻害したが，検討した最高濃度（100 μmol/L）においても取り込み活性が 82.0%残存し，IC_{50} 値は 100 μmol/L 以上であった。一方，M2 は OATP1B1

発現細胞及びOATP1B3発現細胞による基質の細胞内取り込みを濃度依存的に阻害し，IC_{50}値はそれぞれ11.5 μmol/L及び84.4 μmol/Lと算出された。

2.7.2.2.1.16 OAT1及びOAT3に対する基質性の検討［ME-0043，ME-0075］

添付資料5.3.2.3-8，5.3.2.3-13

ヒトOAT1あるいはOAT3を発現させたマウス近位尿細管由来のS_2細胞及びコントロール細胞を用いて，ペフィシチニブ及びM2の細胞内取り込み活性を測定し，両化合物の各トランスポーターに対する基質性を検討した［ME-0043］。^{14}C-ペフィシチニブ（添加濃度1 μmol/L）の細胞内取り込み活性は，いずれの発現細胞においてもコントロール細胞と比べて僅かに低値又は同程度であった。したがって，ペフィシチニブはOAT1及びOAT3の基質ではないと考えられた。一方，^{14}C-M2（添加濃度1 μmol/L）のOAT1発現細胞及びコントロール細胞への取り込み活性は，いずれの細胞においても検出限界未満であった。そこで，添加濃度10 μmol/Lにて基質性を追加評価したが，本添加濃度においても^{14}C-M2の細胞内取り込み活性は全て検出限界未満であり，M2のOAT1に対する基質性を判断することはできなかった［ME-0075］。一方，^{14}C-M2（添加濃度1 μmol/L）のOAT3発現細胞への取り込み活性は，コントロール細胞と比較して顕著に増加したことから，M2はOAT3の基質であると考えられた。OAT3によるM2の細胞内取り込みに対するK_m及びV_{max}は，それぞれ5.73 μmol/L及び0.0353 nmol/min/mg proteinと算出された［ME-0043］。

2.7.2.2.1.17 OAT1及びOAT3阻害作用の検討［ME-0033］

添付資料5.3.2.3-14

ヒトOAT1あるいはOAT3を発現させたS_2細胞及びコントロール細胞を用いて，それぞれのトランスポーターの典型的基質であるパラアミノ馬尿酸（PAH）及びエストロン-3-硫酸（ES）の細胞内取り込み活性に対するペフィシチニブ（添加濃度1～100 μmol/L）及びM2（添加濃度1～100 μmol/L）の阻害作用を検討した。OAT1発現細胞への^{3}H-PAH（添加濃度1 μmol/L）の取り込みは，ペフィシチニブにより僅かに阻害されたが，検討した最高濃度（100 μmol/L）においても取り込み活性は70.3%残存し，IC_{50}値は100 μmol/L以上であった。OAT3発現細胞への^{3}H-ES（0.05 μmol/L）の細胞内取り込み活性に対するペフィシチニブ（添加濃度1～100 μmol/L）のIC_{50}値は，5.01 μmol/Lであった。M2は，OAT1発現細胞への^{3}H-PAH（添加濃度1 μmol/L）の取り込み及びOAT3発現細胞への^{3}H-ES（0.05 μmol/L）の取り込みを濃度依存的に阻害し，IC_{50}値はそれぞれ75.6 μmol/L及び4.55 μmol/Lであった。

2.7.2.2.1.18 OCT1 及び OCT2 に対する基質性の検討［ME-0043，ME-0061，ME-0075］

添付資料 5.3.2.3-8，5.3.2.3-13，5.3.2.3-15

ヒト OCT1［ME-0061］あるいは OCT2［ME-0043］を発現させた HEK293 細胞及びコントロール細胞を用いて，ペフィシチニブ及び M2 の細胞内取り込み活性を測定し，両化合物の OCT1 及び OCT2 に対する基質性を検討した。OCT1 及び OCT2 発現細胞への ^{14}C-ペフィシチニブ（添加濃度 1 μmol/L）の細胞内取り込み活性は，コントロール細胞への取り込み活性の 1.4 倍以下であった。したがって，ペフィシチニブは OCT1 及び OCT2 の基質ではないと考えられた。一方，^{14}C-M2（添加濃度 1 μmol/L）の細胞内取り込み活性は，コントロール細胞並びに OCT1 及び OCT2 発現細胞のいずれにおいても検出限界未満であった。そこで，添加濃度 10 μmol/L にて基質性を追加評価したが，本添加濃度においても ^{14}C-M2 の細胞内取り込み活性は低く，M2 の OCT1 及び OCT2 に対する基質性を明確に判断することはできなかった［ME-0075］。

2.7.2.2.1.19 OCT1 及び OCT2 に対する阻害作用の検討［ME-0033，ME-0060］

添付資料 5.3.2.3-14，5.3.2.3-16

ヒト OCT1［ME-0060］あるいは OCT2［ME-0033］を発現させた HEK293 細胞及びコントロール細胞を用いて，典型的基質であるメトホルミンの細胞内取り込み活性に対するペフィシチニブ（添加濃度 0.1～10 μmol/L［OCT1］，1～100 μmol/L［OCT2］）及び M2（添加濃度 1～100 μmol/L）の阻害作用を検討した。OCT1 及び OCT2 発現細胞への ^{14}C-メトホルミン（添加濃度 10 μmol/L）の細胞内取り込み活性に対するペフィシチニブの IC_{50} 値は，それぞれ 0.247 及び 71.4 μmol/L であった。また，M2 は OCT1 発現細胞へのメトホルミンの取り込みを僅かに阻害したが，検討した最高濃度（100 μmol/L）においても取り込み活性が 70.4%残存し，IC_{50} 値は 100 μmol/L 以上であった。M2 は OCT2 発現細胞によるメトホルミンの取り込みを阻害せず，IC_{50} 値は 100 μmol/L 以上であった。

2.7.2.2.1.20 膜透過性の検討［ME-0071］

参考資料 5.3.2.3-20

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞を用いて，ペフィシチニブの経細胞輸送活性を測定し，ペフィシチニブの膜透過性を評価した。頂側膜側から基底膜側の吸収方向における ^{14}C-ペフィシチニブ（添加濃度：0.3～30 μmol/L）の P_{app} は，濃度依存性を示さず，$1.85 \pm 0.06 \times 10^{-6}$～$2.47 \pm 0.06 \times 10^{-6}$ cm/s であった。また，低膜透過性の対照化合物 ^{3}H-アテノロール（添加濃度：20 μmol/L）及び高膜透過性の対照化合物 ^{3}H-レボカバスチン（添加濃度：20 μmol/L）の P_{app} は，それぞれ $0.36 \pm 0.02 \times 10^{-6}$ 及び $11.3 \pm 0.66 \times 10^{-6}$ cm/s であった。以上の結果から，ペフィシチニブは中程度の膜透過性を示す化合物であると考えられた。

2.7.2.2.1.21 代謝物の同定及び構造推定［ME-0019，ME-0025，ME-0037］

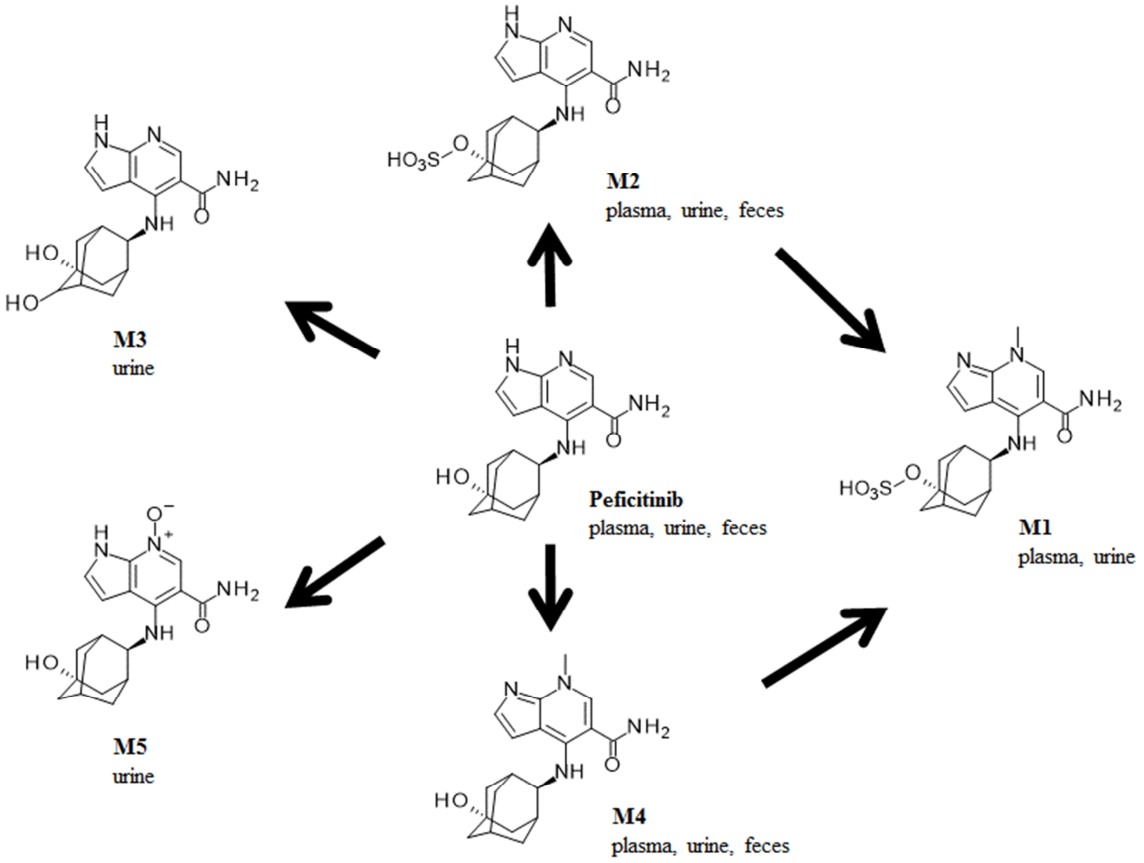
添付資料 5.3.2.3-17，5.3.2.3-18，5.3.2.3-19

海外マスバランス試験［CL-PK03］において，^{14}C-ペフィシチニブ 100 mg をヒトに単回経口投与したときの血漿，尿及び糞中の代謝物プロファイルを高速液体クロマトグラフィー（HPLC）－放射能検出法により検討した［ME-0025］。投与後 0～24 時間の血漿中にはペフィシチニブ，M1，M2 及び M4 が検出され，総放射能に占める割合はそれぞれ 32.5%，4.3%，34.2%及び 7.5%であった。その他に 2 つのマイナーな代謝物が検出されたが，総放射能に占める割合はともに 1.1%以下であった。投与後 24 時間までの尿中にはペフィシチニブ，M1，M2 及び M4 が検出され，投与量に対する割合はそれぞれ 14.2%，2.6%，13.7%及び 4.1%であった。投与後 96 時間までの糞中にはペフィシチニブ，M2 及び M4 が検出され，それぞれ投与量の 29.8%，5.8%及び 10.7%であった。その他に 2 つのマイナーな代謝物が検出されたが，投与量に占める割合はともに 1%未満であった。

健康成人を対象とした単回経口投与試験（海外単回投与試験［CL-HV01］，放射標識体を用いた海外マスバランス試験［CL-PK03］）及び反復経口投与試験（海外反復投与試験［CL-HV02］）において得られたヒト血漿及び尿を用いて代謝物の同定及び構造推定を行った（それぞれ，ME-0019，ME-0025 及び ME-0037 試験）。その結果，M1 はピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化及びアダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体，M2 はアダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体，M4 はピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化体と同定された。その他に，海外単回投与試験［CL-HV01］及び海外反復投与試験［CL-HV02］において得られた尿試料中にマイナーな代謝物として M3 及び M5 が認められ，M3 はアダマンタン環 6 位の水酸化体，M5 はピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のオキシド体と推定された。

ペフィシチニブのヒトにおける推定代謝経路を図 2.7.2-2 に示す。ペフィシチニブは主に硫酸抱合及び *N*-メチル化を受け，それぞれ M2 及び M4 へ代謝されると考えられた。

図 2.7.2-2　　ペフィシチニブのヒトにおける推定代謝経路



2.7.2.2.2　臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1　海外単回投与試験［CL-HV01］

添付資料 5.3.3.1-1

海外単回投与試験［CL-HV01］は，健康成人を対象とした，プラセボ対照，二重盲検，単回経口投与試験である。本試験の探索的食事の影響の検討については，2.7.1.2.2.7 海外単回投与試験［CL-HV01］に記載し，本項ではそれ以外のパートについて記述する。

健康成人男性 56 例（19～53 歳）に本剤（3，10，30，60，120，200，300 mg）あるいはプラセボを，また，健康成人女性 16 例（31～55 歳）に本剤（30，200 mg）あるいはプラセボを空腹時に単回経口投与した。薬物動態パラメータを表 2.7.2-14 及び表 2.7.2-15 に示した。

血漿中ペフィシチニブ濃度は投与後 1～2 時間で最高濃度（C_{max}）に達し，その後速やかに消失した。血漿中曝露量は投与量の増加に伴って増加した。投与した薬剤の約 8%～13%が，尿中にペフィシチニブとして排泄された。経口クリアランス（CL/F）及び腎クリアランス（CL_R）は，投与量によらずほぼ同様の値を示した。薬物動態パラメータに顕著な男女間差は認められなかった。

表 2.7.2-14　海外健康成人に本剤を空腹時単回投与したときのペフィシチニブの薬物動態パラメータ［CL-HV01］（その 1）

薬物動態パラメータ	要約統計量	3 mg	10 mg	30 mg		60 mg
		男性	男性	男性	女性	男性
C_{max}（ng/mL）	例数	6	6	6	6	6
	平均値（標準偏差）	7.547（2.2529）	25.868（10.6768）	86.000（19.9835）	81.350（23.6761）	169.500（16.6943）
	中央値（最小値－最大値）	7.620（4.42－10.90）	29.700（8.91－35.40）	92.550（51.30－105.00）	80.250（49.00－110.00）	165.500（151.00－196.00）
AUC_{inf}（ng·h/mL）	例数	6	6	6	6	6
	平均値（標準偏差）	31.095（7.5036）	103.560（26.5242）	321.182（71.2849）	278.407（45.9851）	607.609（145.4627）
	中央値（最小値－最大値）	32.587（19.09－40.40）	112.728（65.55－135.05）	324.377（224.37－395.46）	299.521（215.87－316.39）	609.635（405.18－810.36）
AUC_{last}（ng·h/mL）	例数	6	6	6	6	6
	平均値（標準偏差）	29.392（7.3078）	97.338（27.0938）	313.587（68.7392）	269.930（42.9313）	603.216（144.3495）
	中央値（最小値－最大値）	30.910（18.02－38.67）	108.580（55.44－128.03）	320.926（216.43－393.37）	287.724（213.63－310.69）	607.091（400.56－804.93）
t_{max}（h）	例数	6	6	6	6	6
	中央値（最小値－最大値）	1.000（0.50－1.00）	1.000（0.50－1.00）	1.000（0.50－2.00）	1.067（1.05－2.00）	1.258（1.00－1.52）
$t_{1/2}$（h）	例数	6	6	6	6	6
	平均値（標準偏差）	2.769（0.5064）	4.062（3.3418）	9.034（10.7961）	16.133（14.3009）	6.961（4.5397）
	中央値（最小値－最大値）	2.703（2.19－3.71）	2.852（2.04－10.83）	4.669（3.54－30.95）	13.595（2.54－36.33）	5.410（3.74－16.11）
CL/F（L/h）	例数	6	6	6	6	6
	平均値（標準偏差）	102.35（29.924）	103.05（30.826）	97.64（23.178）	110.52（20.094）	103.95（26.666）
	中央値（最小値－最大値）	92.31（74.3－157.1）	88.71（74.0－152.5）	93.43（75.9－133.7）	100.35（94.8－139.0）	99.22（74.0－148.1）
Ae%（%）	例数	6	6	6	6	6
	平均値（標準偏差）	13.182（2.6074）	11.221（5.3899）	12.990（2.3390）	9.103（1.4845）	10.757（3.2187）
	中央値（最小値－最大値）	12.710（9.38－16.21）	12.012（2.85－18.93）	12.524（10.91－17.15）	8.823（7.44－11.19）	10.261（6.63－15.81）
CL_R（L/h）	例数	6	6	6	6	6
	平均値（標準偏差）	13.69（1.542）	11.93（4.835）	12.66（1.901）	10.20（1.334）	10.98（2.969）
	中央値（最小値－最大値）	13.87（11.5－15.6）	13.59（2.6－15.6）	12.50（10.5－15.1）	10.34（7.7－11.5）	11.59（5.8－14.8）

Source: CL-HV01 CSR Table 12.4.2.1, 12.4.2.2

表 2.7.2-15　海外健康成人に本剤を空腹時単回投与したときのペフィシチニブの薬物動態パラメータ［CL-HV01］（その 2）

薬物動態パラメータ	要約統計量	120 mg	200 mg		300 mg
		男性	男性	女性	男性
C_{max}（ng/mL）	例数	6	6	6	6
	平均値（標準偏差）	231.500（52.3326）	487.333（123.6198）	645.833（225.9110）	558.833（173.2321）
	中央値（最小値－最大値）	247.000（161.00 – 296.00）	491.000（346.00 – 671.00）	631.500（382.00 – 1000.00）	605.500（322.00 – 715.00）
AUC_{inf}（ng·h/mL）	例数	6	6	6	6
	平均値（標準偏差）	1043.087（145.9306）	1791.278（366.2905）	2258.109（633.5762）	2391.693（682.5390）
	中央値（最小値－最大値）	1042.348（876.59 – 1219.04）	1685.826（1465.45 – 2475.06）	2274.109（1602.78 – 3304.73）	2057.907（1794.46 – 3517.30）
AUC_{last}（ng·h/mL）	例数	6	6	6	6
	平均値（標準偏差）	1031.748（151.8523）	1783.530（368.6890）	2228.497（619.4861）	2380.101（678.2740）
	中央値（最小値－最大値）	1037.996（849.00 – 1206.12）	1683.145（1455.36 – 2468.28）	2242.171（1584.43 – 3266.72）	2055.513（1778.37 – 3512.41）
t_{max}（h）	例数	6	6	6	6
	中央値（最小値－最大値）	1.500（1.03 – 2.00）	1.500（1.02 – 3.05）	1.500（1.50 – 3.00）	1.750（1.50 – 3.05）
$t_{1/2}$（h）	例数	6	6	6	6
	平均値（標準偏差）	10.279（6.9586）	7.681（4.6055）	18.463（15.6137）	7.781（2.9339）
	中央値（最小値－最大値）	9.125（3.49 – 22.73）	5.642（3.94 – 15.68）	12.667（4.79 – 46.53）	7.542（4.10 – 11.61）
CL/F（L/h）	例数	6	6	6	6
	平均値（標準偏差）	116.96（16.526）	115.00（19.869）	94.32（25.278）	132.96（31.971）
	中央値（最小値－最大値）	115.16（98.4 – 136.9）	118.75（80.8 – 136.5）	88.30（60.5 – 124.8）	145.82（85.3 – 167.2）
Ae%（%）	例数	6	6	6	6
	平均値（標準偏差）	11.709（1.1588）	11.067（3.6417）	8.715（4.6287）	9.478（2.8035）
	中央値（最小値－最大値）	11.661（9.88 – 13.44）	10.030（6.81 – 16.22）	7.851（4.10 – 17.31）	8.656（6.54 – 13.49）
CL_R（L/h）	例数	6	6	6	6
	平均値（標準偏差）	13.80（1.952）	12.47（3.313）	7.81（2.923）	11.97（1.456）
	中央値（最小値－最大値）	13.93（11.3 – 16.0）	12.97（7.2 – 17.0）	8.00（3.5 – 11.1）	12.05（9.7 – 13.6）

Source: CL-HV01 CSR Table 12.4.2.1, 12.4.2.2

2.7.2.2.2.2　海外反復投与試験［CL-HV02］

添付資料 5.3.3.1-2

海外反復投与試験［CL-HV02］は，健康成人を対象とした，プラセボ対照，二重盲検，反復経口投与試験である。

健康成人男性 36 例（19～53 歳）に本剤（30，100，200 mg）あるいはプラセボを，また，健康成人女性 12 例（29～54 歳）に本剤（100 mg）あるいはプラセボを 1 日 2 回 14 日間反復経口投与した。薬物動態パラメータを表 2.7.2-16～表 2.7.2-18 に示した。

血漿中ペフィシチニブ濃度は投与後 1～2 時間で C_{max} に達した。曝露量は投与量の増加に伴って増加した。Day 1 と比較して Day 7 の曝露量は増加したが，Day 14 の曝露量は Day 7 の曝露量と顕著な差は認められず，速やかに定常状態に達していると考えられた。CL/F 及び CL_R は，投与量によらず，また Day 7 及び Day 14 のいずれでも，類似した値を示した。薬物動態パラメータに顕著な男女間差は認められなかった。また，ペフィシチニブの血漿蛋白非結合型分率（f_u）は 0.22-0.24 と投与量によらずほぼ一定であり，また男女間差も認められなかった。

表 2.7.2-16　海外健康成人に本剤を反復投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-HV02］（その 1）

薬物動態パラメータ	評価日	要約統計量	30 mg	100 mg		200 mg
			男性	男性	女性	男性
C_{max}（ng/mL）	Day 1	例数	9	9	9	9
		平均値（標準偏差）	81.393（13.6920）	246.907（69.3728）	268.198（81.6861）	567.502（141.4775）
		中央値（最小値－最大値）	79.970（62.11 – 104.81）	240.730（163.95 – 340.30）	272.540（117.77 – 392.13）	512.680（425.83 – 794.89）
	Day 7	例数	9	9	9	9
		平均値（標準偏差）	81.463（13.7692）	284.229（39.5861）	305.843（140.1828）	768.028（202.1335）
		中央値（最小値－最大値）	84.010（60.10 – 103.99）	273.930（238.24 – 341.39）	306.130（74.40 – 514.09）	694.280（511.31 – 1136.63）
	Day 14	例数	9	8	8	8
		平均値（標準偏差）	90.484（15.7730）	372.711（76.7961）	365.269（73.8463）	741.278（175.3744）
		中央値（最小値－最大値）	81.280（70.94 – 118.08）	385.105（239.93 – 499.92）	358.455（272.72 – 459.64）	694.225（555.95 – 1010.26）
AUC_{12h}（ng·h/mL）	Day 1	例数	9	9	9	9
		平均値（標準偏差）	290.697（47.9686）	857.592（101.1354）	916.876（281.4126）	1975.749（386.5919）
		中央値（最小値－最大値）	288.462（227.01 – 364.24）	837.704（749.97 – 1022.62）	1018.245（438.66 – 1195.27）	2031.178（1449.81 – 2564.87）
	Day 7	例数	9	9	9	9
		平均値（標準偏差）	372.080（70.6474）	1223.645（193.2602）	1225.087（446.1550）	3084.351（564.0282）
		中央値（最小値－最大値）	382.205（278.43 – 480.87）	1155.639（1052.93 – 1610.80）	1255.138（438.07 – 1740.88）	3228.276（2320.75 – 4015.30）
	Day 14	例数	9	8	8	8
		平均値（標準偏差）	401.502（72.5680）	1380.274（235.3318）	1430.175（430.1687）	3092.935（649.8004）
		中央値（最小値－最大値）	381.359（301.47 – 510.55）	1263.334（1159.40 – 1779.74）	1465.591（753.40 – 1918.37）	3038.748（2155.25 – 4359.32）

Source: CL-HV02 CSR Table 12.4.2.1, 12.4.2.2, 12.4.2.3

表 2.7.2-17　海外健康成人に本剤を反復投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-HV02］（その 2）

薬物動態パラメータ	評価日	要約統計量	30 mg	100 mg		200 mg
			男性	男性	女性	男性
C_{12h}（ng/mL）	Day 1	例数	9	9	9	9
		平均値（標準偏差）	3.877（1.7668）	10.963（2.0468）	8.972（3.1871）	26.403（11.0328）
		中央値（最小値－最大値）	2.830（2.66 – 7.74）	10.580（7.33 – 14.95）	9.360（2.57 – 12.96）	19.120（15.46 – 43.62）
	Day 7	例数	9	9	9	9
		平均値（標準偏差）	8.854（3.2660）	26.919（5.6544）	21.086（7.2982）	54.863（19.9799）
		中央値（最小値－最大値）	7.690（6.81 – 16.98）	24.480（20.74 – 37.46）	19.000（8.85 – 34.53）	43.230（34.96 – 94.42）
	Day 14	例数	9	8	8	8
		平均値（標準偏差）	7.579（2.8531）	27.494（6.5251）	21.295（7.4820）	63.651（19.9592）
		中央値（最小値－最大値）	5.930（5.15 – 13.26）	26.705（18.92 – 38.65）	19.105（9.35 – 31.51）	62.915（34.93 – 91.24）
t_{max}（h）	Day 1	例数	9	9	9	9
		中央値（最小値－最大値）	2.050（1.08 – 2.18）	2.083（1.08 – 3.08）	2.083（2.08 – 3.08）	2.083（1.08 – 3.08）
	Day 7	例数	9	9	9	9
		中央値（最小値－最大値）	2.083（2.08 – 3.08）	2.083（2.05 – 3.08）	2.083（0.53 – 4.08）	2.083（1.08 – 3.07）
	Day 14	例数	9	8	8	8
		中央値（最小値－最大値）	1.083（1.08 – 2.08）	2.083（1.08 – 2.08）	2.083（1.08 – 3.08）	2.083（1.08 – 3.08）
$t_{1/2}$（h）	Day 14	例数	9	8	8	8
		平均値（標準偏差）	16.221（8.9592）	14.188（8.9046）	17.724（9.3911）	9.927（3.9924）
		中央値（最小値－最大値）	12.449（7.58 – 29.89）	11.033（5.68 – 33.47）	16.328（6.81 – 31.11）	9.109（5.50 – 17.68）

Source: CL-HV02 CSR Table 12.4.1.4, 12.4.2.1, 12.4.2.2, 12.4.2.3

表 2.7.2-18　海外健康成人に本剤を反復投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-HV02］（その 3）

薬物動態パラメータ	評価日	要約統計量	30 mg	100 mg		200 mg
			男性	男性	女性	男性
CL/F（L/h）	Day 7	例数	9	9	9	9
		平均値（標準偏差）	83.2（16.15）	83.4（11.37）	99.6（58.58）	66.8（12.25）
		中央値（最小値－最大値）	78.0（62 – 108）	87.0（62 – 95）	80.0（57 – 228）	62.0（50 – 86）
	Day 14	例数	9	8	8	8
		平均値（標準偏差）	76.9（13.82）	74.1（11.59）	77.1（28.20）	67.1（13.81）
		中央値（最小値－最大値）	79.0（59 – 100）	79.5（56 – 86）	68.0（52 – 133）	66.0（46 – 93）
Ae%（%）	Day 7	例数	9	9	9	9
		平均値（標準偏差）	14.5815（1.66541）	14.6696（5.85032）	12.1749（3.90501）	15.5160（15.70560）
		中央値（最小値－最大値）	14.9809（10.700 – 16.253）	16.3333（2.499 – 20.321）	12.3206（5.742 – 18.529）	14.2933（2.604 – 54.608）
	Day 14	例数	9	8	8	8
		平均値（標準偏差）	15.3756（3.10821）	16.7695（2.27690）	15.0155（5.01267）	15.2702（3.06654）
		中央値（最小値－最大値）	15.3365（11.198 – 20.587）	16.5404（14.261 – 21.094）	14.5764（7.405 – 24.522）	15.2208（10.960 – 18.923）
CL_R（L/h）	Day 7	例数	9	9	9	9
		平均値（標準偏差）	12.0819（2.47655）	12.4332（5.27467）	10.4273（2.07707）	11.1627（13.16864）
		中央値（最小値－最大値）	11.5226（9.184 – 16.142）	14.7886（1.688 – 17.673）	10.4395（7.713 – 13.108）	7.9155（1.934 – 44.394）
	Day 14	例数	9	8	8	8
		平均値（標準偏差）	11.9724（4.07595）	12.4132（2.43542）	10.6482（2.19846）	10.2391（3.18971）
		中央値（最小値－最大値）	11.5495（8.260 – 20.486）	12.5886（8.836 – 16.365）	10.4774（7.683 – 13.271）	9.0297（7.254 – 17.110）
f_u	Day 14	例数	9	8	8	8
		平均値（標準偏差）	0.220（0.0099）	0.230（0.0129）	0.239（0.0101）	0.239（0.0087）
		中央値（最小値－最大値）	0.219（0.20 – 0.23）	0.234（0.21 – 0.24）	0.240（0.23 – 0.25）	0.240（0.22 – 0.25）

Source: CL-HV02 CSR Table 12.4.2.2, 12.4.2.3, 12.4.2.5, 12.4.2.6

2.7.2.2.2.3　単回・反復投与試験［CL-HV03］

添付資料 5.3.3.1-3

国内で実施した，単回・反復投与試験［CL-HV03］は，健康成人を対象とした，プラセボ対照，二重盲検試験である。

単回投与パートでは，日本人健康成人男性 24 例（20～38 歳）及び白人健康成人男性 24 例（23～40 歳）に本剤（20，60，200 mg）あるいはプラセボを空腹時に単回経口投与した。反復投与パートでは，日本人健康成人男性 24 例（20～40 歳）に本剤（10，30，100 mg）あるいはプラセボを 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した。日本人における単回投与時薬物動態パラメータを表 2.7.2-19 に，白人における単回投与時薬物動態パラメータを表 2.7.2-20 に，日本人における反復投与時薬物動態パラメータを表 2.7.2-21 及び表 2.7.2-22 に示した。

単回投与パートでは，日本人，白人ともに血漿中ペフィシチニブ濃度は投与後 1～2 時間で C_{max} に達し，その後速やかに消失した。血漿中曝露量は投与量の増加に伴って増加した。投与した薬剤の約 10%～17%が尿中にペフィシチニブとして排泄された。CL/F 及び CL_R に顕著な用量依存性は認められなかった。日本人と白人を同一投与量群間で比較すると，いずれの投与量群においても，日本人における曝露量は白人における曝露量より少し高い傾向が認められた。

反復投与パートでは，血漿中ペフィシチニブ濃度は投与後 2 時間程度で C_{max} に達した。曝露量は投与量の増加に伴って増加した。また，投与 Day 1 と比較して Day 7 の曝露量は若干増加した。CL/F 及び CL_R は，投与量によらず類似した値を示した。

表 2.7.2-19　日本人健康成人に本剤を空腹時単回投与したときのペフィシチニブの薬物動態パラメータ［CL-HV03］

薬物動態パラメータ	要約統計	20 mg	60 mg	200 mg
C_{max}（ng/mL）	例数	6	6	6
	平均値（標準偏差）	76.87（24.19）	241.13（74.74）	648.73（55.48）
	中央値 （最小値－最大値）	75.03 （42.43 – 116.60）	256.25 （132.60 – 318.10）	646.05 （550.70 – 708.80）
AUC_{inf} （ng·h/mL）	例数	6	6	6
	平均値（標準偏差）	259.50（42.91）	782.78（158.56）	2524.88（234.45）
	中央値 （最小値－最大値）	263.01 （204.63 – 315.19）	805.81 （520.24 – 966.03）	2563.37 （2094.17 – 2809.23）
AUC_{last} （ng·h/mL）	例数	6	6	6
	平均値（標準偏差）	256.15（44.13）	775.57（155.85）	2512.16（232.25）
	中央値 （最小値－最大値）	259.59 （197.73 – 313.39）	794.33 （518.14 – 962.62）	2552.96 （2092.04 – 2807.65）
t_{max}（h）	例数	6	6	6
	中央値 （最小値－最大値）	1.0 （1.0 – 3.0）	1.3 （1.0 – 1.5）	2.0 （1.0 – 2.0）
$t_{1/2}$（h）	例数	6	6	6
	平均値（標準偏差）	3.7（0.7）	4.0（1.0）	7.5（4.9）
	中央値 （最小値－最大値）	3.9 （2.4 – 4.3）	3.8 （3.1 – 5.3）	5.2 （3.8 – 16.3）
CL/F（L/h）	例数	6	6	6
	平均値（標準偏差）	78.9（13.5）	79.8（19.2）	79.8（8.2）
	中央値 （最小値－最大値）	76.1 （63.5 – 97.7）	74.9 （62.1 – 115.3）	78.0 （71.2 – 95.5）
Ae%（%）	例数	6	6	6
	平均値（標準偏差）	16.76（4.12）	14.77（2.81）	12.52（2.70）
	中央値 （最小値－最大値）	16.69 （11.54 – 21.60）	15.40 （9.53 – 17.93）	12.31 （9.85 – 15.35）
CL_R（L/h）	例数	6	6	6
	平均値（標準偏差）	12.8（1.5）	11.5（2.0）	9.9（1.8）
	中央値 （最小値－最大値）	12.9 （11.0 – 14.3）	10.9 （9.0 – 14.4）	10.1 （8.0 – 12.0）

Source: CL-HV03 Attachment 2 Table 3.1.1, 4.1.1

表 2.7.2-20　白人健康成人に本剤を空腹時単回投与したときのペフィシチニブの薬物動態パラメータ［CL-HV03］

薬物動態パラメータ	要約統計	20 mg	60 mg	200 mg
C_{max}（ng/mL）	例数	6	6	6
	平均値（標準偏差）	48.88（16.89）	130.88（19.43）	381.17（114.35）
	中央値 （最小値－最大値）	44.97 （34.15 – 80.71）	128.80 （107.10 – 162.50）	380.85 （219.00 – 514.60）
AUC_{inf} （ng·h/mL）	例数	6	6	6
	平均値（標準偏差）	196.33（54.61）	528.61（118.00）	1520.28（186.46）
	中央値 （最小値－最大値）	185.18 （126.54 – 285.52）	508.75 （410.31 – 735.20）	1499.89 （1311.31 – 1863.09）
AUC_{last} （ng·h/mL）	例数	6	6	6
	平均値（標準偏差）	191.14（55.25）	523.58（117.43）	1507.22（192.35）
	中央値 （最小値－最大値）	183.49 （122.77 – 284.13）	505.83 （405.61 – 727.44）	1489.78 （1289.73 – 1856.43）
t_{max}（h）	例数	6	6	6
	中央値 （最小値－最大値）	1.0 （1.0 – 1.5）	1.0 （1.0 – 1.5）	1.8 （1.5 – 3.0）
$t_{1/2}$（h）	例数	6	6	6
	平均値（標準偏差）	7.3（10.0）	10.0（5.0）	6.9（3.2）
	中央値 （最小値－最大値）	3.4 （2.5 – 27.7）	9.0 （5.5 – 17.5）	6.6 （3.1 – 12.4）
CL/F（L/h）	例数	6	6	6
	平均値（標準偏差）	108.5（30.0）	117.8（23.6）	133.1（15.0）
	中央値 （最小値－最大値）	108.0 （70.0 – 158.0）	118.0 （81.6 – 146.2）	133.3 （107.3 – 152.5）
Ae%（%）	例数	6	6	6
	平均値（標準偏差）	14.23（3.61）	10.59（3.59）	9.90（1.17）
	中央値 （最小値－最大値）	13.47 （10.06 – 20.84）	10.24 （5.51 – 14.73）	10.26 （7.89 – 11.30）
CL_R（L/h）	例数	6	6	6
	平均値（標準偏差）	15.0（3.7）	12.4（4.3）	13.3（2.0）
	中央値 （最小値－最大値）	14.7 （11.0 – 21.6）	12.2 （6.6 – 17.1）	13.6 （10.7 – 15.9）

Source: CL-HV03 Attachment 2 Table 3.1.2, 4.1.2

表 2.7.2-21　日本人健康成人に本剤を 1 日 2 回反復投与したときのペフィシチニブの薬物動態パラメータ［CL-HV03］（その 1）

薬物動態パラメータ	評価日	要約統計量	10 mg	30 mg	100 mg
C_{max}（ng/mL）	Day 1	例数	6	6	6
		平均値（標準偏差）	28.48（6.12）	93.52（21.23）	383.40（25.98）
		中央値（最小値－最大値）	26.10（23.63 – 40.05）	92.50（70.87 – 131.40）	385.35（335.80 – 407.10）
	Day 7	例数	6	6	6
		平均値（標準偏差）	36.43（8.16）	106.16（25.83）	482.82（77.29）
		中央値（最小値－最大値）	33.29（28.51 – 49.05）	100.92（72.12 – 150.30）	444.25（420.20 – 588.00）
AUC_{12h}（ng·h/mL）	Day 1	例数	6	6	6
		平均値（標準偏差）	114.47（29.13）	353.89（60.81）	1335.68（135.10）
		中央値（最小値－最大値）	107.17（77.36 – 150.80）	363.98（275.83 – 444.90）	1361.98（1103.94 – 1458.41）
	Day 7	例数	6	6	6
		平均値（標準偏差）	144.56（24.06）	443.57（80.14）	1832.83（261.32）
		中央値（最小値－最大値）	148.27（104.30 – 168.78）	453.40（327.54 – 543.42）	1905.49（1367.76 – 2084.63）
C_{12h}（ng/mL）	Day 1	例数	6	6	6
		平均値（標準偏差）	1.57（0.72）	4.33（0.97）	20.78（5.88）
		中央値（最小値－最大値）	1.47（0.72 – 2.78）	4.40（2.62 – 5.31）	22.71（11.57 – 27.82）
	Day 7	例数	6	6	6
		平均値（標準偏差）	2.69（1.13）	6.89（1.04）	37.59（9.27）
		中央値（最小値－最大値）	2.38（1.57 – 4.69）	6.90（5.40 – 8.06）	40.35（20.07 – 45.03）
t_{max}（h）	Day 1	例数	6	6	6
		中央値（最小値－最大値）	1.5（1.0 – 2.0）	2.0（2.0 – 3.0）	2.0（2.0 – 3.0）
	Day 7	例数	6	6	6
		中央値（最小値－最大値）	2.5（1.0 – 4.0）	2.0（1.0 – 3.0）	2.0（2.0 – 3.0）
$t_{1/2}$（h）	Day 7	例数	6	6	6
		平均値（標準偏差）	6.0（1.2）	6.1（3.6）	7.4（3.5）
		中央値（最小値－最大値）	5.5（4.7 – 8.1）	4.5（3.5 – 13.2）	6.5（4.1 – 13.5）

Source: CL-HV03 Attachment 2 Table 1.2.1, 1.2.2, 1.2.3, 3.2, 3.3

表 2.7.2-22　日本人健康成人に本剤を 1 日 2 回反復投与したときのペフィシチニブの薬物動態パラメータ［CL-HV03］（その 2）

薬物動態パラメータ	評価日	要約統計量	10 mg	30 mg	100 mg
CL/F（L/h）	Day 1	例数	6	6	6
		平均値（標準偏差）	87.7（23.6）	83.3（14.6）	71.2（8.7）
		中央値 （最小値－最大値）	88.0 （62.9 – 124.9）	78.5 （65.4 – 105.5）	68.8 （64.7 – 87.4）
	Day 7	例数	6	6	6
		平均値（標準偏差）	71.0（13.6）	69.6（13.5）	55.7（9.3）
		中央値 （最小値－最大値）	67.5 （59.2 – 95.9）	66.4 （55.2 – 91.6）	52.6 （48.0 – 73.1）
Ae%（%）	Day 1	例数	6	6	6
		平均値（標準偏差）	14.88（4.38）	15.64（3.97）	19.18（2.71）
		中央値 （最小値－最大値）	15.44 （7.10 – 18.94）	15.36 （11.61 – 22.32）	18.31 （16.72 – 23.56）
	Day 7	例数	6	6	6
		平均値（標準偏差）	18.58（2.40）	17.23（1.96）	24.46（1.79）
		中央値 （最小値－最大値）	19.58 （14.83 – 20.88）	16.89 （15.55 – 20.93）	24.64 （22.43 – 26.79）
CL_R（L/h）	Day 1	例数	6	6	6
		平均値 （標準偏差）	13.3（3.9）	13.4（2.9）	14.6（3.2）
		中央値 （最小値－最大値）	13.2 （7.3 – 17.8）	13.4 （9.9 – 17.8）	13.1 （11.6 – 19.3）
	Day 7	例数	6	6	6
		平均値 （標準偏差）	13.0（1.8）	11.9（2.3）	13.6（2.1）
		中央値 （最小値－最大値）	12.7 （11.3 – 15.8）	11.6 （9.2 – 16.0）	12.8 （11.4 – 17.3）

Source: CL-HV03 Attachment 2 Table 3.2, 3.3, 4.2, 4.3

2.7.2.2.2.4　海外高用量単回投与試験［CL-HV07］

添付資料 5.3.3.1-4

海外高用量単回投与試験［CL-HV07］は，健康成人を対象とした，プラセボ対照，二重盲検，単回経口投与試験である。

本試験は，海外 TQT 試験［CL-QT01］の予備検討の位置づけで実施した試験であり，健康成人 16 例（23～54 歳）に本剤（150，450 mg）あるいはプラセボを食後に単回経口投与した。薬物動態パラメータを表 2.7.2-23 に示した。

血漿中ペフィシチニブ濃度は投与後 2 時間前後で C_{max} に達し，その後速やかに消失した。血漿中曝露量は投与量の増加に伴って増加した。CL/F は，投与量によらずほぼ同様の値を示した。

表 2.7.2-23　海外健康成人に本剤を食後単回投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-HV07］

薬物動態パラメータ	要約統計量	150 mg	450 mg
C_{max}（ng/mL）	例数	6	6
	平均値（標準偏差）	452.9（178.2）	1189（326.3）
	中央値 （最小値－最大値）	450.9 （233 – 703）	1046 （844 – 1643）
AUC_{inf}（ng·h/mL）	例数	6	6
	平均値（標準偏差）	1644（557.4）	4815（716.9）
	中央値 （最小値－最大値）	1514 （1023 – 2461）	4827 （3942 – 5712）
AUC_{last}（ng·h/mL）	例数	6	6
	平均値（標準偏差）	1624（554.9）	4805（718.5）
	中央値 （最小値－最大値）	1496 （1014 – 2441）	4819 （3934 – 5706）
t_{max}（h）	例数	6	6
	中央値 （最小値－最大値）	1.750 （1.00 – 2.00）	2.500 （1.50 – 4.00）
$t_{1/2}$（h）	例数	6	6
	平均値（標準偏差）	17.63（10.21）	11.80（3.399）
	中央値 （最小値－最大値）	18.35 （4.83 – 33.8）	12.53 （5.27 – 15.1）
CL/F（L/h）	例数	6	6
	平均値（標準偏差）	100.1（32.57）	95.23（14.42）
	中央値 （最小値－最大値）	99.52 （60.9 – 146）	93.22 （78.7 – 114）

Source: CL-HV07 CSR Table 12.4.2.1

2.7.2.2.2.5　海外マスバランス試験［CL-PK03］

添付資料 5.3.3.1-5

海外マスバランス試験［CL-PK03］は，健康成人を対象とした，本剤経口投与時のマスバランスを検討するための非盲検，単回投与試験である。

健康成人男性 6 例（22～43 歳）に ^{14}C で標識したペフィシチニブ 100 μCi を含有する本剤 100 mg を食後に単回経口投与した。全血及び血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2-24 に示した。また，それらの比を表 2.7.2-25 に示した。

全血中総放射能，血漿中総放射能，血漿中ペフィシチニブ濃度は投与後 1～2 時間前後で C_{max} に達し，その後速やかに消失した。血漿中総放射能に対する全血中総放射能の比は 70%前後であった。また，血漿中総放射能に占める血漿中ペフィシチニブの比は 33%程度であった。

表 2.7.2-24　海外健康成人に ^{14}C 標識ペフィシチニブを食後単回投与したときの放射能及びペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK03］

薬物動態パラメータ	要約統計量	全血中総放射能	血漿中総放射能	血漿中ペフィシチニブ
C_{max}（ngEq/mLor ng/mL）	例数	6	6	6
	平均値（標準偏差）	482.123（79.5760）	631.571（124.8590）	208.955（34.6625）
	中央値（最小値－最大値）	458.980（405.98 – 623.28）	596.550（514.55 – 837.43）	200.835（171.71 – 261.69）
AUC_{inf}（ngEq·h/mL or ng·h/mL）	例数	6	6	5
	平均値（標準偏差）	2129.563（212.8422）	2934.770（395.3652）	957.772（189.6813）
	中央値（最小値－最大値）	2201.650（1758.64 – 2355.42）	2981.003（2319.71 – 3440.46）	1001.477（760.76 – 1226.78）
AUC_{last}（ngEq·h/mL or ng·h/mL）	例数	6	6	6
	平均値（標準偏差）	1747.284（164.1271）	2668.301（419.7126）	953.295（173.3630）
	中央値（最小値－最大値）	1735.671（1509.28 – 1963.02）	2737.779（2002.39 – 3252.43）	982.922（746.66 – 1223.77）
t_{max}（h）	例数	6	6	6
	中央値（最小値－最大値）	1.250（1.00 – 3.00）	2.000（1.00 – 3.00）	1.750（1.00 – 2.02）
$t_{1/2}$（h）	例数	6	6	5
	平均値（標準偏差）	2.312（0.3571）	3.050（0.8301）	11.825（4.0186）
	中央値（最小値－最大値）	2.320（1.89 – 2.69）	2.998（1.92 – 4.01）	12.770（6.73 – 16.33）
CL/F（L/h）	例数	6	6	5
	平均値（標準偏差）	45.547（4.9730）	33.285（4.7910）	103.460（20.0221）
	中央値（最小値－最大値）	43.651（40.84 – 54.64）	32.305（27.96 – 41.43）	96.058（78.17 – 126.32）

Source: CL-PK03 CSR Table 12.4.8.1, 12.4.8.2, 12.4.8.3

表 2.7.2-25　海外健康成人に ^{14}C 標識ペフィシチニブを投与したときの薬物動態パラメータの比較［CL-PK03］

薬物動態パラメータ	要約統計量	全血中総放射能／血漿中総放射能	血漿中ペフィシチニブ／血漿中総放射能
C_{max}	例数	6	6
	平均値（標準偏差）	0.768（0.0454）	0.335（0.0501）
	中央値（最小値－最大値）	0.752（0.73 – 0.85）	0.337（0.28 – 0.40）
AUC_{inf}	例数	6	5
	平均値（標準偏差）	0.729（0.0361）	0.327（0.0370）
	中央値（最小値－最大値）	0.748（0.68 – 0.76）	0.328（0.29 – 0.38）
AUC_{last}	例数	6	6
	平均値（標準偏差）	0.662（0.0610）	0.359（0.0461）
	中央値（最小値－最大値）	0.654（0.60 – 0.75）	0.362（0.30 – 0.43）

Source: CL-PK03 CSR Table 12.4.8.4, 12.4.8.5

尿及び糞中への放射能の排泄率, 並びにペフィシチニブとしての尿中排泄率（Ae%）を表 2.7.2-26 に示した。投与した放射能の 93%以上が尿・糞中から回収され，尿中放射能排泄率は約 37%，糞中放射能排泄率は約 57%であった。また，尿中総放射能に占めるペフィシチニブの割合は 35.9%であった。

表 2.7.2-26　海外健康成人に ^{14}C 標識ペフィシチニブを食後単回投与したときの放射能及びペフィシチニブ排泄率［CL-PK03］

要約統計量	尿中放射能排泄率（%）	糞中放射能排泄率（%）	総排泄率（%）	Ae%（%）	尿中ペフィシチニブ／尿中放射能
例数	6	6	6	6	6
平均値（標準偏差）	36.751（4.4282）	56.626（5.0863）	93.377（1.3454）	13.136（2.6562）	0.359（0.0682）
中央値（最小値－最大値）	36.130（30.94 – 44.52）	57.301（47.33 – 62.91）	93.279（91.86 – 95.22）	12.669（10.59 – 18.04）	0.343（0.29 – 0.48）

Source: Table CL-PK03 CSR 12.4.8.6, 12.4.9.1, 12.4.9.2

2.7.2.2.2.6　海外 DDI 試験（ベラパミル）［CL-PK04］

添付資料 5.3.3.4-1

海外 DDI 試験（ベラパミル）［CL-PK04］では，健康成人を対象とし，P-gp 阻害作用を有するベラパミルによるペフィシチニブ薬物動態への影響を検討した。

健康成人 24 例（21～53 歳）に，本剤 150 mg を Day 1 に単独で単回投与した。Day 5 から Day 14 にかけて，ベラパミル 80 mg を 1 日 3 回反復投与した。その過程で Day 12 に本剤（150 mg）をベラパミルと併用投与した。ペフィシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-27 に，ペフィシチニブの薬物動態に及ぼすベラパミル併用の影響を表 2.7.2-28 に示した。なお，本試験においては血漿中ベラパミルの薬物動態は評価していない。

血漿中ペフィシチニブの曝露量は，本剤単独投与時と比較して，ベラパミル併用時に増加した。血漿中ペフィシチニブの薬物動態パラメータの，本剤単独投与時に対するベラパミルと本剤併用投与時の幾何平均比（GMR）とその 90%信頼区間（CI）は，C_{max} で 1.3919（1.2634～1.5334），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}）で 1.2685（1.2185～1.3206）であり，P-gp 阻害剤であるベラパミルの併用により，ペフィシチニブの C_{max} は 39.2%，AUC_{inf} は 26.9%上昇した。

表 2.7.2-27　海外健康成人に本剤を単独又はベラパミルと併用投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK04］

薬物動態パラメータ	要約統計量	本剤（150 mg）単独投与	本剤（150 mg）とベラパミル併用投与
C_{max}（ng/mL）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	390.5（143.7）	527.5（109.0）
	中央値（最小値－最大値）	361.2（237 – 899）	507.3（360 – 785）
AUC_{inf}（ng·h/mL）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	1656（362.7）	2107（495.9）
	中央値（最小値－最大値）	1568（1124 – 2429）	2000（1473 – 3456）
AUC_{last}（ng·h/mL）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	1648（364.1）	2090（481.1）
	中央値（最小値－最大値）	1565（1102 – 2423）	1989（1460 – 3349）
t_{max}（h）	例数	24	24
	中央値（最小値－最大値）	2.00（1.00 – 4.00）	2.00（1.00 – 4.00）
$t_{1/2}$（h）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	9.46（5.10）	13.92（6.24）
	中央値（最小値－最大値）	7.44（4.26 – 23.9）	13.70（4.97 – 26.8）
CL/F（L/h）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	94.41（18.81）	74.61（15.71）
	中央値（最小値－最大値）	95.65（61.7 – 133）	74.99（43.4 – 101）

Source: CL-PK04 CSR Table 12.4.2.1

表 2.7.2-28　本剤単独又はベラパミル併用投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較［CL-PK04］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限～上限）
C_{max}	ベラパミル併用投与／本剤（150 mg）単独投与	1.3919	1.2634～1.5334
AUC_{inf}		1.2685	1.2185～1.3206
AUC_{last}		1.2657	1.2153～1.3182

Source: CL-PK04 CSR Table 12.4.3.1

2.7.2.2.2.7　海外 DDI 試験（ミダゾラム）［CL-PK05］

添付資料 5.3.3.4-2

海外 DDI 試験（ミダゾラム）［CL-PK05］は，健康成人を対象とし，CYP3A 基質であるミダゾラムの薬物動態への本剤の影響を検討した。

健康成人 30 例（27～55 歳）に，ミダゾラム 3 mg を Day 1 に単独で単回投与した。Day 3 から Day 6 にかけて，本剤（60 mg 1 日 2 回，又は 100 mg 1 日 2 回）を単独で反復投与し，Day 7 にミダゾラムと本剤を併用投与した。また同様に Day 22 から Day 25 にかけて本剤（60 mg 1 日 2 回，又は 100 mg 1 日 2 回）を単独で反復投与し，Day 26 にミダゾラムと本剤を併用投与した。ミダゾラムの薬物動態パラメータを表 2.7.2-29 に，ミダゾラムの薬物動態に及ぼす本剤の影響を表 2.7.2-30 に示した。

血漿中ミダゾラムの曝露量は，ミダゾラム単独投与時と比較して本剤併用時に増加し，さらに本剤の投与量が増加するにつれ，ミダゾラムの曝露量増加の程度も上昇した。ミダゾラム単独投

与時に対するミダゾラムと本剤(60 mg 1日2回)併用投与時の血漿中ミダゾラムのC_{max}及びAUC_{inf}のGMR（90%CI）は，それぞれ1.0373（0.9690～1.1104）及び1.1872（1.1117～1.2678）であり，本剤の併用によりミダゾラムの曝露量は僅かに増加傾向が認められたが，その程度は小さかった。一方，ミダゾラム単独投与時に対するミダゾラムと本剤（100 mg 1日2回）併用投与時の血漿中ミダゾラムのC_{max}及びAUC_{inf}のGMR（90%CI）は，それぞれ1.1332（1.0595～1.2121）及び1.3698（1.2837～1.4616）であり，本剤の併用により，ミダゾラムのC_{max}は13.3%，AUC_{inf}は37.0%上昇した。

表 2.7.2-29　海外健康成人にミダゾラムを単独又は本剤と併用投与したときのミダゾラム薬物動態パラメータ［CL-PK05］

薬物動態パラメータ	要約統計量	ミダゾラム単独投与時	ミダゾラムと本剤（60 mg 1日2回）併用投与時	ミダゾラムと本剤（100 mg 1日2回）併用投与時
C_{max}（ng/mL）	例数	30	28	29
	平均値（標準偏差）	10.216（3.3879）	10.534（2.6905）	11.517（2.9258）
	中央値 （最小値－最大値）	9.205 （4.93 – 17.70）	10.600 （5.43 – 17.10）	11.600 （6.18 – 20.20）
AUC_{inf}（ng·h/mL）	例数	30	28	29
	平均値（標準偏差）	46.587（21.8551）	54.932（22.2275）	63.803（26.6746）
	中央値 （最小値－最大値）	38.232 （18.78 – 98.88）	50.192 （28.68 – 127.67）	56.697 （29.37 – 126.38）
AUC_{last}（ng·h/mL）	例数	30	28	29
	平均値（標準偏差）	43.765（20.0899）	50.827（18.0440）	58.507（21.8990）
	中央値 （最小値－最大値）	36.455 （17.77 – 88.89）	48.159 （26.56 – 108.94）	52.621 （27.89 – 114.20）
t_{max}（h）	例数	30	28	29
	中央値 （最小値－最大値）	1.000 （0.50 – 2.00）	1.000 （0.50 – 3.00）	1.000 （0.50 – 3.00）
$t_{1/2}$（h）	例数	30	28	29
	平均値（標準偏差）	5.487（1.3494）	6.303（1.9250）	6.775（1.7658）
	中央値 （最小値－最大値）	5.532 （3.22 – 8.16）	5.861 （2.92 – 10.17）	6.415 （3.08 – 11.52）
CL/F（L/h）	例数	30	28	29
	平均値（標準偏差）	78.365（33.4112）	61.568（19.6420）	54.482（20.3021）
	中央値 （最小値－最大値）	78.691（30.34 – 159.78）	59.932（23.50 – 104.61）	52.913（23.74 – 102.15）

Source: CL-PK05 CSR Table 12.4.3.1

表 2.7.2-30　ミダゾラム単独又は本剤併用投与時のミダゾラム薬物動態パラメータの比較［CL-PK05］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限～上限）
C_{max}	本剤（60 mg 1 日 2 回）併用投与／ミダゾラム単独投与	1.0373	0.9690～1.1104
AUC_{inf}		1.1872	1.1117～1.2678
AUC_{last}		1.1830	1.1051～1.2664
C_{max}	本剤（100 mg 1 日 2 回）併用投与／ミダゾラム単独投与	1.1332	1.0595～1.2121
AUC_{inf}		1.3698	1.2837～1.4616
AUC_{last}		1.3528	1.2647～1.4469

Source: CL-PK05 CSR Table 12.4.4.1.1

ペフィシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-31 に，ミダゾラム併用／非併用時のペフィシチニブ薬物動態の比較を表 2.7.2-32 に示した。

本剤単独投与時，あるいはミダゾラムと併用投与時の血漿中ペフィシチニブの曝露量は，いずれも本剤の投与量の増加に伴って増加した。一方，本剤のいずれの投与量においても，ミダゾラム併用時と本剤単独投与時の血漿中ペフィシチニブ曝露量は，ほぼ同様の値を示した。

表 2.7.2-31　海外健康成人に本剤を単独又はミダゾラムと併用投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK05］

薬物動態パラメータ	要約統計量	本剤（60 mg 1 日 2 回）単独投与	本剤（60 mg 1 日 2 回）とミダゾラム併用投与	本剤（100 mg 1 日 2 回）単独投与	本剤（100 mg 1 日 2 回）とミダゾラム併用投与
C_{max}（ng/mL）	例数	28	28	29	29
	平均値（標準偏差）	223.969（76.8186）	215.165（64.6054）	374.382（131.4487）	377.018（97.6417）
	中央値（最小値－最大値）	204.045（118.81 – 467.67）	229.600（121.95 – 355.66）	345.390（172.53 – 708.93）	380.570（164.36 – 581.97）
AUC_{12h}（ng·h/mL）	例数	28	28	29	29
	平均値（標準偏差）	798.834（204.9497）	855.879（211.0197）	1350.726（368.5541）	1409.385（336.6122）
	中央値（最小値－最大値）	744.656（452.61 – 1391.20）	825.854（554.01 – 1265.07）	1348.255（767.35 – 2395.93）	1421.395（878.34 – 2115.79）
t_{max}（h）	例数	28	28	29	29
	中央値（最小値－最大値）	1.500（0.50 – 3.00）	2.000（1.00 – 4.00）	1.500（1.00 – 5.00）	1.500（1.00 – 3.00）
CL/F（L/h）	例数	28	28	29	29
	平均値（標準偏差）	79.790（19.9187）	74.212（17.7640）	79.540（21.9684）	75.119（18.5590）
	中央値（最小値－最大値）	80.575（43.13 – 132.57）	72.653（47.43 – 108.30）	74.170（41.74 – 130.32）	70.353（47.26 – 113.85）

Source: CL-PK05 CSR Table 12.4.3.3, 12.4.3.4

表 2.7.2-32　本剤単独又はミダゾラム併用投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較［CL-PK05］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限～上限）
C_{max}	ミダゾラム併用投与／本剤（60 mg 1 日 2 回）単独投与	0.9659	0.9005～1.0361
AUC_{12h}		1.0733	1.0324～1.1158
C_{max}	ミダゾラム併用投与／本剤（100 mg 1 日 2 回）単独投与	1.0328	0.9640～1.1066
AUC_{12h}		1.0527	1.0133～1.0937

Source: CL-PK05 CSR Table 12.4.4.2.1

2.7.2.2.2.8　海外 DDI 試験（ロスバスタチン）［CL-PK26］

添付資料 5.3.3.4-3

海外 DDI 試験（ロスバスタチン）［CL-PK26］は，健康成人を対象とし，OATP1B1 基質であるロスバスタチンの薬物動態への本剤の影響を検討した。

健康成人 24 例（20～55 歳）に，ロスバスタチン 10 mg を Day 1 に単独で単回投与した。Day 5 から Day 13 にかけて，本剤（150 mg 1 日 1 回）を反復投与し，その過程で Day 10 にロスバスタチンと本剤を併用投与した。ロスバスタチンの薬物動態パラメータを表 2.7.2-33 に，ロスバスタチンの薬物動態に及ぼす本剤併用の影響を表 2.7.2-34 に示した。なお，本試験はロスバスタチンの薬物動態に民族間差が存在する可能性を考慮し，アジア人 6 例と非アジア人 18 例で試験を実施しているが，主たる解析は全体を対象集団として実施している。

血漿中ロスバスタチンの曝露量は，ロスバスタチン単独投与時と比較して本剤併用時に僅かに増加した。ロスバスタチン単独投与時に対するロスバスタチンと本剤（150 mg 1 日 1 回）併用投与時の血漿中ロスバスタチンの C_{max} 及び時間 0 から濃度定量可能最終時点までの AUC（AUC_{last}）の GMR（90%CI）は，それぞれ 1.1484（1.00741～1.30922）及び 1.1826（1.00386～1.39313）であり，本剤の併用によりロスバスタチンの曝露量は僅かに増加する傾向が認められたが，その程度は C_{max} で 14.8%，AUC_{last} で 18.3%の上昇であり，本剤併用の影響は小さかった。

表 2.7.2-33　海外健康成人にロスバスタチンを単独又は本剤と併用投与したときのロスバスタチン薬物動態パラメータ［CL-PK26］

薬物動態パラメータ	要約統計量	ロスバスタチン単独投与	ロスバスタチンと本剤（150 mg 1 日 1 回）併用投与
C_{max}（ng/mL）	例数	24	23
	平均値（標準偏差）	3.308（2.022）	3.842（2.723）
	中央値（最小値－最大値）	2.48（1.12 – 7.05）	3.15（1.22 – 12.5）
AUC_{inf}（ng·h/mL）	例数	6	8
	平均値（標準偏差）	39.05（16.38）	40.06（21.44）
	中央値（最小値－最大値）	35.8（22.3 – 61）	33.68（22.3 – 84.9）
AUC_{last}（ng·h/mL）	例数	24	23
	平均値（標準偏差）	22.29（17.02）	28.52（30.09）
	中央値（最小値－最大値）	18.9（4.74 – 62.3）	18.62（4.18 – 132）
t_{max}（h）	例数	24	23
	中央値（最小値－最大値）	3.75（1 – 6）	3.5（2 – 5.98）
$t_{1/2}$（h）	例数	6	8
	平均値（標準偏差）	5.349（3.16）	5.025（2.945）
	中央値（最小値－最大値）	3.6（2.77 – 10.2）	3.621（2.39 – 10.5）
CL/F（L/h）	例数	6	8
	平均値（標準偏差）	297.2（121.6）	303.6（124.9）
	中央値（最小値－最大値）	281.9（164 – 449）	298.3（118 – 449）

Source: CL-PK26 CSR Table 12.4.2.1

表 2.7.2-34　ロスバスタチン単独又は本剤併用投与時のロスバスタチン薬物動態パラメータの比較［CL-PK26］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限～上限）
C_{max}	本剤（150 mg 1 日 1 回）併用投与／ロスバスタチン単独投与	1.1484	1.00741～1.30922
AUC_{inf}		0.9377	0.555495～1.58275
AUC_{last}		1.1826	1.00386～1.39313

Source: CL-PK26 CSR Table 12.4.4.1

ペフィシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-35 に，ロスバスタチン併用／非併用時のペフィシチニブ薬物動態の比較を表 2.7.2-36 に示した。

本剤単独投与時，あるいはロスバスタチンと併用投与時の血漿中ペフィシチニブ曝露量に顕著な違いは認められなかった。

なお，本試験でのアジア人集団，非アジア人集団での本剤単独投与時の血漿中ペフィシチニブの薬物動態に関しては，2.7.2.3.6.1 民族間差で論述する。

表 2.7.2-35　海外健康成人に本剤を単独又はロスバスタチンと併用投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK26］

薬物動態パラメータ	要約統計量	本剤（150 mg 1 日 1 回）単独投与	本剤（150 mg 1 日 1 回）とロスバスタチン併用投与
C_{max}（ng/mL）	例数	23	23
	平均値（標準偏差）	497.5（185.6）	613.6（161.5）
	中央値（最小値－最大値）	462.8（201 – 968）	602.4（382 – 944）
AUC_{24h}（ng·h/mL）	例数	23	23
	平均値（標準偏差）	1941（523.3）	2210（431.4）
	中央値（最小値－最大値）	1935（776 – 2941）	2160（1238 – 3099）
t_{max}（h）	例数	23	23
	中央値（最小値－最大値）	1.5（1 – 4）	1.5（1 – 3）
CL/F（L/h）	例数	23	23
	平均値（標準偏差）	84.9（32.25）	70.74（16.02）
	中央値（最小値－最大値）	77.51（51 – 193）	69.46（48.4 – 121）

Source: CL-PK26 CSR Table 12.4.2.3

表 2.7.2-36　本剤単独又はロスバスタチン併用投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較［CL-PK26］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限～上限）
C_{max}	ロスバスタチン併用投与／本剤（150 mg 1 日 1 回）単独投与	1.2828	1.13208～1.45358
AUC_{24h}		1.1640	1.05981～1.27850

Source: CL-PK26 CSR Table 12.4.4.2

2.7.2.2.2.9　DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］

添付資料 5.3.3.4-4

国内で実施した DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］は，健康成人を対象とし，OCT1 及び MATE1 基質であるメトホルミンの薬物動態への本剤の影響を検討した。

健康成人 24 例（23～41 歳）に，メトホルミン 750 mg を Day 1 に単独で単回投与した。Day 5 から Day 11 にかけて，本剤（150 mg 1 日 1 回）を反復投与し，その過程で Day 10 にメトホルミンと本剤を併用投与した。メトホルミンの薬物動態パラメータを表 2.7.2-37 に，メトホルミンの薬物動態に及ぼす本剤併用の影響を表 2.7.2-38 に示した。なお，Day 3 に本剤を単独で単回投与することにより，本試験において本剤の申請用法（1 日 1 回反復投与）における蓄積性などを検討しているが，それに関しては 2.7.2.3.1.2 反復投与後の薬物動態に記述する。

血漿中メトホルミンの曝露量は，メトホルミン単独投与時と比較して本剤併用時に僅かに減少した。メトホルミン単独投与時に対するメトホルミンと本剤（150 mg 1 日 1 回）併用投与時の血漿中メトホルミンの C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR（90%CI）は，それぞれ 0.830（0.786～0.876）及び 0.826（0.784～0.870）であり，本剤の併用によりメトホルミンの曝露量は僅かに減少する傾向が認められたが，その程度は C_{max} で 17.0%，AUC_{inf} で 17.4%の減少であり，本剤併用の影響は小さかった。なお，メトホルミンの CL_R の GMR（90%CI）は，0.871（0.822～0.924）であった。

表 2.7.2-37　国内健康成人にメトホルミンを単独又は本剤と併用投与したときのメトホルミン薬物動態パラメータ［CL-PK20］

薬物動態パラメータ	要約統計量	メトホルミン単独投与	メトホルミンと本剤（150 mg 1 日 1 回）併用投与
C_{max}（ng/mL）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	1380（248）	1150（242）
	中央値（最小値－最大値）	1380（973 – 2030）	1150（809 – 1590）
AUC_{inf}（ng·h/mL）	例数	24	23
	平均値（標準偏差）	9170（1410）	7670（1720）
	中央値（最小値－最大値）	9050（6820 – 12500）	7470（4640 – 12200）
AUC_{last}（ng·h/mL）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	9050（1410）	7610（1670）
	中央値（最小値－最大値）	8990（6620 – 12300）	7540（4400 – 11300）
t_{max}（h）	例数	24	24
	中央値（最小値－最大値）	3.00（2.00 – 4.00）	3.25（0.500 – 4.00）
$t_{1/2}$（h）	例数	24	23
	平均値（標準偏差）	8.70（5.11）	8.63（7.85）
	中央値（最小値－最大値）	5.48（3.25 – 19.1）	5.78（2.99 – 32.8）
CL/F（L/h）	例数	24	23
	平均値（標準偏差）	83.6（12.5）	102（22.4）
	中央値（最小値－最大値）	82.9（60.2 – 110）	100（61.3 – 162）
Ae%（%）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	38.6（3.77）	28.4（5.58）
	中央値（最小値－最大値）	37.7（33.0 – 49.8）	29.5（17.4 – 35.7）
CL_R（L/h）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	32.5（4.37）	28.6（5.95）
	中央値（最小値－最大値）	32.6（22.6 – 41.3）	28.5（18.4 – 40.8）

Source: CL-PK20 CSR Table 12.4.3.1, 12.4.5

表 2.7.2-38　メトホルミン単独又は本剤併用投与時のメトホルミン薬物動態パラメータの比較［CL-PK20］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限～上限）
C_{max}	本剤（150 mg 1 日 1 回）併用投与／メトホルミン単独投与	0.830	0.786～0.876
AUC_{inf}		0.826	0.784～0.870
AUC_{last}		0.831	0.785～0.879
CL_R		0.871	0.822～0.924

Source: CL-PK20 CSR Table 12.4.6

ペフィシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-39 に，メトホルミン併用／非併用時のペフィシチニブ薬物動態の比較を表 2.7.2-40 に示した。

本剤単独投与時，あるいはメトホルミンと併用投与時の血漿中ペフィシチニブ曝露量に顕著な違いは認められなかった。

表 2.7.2-39　国内健康成人に本剤を単独又はメトホルミンと併用投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK20］

薬物動態パラメータ	要約統計量	本剤（150 mg 1 日 1 回）単独投与	本剤（150 mg 1 日 1 回）とメトホルミン併用投与
C_{max}（ng/mL）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	613.2（167.9）	734.9（189.8）
	中央値（最小値－最大値）	575.6（382.3 – 1114）	744.7（411.0 – 1161）
AUC_{24h}（ng·h/mL）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	2643（590.4）	3044（699.7）
	中央値（最小値－最大値）	2570（1868 – 3950）	2920（2028 – 4543）
t_{max}（h）	例数	24	24
	中央値（最小値－最大値）	3.000（1.500 – 4.000）	3.000（1.000 – 4.000）
CL/F（L/h）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	59.48（12.96）	51.79（11.71）
	中央値（最小値－最大値）	58.39（37.98 – 80.30）	51.45（33.02 – 73.95）

Source: CL-PK20 CSR Table 12.4.3.2

表 2.7.2-40　本剤単独又はメトホルミン併用投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較［CL-PK20］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限～上限）
C_{max}	メトホルミン併用投与／本剤（150 mg 1 日 1 回）単独投与	1.199	1.106～1.299
AUC_{24h}		1.150	1.132～1.169

Source: CL-PK20 CSR Table 12.4.7.1

2.7.2.2.2.10 海外 DDI 試験（MTX）［CL-PK13］

添付資料 5.3.3.4-5

海外 DDI 試験（MTX）［CL-PK13］は，RA 患者を対象とし，RA に対する標準的な治療薬であると考えられている MTX の薬物動態への本剤の影響，及び標準的な用法・用量で投与されている MTX の本剤の薬物動態への影響を検討した。

少なくとも 28 日以上前から，一定の投与量の MTX で治療を受けている RA 患者 15 例（35～64 歳）に，個々の患者の治療投与量に応じて MTX（15 mg～25 mg）を Day 1 に単独で単回投与した。Day 3 から Day 9 にかけて，本剤（100 mg 1 日 2 回）を反復投与し，その過程で Day 8 に MTX と本剤を併用投与した。MTX の薬物動態パラメータを表 2.7.2-41 に，MTX の薬物動態に及ぼす本剤併用の影響を表 2.7.2-42 に示した。

血漿中 MTX の曝露量は，MTX 単独投与時と本剤併用時でほとんど変化しなかった。MTX 単独投与時に対する MTX と本剤（100 mg 1 日 2 回）併用投与時の，血漿中 MTX の投与量で標準化した C_{max}（C_{max}/Dose）及び投与量で標準化した AUC_{inf}（AUC_{inf}/Dose）の GMR（90%CI）は，それぞれ 0.9226（0.8301～1.0254）及び 1.0251（0.9287～1.1315）であり，本剤の併用により MTX の曝露量は影響を受けなかった。

表 2.7.2-41　海外RA患者にMTXを単独又は本剤と併用投与したときのMTX薬物動態パラメータ［CL-PK13］

薬物動態パラメータ	要約統計量	MTX 単独投与	MTX と本剤（100 mg 1 日 2 回）併用投与
C_{max}/Dose（ng/mL/mg）	例数	15	14
	平均値（標準偏差）	23.96（7.216）	21.80（6.015）
	中央値（最小値－最大値）	24.95（7.7 – 38.8）	22.97（8.1 – 31.7）
AUC_{inf}/Dose（ng·h/mL/mg）	例数	15	14
	平均値（標準偏差）	122.52（31.456）	127.87（40.932）
	中央値（最小値－最大値）	130.08（57.7 – 163.6）	137.35（53.4 – 175.9）
AUC_{last}/Dose（ng·h/mL/mg）	例数	15	14
	平均値（標準偏差）	121.59（31.512）	126.67（40.894）
	中央値（最小値－最大値）	129.18（56.2 – 163.0）	136.17（52.0 – 175.1）
t_{max}（h）	例数	15	14
	中央値（最小値－最大値）	1.500（1.00 – 4.00）	1.767（0.50 – 4.00）
$t_{1/2}$（h）	例数	15	14
	平均値（標準偏差）	4.406（1.6926）	5.605（2.7508）
	中央値（最小値－最大値）	3.637（2.99 – 8.57）	4.497（3.05 – 11.35）
CL/F（L/h）	例数	15	14
	平均値（標準偏差）	8.836（2.9733）	9.010（4.1754）
	中央値（最小値－最大値）	7.687（6.11 – 17.35）	7.282（5.68 – 18.72）

Source: CL-PK13 CSR Table 12.4.4.1

表 2.7.2-42　MTX 単独又は本剤併用投与時の MTX 薬物動態パラメータの比較［CL-PK13］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限～上限）
C_{max}/Dose	本剤（100 mg 1 日 2 回）併用投与／MTX 単独投与	0.9226	0.8301～1.0254
AUC_{inf}/Dose		1.0251	0.9287～1.1315
AUC_{last}/Dose		1.0231	0.9269～1.1293

Source: CL-PK13 CSR Table 12.4.6.1

ペフィシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-43 に，ペフィシチニブの薬物動態及ぼす MTX 併用の影響を表 2.7.2-44 に示した。

本剤単独投与時に対する MTX（15～25 mg 週 1 回投与）と本剤併用投与時の血漿中ペフィシチニブの C_{max} 及び時間 0 から投与後 12 時間までの AUC（AUC_{12h}）の GMR（90%CI）は，それぞれ 0.9195（0.7821～1.0809）及び 0.9815（0.9104～1.0582）であり，MTX の併用により本剤の曝露量はほとんど影響を受けなかった。

表 2.7.2-43　海外 RA 患者に本剤を単独又は MTX と併用投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK13］

薬物動態パラメータ	要約統計量	本剤（100 mg 1 日 2 回）単独投与	本剤（100 mg 1 日 2 回）と MTX 併用投与
C_{max}（ng/mL）	例数	14	14
	平均値（標準偏差）	266.28（78.775）	253.20（87.857）
	中央値（最小値－最大値）	261.19（156.5 – 389.4）	270.81（78.4 – 404.7）
AUC_{12h}（ng·h/mL）	例数	14	14
	平均値（標準偏差）	1009.68（330.471）	1009.42（366.166）
	中央値（最小値－最大値）	931.51（465.2 – 1645.6）	984.27（386.6 – 1717.3）
t_{max}（h）	例数	14	14
	中央値（最小値－最大値）	1.542（0.98 – 3.00）	1.767（0.55 – 8.08）
CL/F（L/h）	例数	14	14
	平均値（標準偏差）	110.342（40.1995）	115.671（54.6023）
	中央値（最小値－最大値）	107.818（60.77 – 214.94）	101.680（58.23 – 258.70）

Source: CL-PK13 CSR Table 12.4.4.3

表 2.7.2-44　本剤単独又は MTX 併用投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較［CL-PK13］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限～上限）
C_{max}	MTX 併用投与／本剤（100 mg 1 日 2 回）単独投与	0.9195	0.7821～1.0809
AUC_{12h}		0.9815	0.9104～1.0582

Source: CL-PK13 CSR Table 12.4.6.2

2.7.2.2.2.11 海外 DDI 試験（MMF）［CL-PK01］

参考資料 5.3.3.4-6

海外 DDI 試験（MMF）［CL-PK01］は，本申請のためではなく他の適応症に対する開発の一環で実施した試験であり，健康成人を対象とし，移植における拒絶反応の抑制に対する標準的な薬剤の一つであると考えられている MMF の薬物動態への本剤の影響を検討した。

健康成人 24 例（26～64 歳）に，MMF（1 g）を Day 1 に単独で単回投与した。Day 6 から Day 12 にかけて，本剤（100 mg 1 日 2 回）を反復投与し，その過程で Day 10 に MMF と本剤を併用投与した。MMF 投与後の，その活性代謝物であるミコフェノール酸（MPA）の薬物動態パラメータを表 2.7.2-45 に，MPA の薬物動態に及ぼす本剤併用の影響を表 2.7.2-46 に示した。

血漿中 MPA の曝露量は，MMF 単独投与時と本剤併用時でほとんど変化しなかった。MMF 単独投与時に対する MMF と本剤（100 mg 1 日 2 回）併用投与時の血漿中 MPA の C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR（90%CI）は，それぞれ 0.9457（0.8003～1.1175）及び 1.0248（0.9619～1.0917）であり，本剤の併用により MPA の曝露量は影響を受けなかった。

表 2.7.2-45　海外健康成人に MMF を単独又は本剤と併用投与したときの MPA 薬物動態パラメータ［CL-PK01］

薬物動態パラメータ	要約統計量	MMF 単独投与	MMF と本剤（100 mg 1 日 2 回）併用投与
C_{max}（ng/mL）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	17609.8（8617.57）	15582.1（4407.26）
	中央値（最小値－最大値）	16210.3（6252 – 42861）	14858.0（6230 – 24693）
AUC_{inf}（ng·h/mL）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	60732.887（14800.2222）	62453.367（15043.0942）
	中央値（最小値－最大値）	58342.898（36484.13 – 107672.90）	61913.718（35447.67 – 96661.44）
AUC_{last}（ng·h/mL）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	55945.543（14950.1939）	56844.336（13191.8531）
	中央値（最小値－最大値）	53654.146（34902.14 – 102071.78）	58455.744（32526.62 – 87212.50）
t_{max}（h）	例数	24	24
	中央値（最小値－最大値）	1.000（0.50 – 3.00）	1.000（0.50 – 2.00）
$t_{1/2}$（h）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	14.556（5.3347）	13.923（7.2594）
	中央値（最小値－最大値）	12.035（6.40 – 26.35）	12.613（6.13 – 42.61）

Source: CL-PK01 CSR Table 12.4.2.1.1

表 2.7.2-46　MMF 単独又は本剤併用投与時の MPA 薬物動態パラメータの比較［CL-PK01］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限～上限）
C_{max}	本剤（100 mg 1 日 2 回）併用投与／MMF 単独投与	0.9457	0.8003～1.1175
AUC_{inf}		1.0248	0.9619～1.0917
AUC_{last}		1.0208	0.9471～1.1002

Source: CL-PK01 CSR Table 12.4.3.1.1

ペフィシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-47 に，MMF 併用／非併用時のペフィシチニブの薬物動態の比較を表 2.7.2-48 に示した。

本剤単独投与時，あるいは MMF と併用投与時の血漿中ペフィシチニブ曝露量にほとんど違いは認められなかった。

表 2.7.2-47　海外健康成人に本剤を単独又は MMF と併用投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK01］

薬物動態パラメータ	要約統計量	本剤（100 mg 1 日 2 回）単独投与	本剤（100 mg 1 日 2 回）と MMF 併用投与
C_{max}（ng/mL）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	407.222（88.2814）	427.873（101.2809）
	中央値（最小値－最大値）	414.620（174.88 – 580.00）	431.340（208.37 – 561.06）
AUC_{12h}（ng·h/mL）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	1420.063（267.3127）	1533.586（321.9200）
	中央値（最小値－最大値）	1458.994（1015.93 – 1945.24）	1516.990（1018.36 – 2246.03）
t_{max}（h）	例数	24	24
	中央値（最小値－最大値）	1.500（0.50 – 3.00）	1.500（1.00 – 3.00）
CL/F（L/h）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	72.895（13.9599）	68.025（14.4278）
	中央値（最小値－最大値）	68.550（51.41 – 98.43）	66.016（44.52 – 98.20）

Source: CL-PK01 CSR Table 12.4.2.2

表 2.7.2-48　本剤単独又は MMF 併用投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較［CL-PK01］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限～上限）
C_{max}	MMF 併用投与／本剤（100 mg 1 日 2 回）単独投与	1.0475	0.9475～1.1580
AUC_{12h}		1.0757	1.0360～1.1170

Source: CL-PK01 CSR Table 12.4.3.2

2.7.2.2.2.12 海外 DDI 試験（タクロリムス）［CL-PK02］

参考資料 5.3.3.4-7

海外 DDI 試験（タクロリムス）［CL-PK02］は，本申請のためではなく他の適応症に対する開発の一環で実施した試験であり，健康成人を対象とし，臓器移植における拒絶反応の抑制に対する標準的な薬剤の一つであると考えられているタクロリムスの薬物動態への本剤の影響を検討した。なお，タクロリムスは CYP3A で代謝される薬剤として知られている。

健康成人 24 例（22～64 歳）に，タクロリムス（5 mg）を Day 1 に単独で単回投与した。Day 6 から Day 12 にかけて，本剤（100 mg 1 日 2 回）を反復投与し，その過程で Day 10 にタクロリムスと本剤を併用投与した。タクロリムスの薬物動態パラメータを表 2.7.2-49 に，タクロリムスの薬物動態に及ぼす本剤の影響を表 2.7.2-50 に示した。

全血中タクロリムスの曝露量は, タクロリムス単独投与時と比較して, 本剤併用時で増加した。タクロリムス単独投与に対するタクロリムスと本剤（100 mg 1 日 2 回）併用投与時の全血中タクロリムスの C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR（90%CI）は，それぞれ 1.5654（1.4038～1.7457）及び 1.6322（1.5008～1.7751）であり，本剤の併用によりタクロリムスの C_{max} は 56.5%，AUC_{inf} は 63.2%上昇した。

表 2.7.2-49　海外健康成人にタクロリムスを単独又は本剤と併用投与したときのタクロリムス薬物動態パラメータ［CL-PK02］

薬物動態パラメータ	要約統計量	タクロリムス単独投与	タクロリムスと本剤（100 mg 1 日 2 回）併用投与
C_{max}（ng/mL）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	12.319（4.3309）	18.554（4.1598）
	中央値（最小値－最大値）	11.650（5.01 – 21.20）	20.050（11.10 – 23.40）
AUC_{inf}（ng·h/mL）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	129.770（48.5082）	206.467（58.6729）
	中央値（最小値－最大値）	126.690（49.11 – 264.09）	206.064（103.43 – 330.08）
AUC_{last}（ng·h/mL）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	110.800（38.4462）	174.719（48.4501）
	中央値（最小値－最大値）	109.881（44.10 – 219.19）	172.645（91.70 – 275.60）
t_{max}（h）	例数	24	24
	中央値（最小値－最大値）	1.000（0.50 – 3.00）	2.000（1.00 – 3.00）
$t_{1/2}$（h）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	29.338（4.8474）	30.195（4.2931）
	中央値（最小値－最大値）	28.115（24.37 – 42.13）	30.434（21.42 – 40.83）
CL/F（L/h）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	44.295（18.4422）	26.426（8.6263）
	中央値（最小値－最大値）	39.479（18.93 – 101.81）	24.264（15.15 – 48.34）

Source: CL-PK02 CSR Table 12.4.2.1

表 2.7.2-50　タクロリムス単独又は本剤併用投与時のタクロリムス薬物動態パラメータの比較［CL-PK02］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限～上限）
C_{max}	本剤（100 mg 1 日 2 回）併用投与／タクロリムス単独投与	1.5654	1.4038～1.7457
AUC_{inf}		1.6322	1.5008～1.7751
AUC_{last}		1.6086	1.4869～1.7402

Source: CL-PK02 CSR Table 12.4.3.1

ペフィシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-51 に，タクロリムス併用／非併用時のペフィシチニブ薬物動態の比較を表 2.7.2-52 に示した。

本剤単独投与時，あるいはタクロリムスと併用投与時の血漿中ペフィシチニブ曝露量に顕著な違いは認められなかった。

表 2.7.2-51　海外健康成人に本剤を単独又はタクロリムスと併用投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK02］

薬物動態パラメータ	要約統計量	本剤（100 mg 1 日 2 回）単独投与	本剤（100 mg 1 日 2 回）とタクロリムス併用投与
C_{max}（ng/mL）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	362.040（116.5037）	383.783（115.1878）
	中央値（最小値－最大値）	361.035（19.22 – 544.14）	385.300（135.98 – 579.98）
AUC_{12h}（ng·h/mL）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	1223.067（355.2104）	1317.670（326.3241）
	中央値（最小値－最大値）	1261.993（125.54 – 1840.55）	1352.226（672.86 – 1931.95）
t_{max}（h）	例数	24	24
	中央値（最小値－最大値）	1.500（0.00 – 2.00）	1.500（1.00 – 3.00）
CL/F（L/h）	例数	24	24
	平均値（標準偏差）	112.369（147.0304）	81.391（24.2375）
	中央値（最小値－最大値）	79.255（54.33 – 796.58）	73.971（51.76 – 148.62）

Source: CL-PK02 CSR Table 12.4.2.2

表 2.7.2-52　本剤単独又はタクロリムス併用投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較［CL-PK02］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限～上限）
C_{max}	タクロリムス併用投与／本剤（100 mg 1 日 2 回）単独投与	1.1239	0.9204～1.3722
AUC_{12h}		1.1301	0.9619～1.3277

Source: CL-PK02 CSR Table 12.4.3.2

2.7.2.2.2.13 海外 DDI 試験（タクロリムス）［CL-PK16］

参考資料 5.3.3.4-8

海外 DDI 試験（タクロリムス）［CL-PK16］は，健康成人を対象とした試験である。先に示した海外 DDI 試験（タクロリムス）［CL-PK02］において，本剤の併用がタクロリムスの薬物動態へ影響を及ぼすことが確認されたことから，本剤がもたらす影響の本剤投与量に対する依存性の検討，並びに移植領域ではタクロリムスの静脈内投与製剤も使用されていることから，本剤とタクロリムス静脈内投与製剤併用時の DDI についても検討した。

パート 1 として，健康成人 28 例（22～55 歳）に，タクロリムス（5 mg）を Day 1 に単独で単回経口投与した。Day 6 から Day 12 にかけて，本剤（60 mg 1 日 2 回，又は 100 mg 1 日 2 回）を反復経口投与し，Day 10 にタクロリムスと本剤を併用投与した。また同様に Day 26 から Day 32 にかけて本剤（60 mg 1 日 2 回，又は 100 mg 1 日 2 回）を反復投与し，Day 30 にタクロリムスと本剤を併用投与した。タクロリムス経口投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.2-53 に，経口投与されたタクロリムスの薬物動態に及ぼす本剤併用の影響を表 2.7.2-54 に示した。

全血中タクロリムスの曝露量は，タクロリムス単独経口投与時と比較して，本剤併用時で増加し，さらに本剤の投与量が増加するにつれ，タクロリムスの曝露量増加の程度も上昇した。タクロリムス単独経口投与時に対するタクロリムスと本剤（60 mg 1 日 2 回）併用投与時の全血中タクロリムスの C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR（90%CI）は，それぞれ 1.3968（1.2366～1.5779）及び 1.2262

（1.1449～1.3132）であり，本剤（60 mg 1 日 2 回）の併用によりタクロリムスの C_{max} は 39.7%，AUC_{inf} は 22.6%上昇した。また，タクロリムス単独経口投与時に対するタクロリムスと本剤（100 mg 1 日 2 回）併用投与時の全血中タクロリムスの C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR（90%CI）は，それぞれ 1.6033（1.4000～1.8361）及び 1.3919（1.2693～1.5262）であり，本剤（100 mg 1 日 2 回）の併用により，タクロリムスの C_{max} は 60.3%，AUC_{inf} は 39.2%上昇した。

表 2.7.2-53　海外健康成人にタクロリムス（経口）を単独又は本剤と併用投与したときのタクロリムス薬物動態パラメータ［CL-PK16］

薬物動態パラメータ	要約統計量	タクロリムス単独経口投与時	タクロリムスと本剤（60 mg 1 日 2 回）併用経口投与時	タクロリムスと本剤（100 mg 1 日 2 回）併用経口投与時
C_{max}（ng/mL）	例数	28	28	27
	平均値（標準偏差）	10.902（6.4856）	15.214（8.6988）	16.439（5.7205）
	中央値 （最小値－最大値）	9.205 （3.88 – 35.94）	13.985 （5.47 – 53.09）	17.040 （5.87 – 28.95）
AUC_{inf} （ng·h/mL）	例数	28	28	27
	平均値（標準偏差）	186.186（142.1825）	209.157（83.9523）	236.076（85.5256）
	中央値 （最小値－最大値）	149.408 （71.15 – 829.08）	193.390 （104.64 – 517.27）	242.146 （117.43 – 436.73）
AUC_{last} （ng·h/mL）	例数	28	28	27
	平均値（標準偏差）	156.151（117.2362）	168.378（69.5718）	187.177（63.6639）
	中央値 （最小値－最大値）	130.897 （62.93 – 689.16）	154.298 （80.75 – 427.19）	175.678 （89.47 – 313.42）
t_{max}（h）	例数	28	28	27
	中央値 （最小値－最大値）	4.000 （1.00 – 8.00）	2.000 （0.50 – 5.18）	2.000 （1.00 – 5.00）
$t_{1/2}$（h）	例数	28	28	27
	平均値（標準偏差）	29.674（6.2268）	34.216（7.1602）	35.020（8.0872）
	中央値 （最小値－最大値）	29.026 （20.04 – 45.69）	32.433 （26.36 – 58.21）	34.868 （23.12 – 61.37）
CL/F（L/h）	例数	28	28	27
	平均値（標準偏差）	34.340（13.7610）	26.955（9.0468）	23.933（8.5295）
	中央値 （最小値－最大値）	33.468 （6.03 – 70.27）	25.872 （9.67 – 47.78）	20.649 （11.45 – 42.58）

Source: CL-PK16 CSR Table 12.4.4.1

表 2.7.2-54　タクロリムス（経口）単独又は本剤併用投与時のタクロリムス薬物動態パラメータの比較［CL-PK16］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI （下限～上限）
C_{max}	本剤（60 mg 1 日 2 回）併用投与／タクロリムス単独投与	1.3968	1.2366～1.5779
AUC_{inf}		1.2262	1.1449～1.3132
AUC_{last}		1.1692	1.0969～1.2463
C_{max}	本剤（100 mg 1 日 2 回）併用投与／タクロリムス単独投与	1.6033	1.4000～1.8361
AUC_{inf}		1.3919	1.2693～1.5262
AUC_{last}		1.3146	1.1936～1.4478

Source: CL-PK16 CSR Table 12.4.6.1.1

ペフィシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-55 に，タクロリムス（経口）併用/非併用時のペフィシチニブの薬物動態の比較を表 2.7.2-56 に示した。

本剤のいずれの投与量においても，本剤単独投与時と，タクロリムス（経口）併用投与時の血漿中ペフィシチニブ曝露量に顕著な違いは認められなかった。

表 2.7.2-55　海外健康成人に本剤を単独又はタクロリムス（経口）と併用投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK16］

薬物動態パラメータ	要約統計量	本剤（60 mg 1 日 2 回）単独投与	本剤（60 mg 1 日 2 回）とタクロリムス併用投与	本剤（100 mg 1 日 2 回）単独投与	本剤（100 mg 1 日 2 回）とタクロリムス併用投与
C_{max}（ng/mL）	例数	28	28	27	27
	平均値（標準偏差）	232.308（73.0819）	221.350（67.4788）	384.789（102.1860）	409.937（109.7609）
	中央値（最小値－最大値）	223.865（113.65 – 343.67）	209.845（124.64 – 366.20）	356.950（177.63 – 554.47）	416.250（211.04 – 616.02）
AUC_{12h}（ng·h/mL）	例数	28	27	27	27
	平均値（標準偏差）	782.533（157.5507）	836.826（181.5393）	1309.738（242.3746）	1406.378（306.1171）
	中央値（最小値－最大値）	784.539（523.84 – 1178.98）	814.784（531.52 – 1201.05）	1282.475（902.80 – 2057.02）	1400.456（861.04 – 2093.29）
t_{max}（h）	例数	28	28	27	27
	中央値（最小値－最大値）	1.750（1.00 – 4.00）	2.000（1.00 – 3.00）	2.000（0.52 – 3.00）	1.500（1.00 – 3.00）
CL/F（L/h）	例数	28	27	27	27
	平均値（標準偏差）	79.576（15.5030）	74.999（16.3598）	78.750（13.9313）	74.470（16.7654）
	中央値（最小値－最大値）	76.478（50.89 – 114.54）	73.639（49.96 – 112.88）	77.974（48.61 – 110.77）	71.405（47.77 – 116.14）

Source: CL-PK16 CSR Table 12.4.4.3, 12.4.4.4

表 2.7.2-56　本剤単独又はタクロリムス（経口）と併用投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較［CL-PK16］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限～上限）
C_{max}	タクロリムス併用投与／本剤（60 mg 1 日 2 回）単独投与	0.9618	0.8981～1.0300
AUC_{12h}		1.0711	1.0458～1.0969
C_{max}	タクロリムス併用投与／本剤（100 mg 1 日 2 回）単独投与	1.0615	0.9743～1.1565
AUC_{12h}		1.0630	1.0278～1.0995

Source: CL-PK16 CSR Table 12.4.6.2.1

パート 2 として，健康成人 12 例（26～54 歳）に，タクロリムス（1 mg）を Day 1 に単独で単回静脈内投与（4 時間インフュージョン投与）した。Day 6 から Day 12 にかけて，本剤（100 mg 1 日 2 回）を反復経口投与し，その過程で Day 10 にタクロリムスと本剤を併用投与した。タクロリムスの薬物動態を表 2.7.2-57 に，タクロリムスの薬物動態に及ぼす本剤併用の影響を表 2.7.2-58 に示した。

全血中タクロリムスの曝露量は，タクロリムス（静注）単独投与時と，本剤併用時でほぼ同様の値を示した。タクロリムス単独投与時に対するタクロリムスと本剤（100 mg 1 日 2 回）併用投与時の全血中タクロリムスのC_{max}及びAUC_{inf}のGMR（90%CI）は，それぞれ1.0083（0.9324～1.0903）及び1.0268（0.9782～1.0778）であり，本剤の併用によりタクロリムスの曝露量は影響を受けなかった。

表 2.7.2-57　海外健康成人にタクロリムス（静注）を単独又は本剤と併用投与したときのタクロリムス薬物動態パラメータ［CL-PK16］

薬物動態パラメータ	要約統計量	タクロリムス単独投与	タクロリムスと本剤（100 mg 1 日 2 回）併用投与
C_{max}（ng/mL）	例数	12	12
	平均値（標準偏差）	21.542（5.6355）	21.722（5.6878）
	中央値（最小値－最大値）	20.125（14.00 – 31.14）	21.435（13.68 – 32.04）
AUC_{inf}（ng·h/mL）	例数	12	12
	平均値（標準偏差）	296.207（90.3568）	302.237（83.0141）
	中央値（最小値－最大値）	285.580（179.41 – 432.33）	301.039（167.22 – 442.27）
AUC_{last}（ng·h/mL）	例数	12	12
	平均値（標準偏差）	242.927（67.1736）	242.290（68.4610）
	中央値（最小値－最大値）	243.734（158.91 – 367.28）	235.360（154.68 – 396.15）
t_{max}（h）	例数	12	12
	中央値（最小値－最大値）	4.000（4.00 – 4.03）	4.000（3.98 – 4.00）
$t_{1/2}$（h）	例数	12	12
	平均値（標準偏差）	31.903（7.7299）	34.624（8.7088）
	中央値（最小値－最大値）	32.302（22.01 – 51.02）	34.813（21.20 – 49.02）
CLtot（L/h）	例数	12	12
	平均値（標準偏差）	3.685（1.1374）	3.576（1.1075）
	中央値（最小値－最大値）	3.509（2.31 – 5.57）	3.327（2.26 – 5.98）

Source: CL-PK16 CSR Table 12.4.5.1

表 2.7.2-58　タクロリムス（静注）単独又は本剤併用投与時のタクロリムス薬物動態パラメータの比較［CL-PK16］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限～上限）
C_{max}	本剤（100 mg 1 日 2 回）併用投与／タクロリムス単独投与	1.0083	0.9324～1.0903
AUC_{inf}		1.0268	0.9782～1.0778
AUC_{last}		0.9974	0.9409～1.0573

Source: CL-PK16 CSR Table 12.4.7.1

パート 2 でのペフィシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-59 に，タクロリムス（静注）併用/非併用時のペフィシチニブ薬物動態の比較を表 2.7.2-60 に示した。

本剤単独投与時と，タクロリムス（静注）併用投与時の血漿中ペフィシチニブ曝露量に顕著な違いは認められなかった。

表 2.7.2-59　海外健康成人に本剤を単独又はタクロリムス（静注）と併用投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK16］

薬物動態パラメータ	要約統計量	本剤（100 mg 1 日 2 回）単独投与	本剤（100 mg 1 日 2 回）とタクロリムス併用投与
C_{max}（ng/mL）	例数	12	12
	平均値（標準偏差）	359.566（114.9119）	318.163（96.4804）
	中央値（最小値－最大値）	363.015（130.69 – 535.94）	317.345（98.38 – 427.86）
AUC_{12h}（ng·h/mL）	例数	12	12
	平均値（標準偏差）	1254.480（274.3431）	1242.840（242.7576）
	中央値（最小値－最大値）	1294.557（621.19 – 1788.34）	1184.902（750.90 – 1774.57）
t_{max}（h）	例数	12	12
	中央値（最小値－最大値）	1.500（0.50 – 3.00）	2.000（1.00 – 4.00）
CL/F（L/h）	例数	12	12
	平均値（標準偏差）	84.601（26.1489）	83.587（18.4636）
	中央値（最小値－最大値）	77.247（55.92 – 160.98）	84.456（56.35 – 133.17）

Source: CL-PK16 CSR Table 12.4.5.3

表 2.7.2-60　本剤単独又はタクロリムス（静注）併用投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較［CL-PK16］

薬物動態パラメータ	比較	GMR	90%CI（下限～上限）
C_{max}	タクロリムス併用投与／本剤（100 mg 1 日 2 回）単独投与	0.8839	0.7860～0.9941
AUC_{12h}		0.9987	0.9451～1.0553

Source: CL-PK16 CSR Table 12.4.7.2

2.7.2.2.2.14 腎機能障害患者試験［CL-PK11］

添付資料 5.3.3.3-1

国内で実施した腎機能障害患者試験［CL-PK11］は，腎機能正常者並びに腎機能障害患者を対象とした，非盲検試験である。

腎機能正常者（推定糸球体濾過量［eGFR］90 mL/min/1.73 m^2 以上）8 例（23～69 歳），軽度腎機能障害患者（eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）8 例（37～70 歳），中等度腎機能障害患者（eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）8 例（46～75 歳），及び重度腎機能障害患者（eGFR 15 mL/min/1.73 m^2 以上 30 mL/min/1.73 m^2 未満）7 例（58～71 歳）に本剤（150 mg）を空腹時に単回経口投与した。ペフィシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-61 に，ペフィシチニブ薬物動態への腎機能低下の影響を表 2.7.2-62 に示した。

血漿中ペフィシチニブ濃度は投与後 1～2 時間で C_{max} に達し，その後速やかに消失した。投与群間で曝露量に顕著な違いは認められなかった。腎機能正常者に対するペフィシチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR（90%CI）は，軽度腎機能障害患者で 0.896（0.595～1.349）及び 0.873（0.610～1.250），中等度腎機能障害患者で 0.783（0.520～1.179）及び 0.831（0.581～1.190），重度腎機能障害患者で 0.783（0.513～1.197）及び 1.087（0.738～1.602），であり，腎機能の低下により本剤の曝露量が上昇する懸念はないと考えられた。

表 2.7.2-61　国内腎機能正常者又は腎機能障害患者に本剤（150 mg）を空腹時に単回投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK11］

薬物動態パラメータ	要約統計量	腎機能正常者	軽度腎機能障害患者	中等度腎機能障害患者	重度腎機能障害患者
C_{max}（ng/mL）	例数	8	8	8	7
	平均値（標準偏差）	426.4（156.8）	376.7（119.6）	342.1（134.9）	387.2（260.4）
	中央値（最小値－最大値）	380.3（261.4 – 657.7）	363.0（201.8 – 587.2）	357.6（153.4 – 566.3）	368.5（127.8 – 862.5）
AUC_{inf}（ng·h/mL）	例数	8	8	8	6
	平均値（標準偏差）	1595（360.2）	1419（385.0）	1427（562.7）	1933（984.6）
	中央値（最小値－最大値）	1435（1125 – 2167）	1535（759.7 – 1806）	1567（476.2 – 2226）	1935（744.2 – 3190）
AUC_{last}（ng·h/mL）	例数	8	8	8	7
	平均値（標準偏差）	1589（356.3）	1407（386.2）	1390（553.8）	1825（936.0）
	中央値（最小値－最大値）	1431（1124 – 2149）	1524（733.8 – 1787）	1478（469.0 – 2207）	1641（738.2 – 3184）
t_{max}（h）	例数	8	8	8	7
	中央値（最小値－最大値）	1.750（1.500 – 3.000）	1.500（1.000 – 3.000）	1.500（0.5000 – 2.000）	1.500（0.5000 – 2.000）
$t_{1/2}$（h）	例数	8	8	8	6
	平均値（標準偏差）	6.796（4.340）	14.96（8.326）	14.36（14.33）	10.80（5.131）
	中央値（最小値－最大値）	4.556（3.133 – 13.90）	12.85（4.034 – 30.15）	9.635（4.426 – 47.44）	8.327（6.484 – 17.72）
CL/F（L/h）	例数	8	8	8	6
	平均値（標準偏差）	98.18（21.38）	115.6（42.26）	131.9（83.91）	102.4（62.31）
	中央値（最小値－最大値）	104.6（69.21 – 133.3）	97.70（83.03 – 197.4）	95.77（67.39 – 315.0）	78.88（47.03 – 201.6）

Source: CL-PK11 CSR Table 12.4.2.1

表 2.7.2-62　国内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［CL-PK11］

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
AUC_{last}		0.868	0.608～1.239
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
AUC_{last}		0.813	0.570～1.161
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
AUC_{last}		1.037	0.717～1.499

Source: CL-PK11 CSR Table 12.4.3.1

2.7.2.2.2.15 肝機能障害患者試験［CL-PK10］

添付資料 5.3.3.3-2

国内で実施した肝機能障害患者試験［CL-PK10］は，肝機能正常者並びに肝機能障害患者を対象とした，非盲検試験である。

肝機能正常者 8 例（55～68 歳），軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 Class A に相当）8 例（48～75 歳），中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 Class B に相当）8 例（49～67 歳）に本剤（150 mg）を空腹時に単回経口投与した。ペフィシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-63 に，ペフィシチニブ薬物動態への肝機能低下の影響を表 2.7.2-64 に示した。

血漿中ペフィシチニブ濃度は投与後 1～2 時間で C_{max} に達し，その後速やかに消失した。肝機能正常者に対するペフィシチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR（90%CI）は，軽度肝機能障害患者で 1.039（0.705～1.531）及び 1.185（0.857～1.638），中等度肝機能障害患者で 1.824（1.238～2.686）及び 1.923（1.391～2.658）であり，本剤の曝露量は軽度肝機能障害患者では影響をほとんど受けなかったものの，中等度肝機能障害患者では C_{max} が 82.4%，AUC_{inf} が 92.3%上昇した。

表 2.7.2-63　国内肝機能正常者又は肝機能障害患者に本剤（150 mg）を空腹時に単回投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-PK10］

薬物動態パラメータ	要約統計量	肝機能正常者	軽度肝機能障害患者	中等度肝機能障害患者
C_{max}（ng/mL）	例数	8	8	8
	平均値（標準偏差）	350.4（129.1）	371.6（146.5）	673.8（331.6）
	中央値 （最小値－最大値）	330.7 （196.8 – 544.7）	349.1 （140.4 – 580.4）	626.3 （277.8 – 1278）
AUC_{inf}（ng·h/mL）	例数	7	8	8
	平均値（標準偏差）	1149（231.1）	1435（525.1）	2332（895.6）
	中央値 （最小値－最大値）	1167 （909.0 – 1535）	1479 （661.5 – 2014）	2319 （1126 – 3807）
AUC_{last}（ng·h/mL）	例数	8	8	8
	平均値（標準偏差）	1298（528.8）	1413（525.1）	2316（899.4）
	中央値 （最小値－最大値）	1187 （891.4 – 2490）	1464 （654.0 – 2007）	2283 （1121 – 3804）
t_{max}（h）	例数	8	8	8
	中央値 （最小値－最大値）	1.250 （1.000 – 3.000）	1.467 （0.5000 – 2.000）	1.500 （1.000 – 2.833）
$t_{1/2}$（h）	例数	7	8	8
	平均値（標準偏差）	10.43（6.215）	13.70（9.934）	11.16（8.881）
	中央値 （最小値－最大値）	8.324 （3.298 – 18.40）	11.40 （3.547 – 29.03）	6.755 （3.128 – 26.25）
CL/F（L/h）	例数	7	8	8
	平均値（標準偏差）	134.9（25.77）	121.3（54.89）	74.51（32.28）
	中央値 （最小値－最大値）	128.5 （97.71 – 165.0）	101.5 （74.49 – 226.8）	65.22 （39.40 – 133.2）

Source: CL-PK10 CSR Table 12.4.2.1

表 2.7.2-64　国内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［CL-PK10］

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
AUC_{last}		1.073	0.764～1.508
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
AUC_{last}		1.760	1.253～2.472

Source: CL-PK10 CSR Table 12.4.3.1

2.7.2.2.2.16 海外 TQT 試験［CL-QT01］

添付資料 5.3.4.1-1

海外 TQT 試験［CL-QT01］は，健康成人を対象とした，無作為化，二重盲検，プラセボ及び陽性対照，4 群 4 時期クロスオーバー試験である。健康成人 56 例（19～53 歳）に，本剤 150 mg，450 mg，プラセボ，あるいはモキシフロキサシン 400 mg を各時期に食後に単回投与した。ペフィシチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-65 に，陽性対照であるモキシフロキサシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2-66 に示す。また，本剤及びモキシフロキサシン投与時の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）を表 2.7.2-67 に示す。

血漿中ペフィシチニブ濃度は投与後 2～4 時間で C_{max} に達し，その後速やかに消失した。曝露量は投与量の増加に伴って増加した。CL/F は，投与量によらずほぼ同様の値を示した。血漿中モキシフロキサシン濃度は投与後 3 時間程度で C_{max} に達した。

陽性対照であるモキシフロキサシン投与において，その ddQTcF 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。一方，本剤投与後のいずれの時点でも ddQTcF 点推定値の CI 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。

なお，本剤 150 mg 及び 450 mg 投与後のいずれでも，本剤の t_{max} 付近の複数時点で ddQTcF 点推定値が 10 msec 程度短縮していた。

表 2.7.2-65　海外健康成人に本剤を食後に単回投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ［CL-QT01］

薬物動態パラメータ	要約統計量	本剤 150 mg	本剤 450 mg
C_{max}（ng/mL）	例数	52	53
	平均値（標準偏差）	381.1（104.3）	915.7（269.0）
	中央値（最小値－最大値）	378.9（64.9 – 594）	901.6（195 – 1474）
AUC_{inf}（ng·h/mL）	例数	52	53
	平均値（標準偏差）	1558（422.5）	4660（1415）
	中央値（最小値－最大値）	1562（407 – 2649）	4643（1033 – 8884）
AUC_{last}（ng·h/mL）	例数	52	53
	平均値（標準偏差）	1541（419.0）	4615（1407）
	中央値（最小値－最大値）	1550（395 – 2535）	4640（985 – 8559）
t_{max}（h）	例数	52	53
	中央値（最小値－最大値）	2.117（0.617 – 6.12）	4.117（1.48 – 8.12）
$t_{1/2}$（h）	例数	52	53
	平均値（標準偏差）	13.70（7.622）	14.09（9.944）
	中央値（最小値－最大値）	12.25（3.52 – 38.6）	10.63（4.41 – 46.1）
CL/F（L/h）	例数	52	53
	平均値（標準偏差）	107.1（48.12）	110.2（57.53）
	中央値（最小値－最大値）	96.06（56.6 – 368）	96.93（50.7 – 436）

Source: CL-QT01 CSR Table 12.4.2.1

表 2.7.2-66　海外健康成人にモキシフロキサシンを食後に単回投与したときのモキシフロキサシン薬物動態パラメータ［CL-QT01］

薬物動態パラメータ	要約統計量	モキシフロキサシン
C_{max}（ng/mL）	例数	52
	平均値（標準偏差）	2280（477.6）
	中央値（最小値－最大値）	2195（1376 – 3841）
AUC_{24h}（ng·h/mL）	例数	52
	平均値（標準偏差）	24196（5402）
	中央値（最小値－最大値）	23710（16342 – 39482）
t_{max}（h）	例数	52
	中央値（最小値－最大値）	3.117（0.617 – 16.0）

Source: CL-QT01 CSR Table 12.4.2.5

表 2.7.2-67　本剤あるいはモキシフロキサシン投与時の ddQTcF［CL-QT01］

時点	本剤 150 mg	本剤 450 mg	モキシフロキサシン
投与後 30 分	−4.3（−6.7～−1.9）	−5.0（−7.4～−2.6）	0.5（−1.9～2.9）
投与後 1 時間	−7.1（−9.5～−4.8）	−9.9（−12.2～−7.5）	1.4（−1.0～3.8）
投与後 2 時間	−12.0（−14.0～−10.0）	−13.6（−15.6～−11.6）	5.2（3.1～7.2）
投与後 3 時間	−11.2（−13.2～−9.1）	−13.4（−15.5～−11.4）	9.3（7.2～11.3）
投与後 4 時間	−11.4（−13.5～−9.4）	−14.7（−16.8～−12.6）	8.6（6.5～10.7）
投与後 6 時間	−5.4（−7.7～−3.2）	−8.8（−11.1～−6.6）	7.4（5.1～9.7）
投与後 8 時間	−2.7（−4.7～−0.7）	−5.1（−7.1～−3.1）	7.8（5.8～9.8）
投与後 12 時間	1.1（−1.1～3.3）	2.4（0.2～4.6）	5.2（3.0～7.4）
投与後 24 時間	0.2（−1.8～2.2）	1.6（−0.4～3.6）	4.1（2.1～6.2）

Source: CL-QT01 CSR Table 12.5.4.1

各測定時点の ddQTcF を点推定値（90%CI 下限～上限）で表示

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　基本的薬物動態特性

2.7.2.3.1.1　用量比例性

単回・反復投与試験［CL-HV03］で健康成人に本剤 20～200 mg を単回経口投与した際に得られたペフィシチニブ薬物動態パラメータを用いて，日本人及び白人健康成人被験者における用量比例性を検討した。

投与量及び C_{max}/Dose あるいは AUC_{inf}/Dose を対数変換し，パワーモデルを用いた回帰分析を行い，回帰直線の傾きとその 95%CI を推定した（表 2.7.2-68）。その結果，対数変換した C_{max}/Dose あるいは AUC_{inf}/Dose の対数変換した投与量に対する回帰直線の傾きは，日本人において−0.058 及び−0.009, 白人において−0.108 及び−0.100 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，海外単回投与試験［CL-HV01］において，3～300 mg の用量範囲で，さらに海外高用量単回投与試験［CL-HV07］において，150 及び 450 mg の用量間で CL/F は投与量によらずほぼ同様の値を示した。

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。

なお，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］において，本剤 25，50，100 及び 150 mg を RA 患者に 1 日 1 回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。また，RA 患者における投与量の増加に応じたペフィシチニブ濃度の上昇は，第 3 相試験［CL-RAJ3 及び CL-RAJ4］でも同様に確認された。

表 2.7.2-68　　日本人及び白人健康成人におけるペフィシチニブ薬物動態の用量比例性

	薬物動態パラメータ	傾き（95%CI）
日本人	C_{max}/Dose	−0.058（−0.205～0.090）
	AUC_{inf}/Dose	−0.009（−0.096～0.079）
白人	C_{max}/Dose	−0.108（−0.248～0.032）
	AUC_{inf}/Dose	−0.100（−0.209～0.009）

Source: CL-HV03 CSR appendix 2 Table 5.1

2.7.2.3.1.2　反復投与後の薬物動態

本剤の申請用法（1 日 1 回反復投与）におけるペフィシチニブの蓄積性の検討は，国内で実施した DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］において検討した。

日本人健康成人に，Day 3 に本剤 150 mg を単独で単回投与し薬物動態を評価後，Day 5 から Day 9 にかけて，本剤を 1 日 1 回，単独で反復投与し Day 9 に本剤単独反復投与時の薬物動態を評価した。なお，本剤の反復投与は Day 11 まで継続し，Day 10 にメトホルミンを併用投与してメトホルミンの薬物動態への本剤の影響を検討している（2.7.2.2.2.9 DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］）。

本剤反復投与時のペフィシチニブのトラフ濃度は，反復投与開始 3 日目（Day 7 投与前）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 1 日 1 回反復投与 3 日目には定常状態に達していると考えられた（表 2.7.2-69）。単回投与時に対する反復投与 5 日目の C_{max} 及び時間 0 から投与後 24 時間までの AUC（AUC_{24h}）の比は 1.181，1.218 であり，本剤を 1 日 1 回反復投与時のペフィシチニブの蓄積性は約 1.2 倍と大きくなかった（表 2.7.2-71）。

表 2.7.2-69　日本人健康成人に本剤を 1 日 1 回反復投与時のペフィシチニブトラフ濃度

薬物動態パラメータ	要約統計	Day 6（反復投与 2 日目）投与前	Day 7（反復投与 3 日目）投与前	Day 8（反復投与 4 日目）投与前	Day 9（反復投与 5 日目）投与前	Day 10（反復投与 6 日目）投与前
トラフ濃度（ng/mL）	例数	24	24	24	24	24
	平均値（標準偏差）	5.167（1.989）	6.936（2.131）	7.990（2.681）	7.489（2.799）	7.789（3.046）
	中央値（最小値－最大値）	5.055（0.9427 － 9.721）	7.437（2.681 – 10.72）	8.258（3.756 – 12.44）	7.033（2.050 – 12.18）	7.403（2.304 – 14.76）

Source: CL-PK20 CSR Table 12.4.4.1

また，第 3 相試験［CL-RAJ3 及び CL-RAJ4］において，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中央値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（表 2.7.2-70）。

表 2.7.2-70　　RA 患者に本剤を 1 日 1 回反復投与時のペフィシチニブトラフ濃度

要約統計量	4 週	8 週	12 週	20 週	28 週	40 週	52 週
CL-RAJ3，100 mg 投与群，ペフィシチニブトラフ濃度（ng/mL）							
例数	90	91	93	NT	80	NT	68
平均値（標準偏差）	5.491（17.70）	16.49（69.55）	3.009（4.781）	NT	4.605（10.87）	NT	4.827（10.91）
中央値（最小値－最大値）	1.905（0 – 132.7）	2.109（0 – 465.0）	1.896（0 – 42.19）	NT	2.221（0 – 93.30）	NT	2.062（0 – 84.65）
CL-RAJ4，100 mg 投与群，ペフィシチニブトラフ濃度（ng/mL）							
例数	168	163	165	161	152	151	143
平均値（標準偏差）	3.703（8.284）	3.816（6.845）	4.827（16.48）	6.128（18.67）	7.431（30.35）	8.902（43.65）	4.502（9.588）
中央値（最小値－最大値）	2.107（0 – 100.7）	2.390（0 – 72.61）	2.204（0 – 158.3）	3.045（0 – 170.2）	2.840（0.3452 – 295.9）	2.679（0.2986 – 505.2）	2.766（0 – 110.7）
CL-RAJ3，150 mg 投与群，ペフィシチニブトラフ濃度（ng/mL）							
例数	91	92	85	NT	83	NT	79
平均値（標準偏差）	7.919（23.41）	5.105（5.027）	7.564（19.53）	NT	11.61（50.91）	NT	16.31（86.17）
中央値（最小値－最大値）	3.238（0.3515 – 194.5）	4.187（0.2585 – 33.71）	3.987（0 – 171.5）	NT	4.630（0 – 467.6）	NT	5.259（0.2569 – 770.9）
CL-RAJ4，150 mg 投与群，ペフィシチニブトラフ濃度（ng/mL）							
例数	165	160	163	160	158	147	145
平均値（標準偏差）	7.265（22.45）	18.31（67.09）	11.29（46.69）	9.401（28.37）	9.710（29.59）	10.20（23.97）	18.23（62.69）
中央値（最小値－最大値）	3.368（0 – 220.5）	4.067（0 – 467.8）	4.001（0 – 493.2）	4.697（0 – 326.7）	4.636（0 – 281.2）	5.367（0 – 231.6）	4.786（0 – 518.7）

Source: CL-RAJ3 CSR Table 12.4.1.1，CL-RAJ4 CSR Table 12.4.1.1
NT：評価せず

2.7.2.3.2　吸収

海外マスバランス試験［CL-PK03］において，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，糞中放射能排泄率は投与量の 56.6%であり，その内ペフィシチニブとしての糞中排泄率は投与量の 29.8%であったことから，投与量の 26.8%程度がペフィシチニブ代謝物として排泄されたと考えられる。尿中に排泄された放射能及び糞中での代謝物由来の放射能の和として考えると，本剤投与時にペフィシチニブは投与量の 63.6%程度が吸収されると推定された。

2.7.2.3.3　分布

ペフィシチニブの血漿蛋白結合率は in vitro での検討で，72.83%～75.20%であった。海外反復投与試験［CL-HV02］において，本剤反復投与 14 日目のペフィシチニブの血漿蛋白結合率は 76%～78%（f_u として 0.22～0.24）であり，in vitro での結果と同様の値であった。また，代表的な血漿蛋白成分とペフィシチニブとの結合率を in vitro で検討したところ，HSA（69.20%）が最も結合率

が高く，α_1-AGP を始めとする他の成分への結合率は 20%未満と低かったことから，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。

2.7.2.3.4 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，ヒト血漿中代謝物として硫酸抱合及び *N*-メチル化体である M1，硫酸抱合体である M2，及び *N*-メチル化体である M4 の計 3 種の代謝物の構造が同定された。海外単回投与試験［CL-HV01］，海外反復投与試験［CL-HV02］及び海外マスバランス試験［CL-PK03］において，本剤投与後の血漿中にはペフィシチニブ及び M2 が主として存在しており，少量ながら M1 及び M4 の存在も確認された（2.7.2.2.1.21 代謝物の同定及び構造推定［ME-0019，ME-0025，ME-0037］）。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 SULT2A1 が，メチル化体生成には NNMT が主として関与していると考えられた（2.7.2.2.1.3 代謝酵素の同定［ME-0047，ME-0055，ME-0056，ME-0057］）。

DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］において，国内健康成人に本剤を単独で 150 mg 1 日 1 回反復投与したときの代謝物 M1，M2 及び M4 の血漿中濃度を評価した（表 2.7.2-71）。血漿中ペフィシチニブに対する代謝物の比（MPR）で見ると，M2 は 1.612 とペフィシチニブ以上に血漿中に存在しているが，M1 及び M4 はそれぞれ 0.1120，0.1635 とその存在量はペフィシチニブと比較して少なかった。また，代謝物の C_{max} 及び AUC_{24h} の蓄積比は，M1 で 0.8369 及び 0.9601，M2 で 1.139 及び 1.183，M4 で 1.001 及び 1.109 とペフィシチニブ同様に蓄積性は低かった。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，本剤投与後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（2.6.2.2.3 IL-2 刺激による末梢血 T 細胞の増殖に対する作用）。

表 2.7.2-71　国内健康成人に本剤を 1 日 1 回反復投与時のペフィシチニブ及び代謝物薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	要約統計量	ペフィシチニブ	M1	M2	M4
C_{max} (ng/mL)	例数	24	24	24	24
	平均値 (標準偏差)	613.2 (167.9)	39.84 (19.04)	1112 (320.1)	44.03 (13.76)
AUC_{24h} (ng·h/mL)	例数	24	24	24	24
	平均値 (標準偏差)	2643 (590.4)	362.9 (172.3)	5175 (1152)	448.5 (110.7)
t_{max} (h)	例数	24	24	24	24
	中央値（最小値－最大値）	3.000 (1.500 – 4.000)	4.000 (3.000 – 6.000)	3.000 (2.000 – 4.000)	4.000 (3.000 – 8.000)
Rac (C_{max})	例数	24	24	24	24
	平均値 (標準偏差)	1.181 (0.2443)	0.8369 (0.1381)	1.139 (0.2438)	1.001 (0.1325)
Rac (AUC)	例数	24	24	24	24
	平均値 (標準偏差)	1.218 (0.1124)	0.9601 (0.1118)	1.183 (0.1076)	1.109 (0.1017)
MPR	例数	NA	24	24	24
	平均値 (標準偏差)	NA	0.1120 (0.05675)	1.612 (0.3954)	0.1635 (0.03148)

Source: CL-PK20 CSR Table 12.4.3.2, 12.4.3.3, 12.4.3.4, 12.4.3.5
NA：算出せず

2.7.2.3.5　排泄

海外マスバランス試験［CL-PK03］において，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，投与後 120 時間までに大部分（93.2%）の放射能が尿及び糞中に排泄された。投与後 216 時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率は，それぞれ 36.8%及び 56.6%（合計 93.4%）であった。尿中にはペフィシチニブ及び M2 が主として存在しており，少量ながら M1 及び M4 の存在も確認された。一方，糞中にはペフィシチニブ以外では M4 の存在量が多く，M2 も存在が確認されたが，M1 は検出されなかった（2.7.2.2.1.21 代謝物の同定及び構造推定［ME-0019, ME-0025, ME-0037］）。

また，単回・反復投与試験［CL-HV03］において，日本人健康成人に本剤を単回投与したときのペフィシチニブとしての Ae%は 12.5%～16.8%程度であった。

2.7.2.3.6　内因性要因

2.7.2.3.6.1　民族間差

本剤の開発においては，単回・反復投与試験［CL-HV03］で日本人健康成人における安全性を確認後，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］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，主として日本人 RA 患者を対象とした第 3 相試験［CL-RAJ3 及び CL-RAJ4］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［CL-PK11］，肝機能障害患者試験［CL-PK10］，DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］，食事の影響試験［CL-PK12］及び生物学的同等性試験［CL-PK27］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，多くの DDI 試験や海外 TQT 試験［CL-QT01］など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後のペフィシチニブ薬物動態の比較を以下に示す。また，2 つの第 3 相試験のうち，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 患者も合計で試験全体の約 20%参加していることから，本剤投与後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［CL-HV03］では，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 を空腹時単回投与してペフィシチニブの薬物動態を評価している。ペフィシチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} 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，本剤投与後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（表 2.7.2-72）。

海外 DDI 試験（ロスバスタチン）［CL-PK26］は，アジア人が全体の 25%程度になるように実施した。この試験では，本剤を単独で 150 mg 1 日 1 回反復投与時のペフィシチニブの薬物動態に関して，アジア人集団と非アジア集団で層別解析を実施している。そこで，国内でほぼ同様な試験条件下で実施した DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］での，本剤を単独で 150 mg 1 日 1 回反復投与時のペフィシチニブの薬物動態と合わせて以下に示す（表 2.7.2-73）。海外 DDI 試験（ロスバスタチン）［CL-PK26］ではアジア人のペフィシチニブ曝露量は非アジア人と比べて高い傾向を示した。一方，DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］の日本人と海外 DDI 試験（ロスバスタチン）［CL-PK26］のアジア人では，ほぼ同様の曝露量を示した。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が高くなるのは，国内で実施した単回・反復投与試験［CL-HV03］での日本人と白人での比較結果と同様であった。

表 2.7.2-72　日本人及び白人健康成人に本剤を単回投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較

投与量	薬物動態パラメータ	比較	GMR	95%CI （下限～上限）
20 mg 単回投与	C_{max}/Dose	日本人被験者／白人被験者	1.571	1.042～2.369
	AUC_{inf}/Dose		1.349	1.005～1.810
60 mg 単回投与	C_{max}/Dose	日本人被験者／白人被験者	1.774	1.260～2.499
	AUC_{inf}/Dose		1.481	1.121～1.957
200 mg 単回投与	C_{max}/Dose	日本人被験者／白人被験者	1.768	1.302～2.401
	AUC_{inf}/Dose		1.664	1.449～1.912

Source: CL-HV03 CSR appendix 2 Table 8.1

表 2.7.2-73　日本人，アジア人，あるいは非アジア人健康成人に本剤を 1 日 1 回反復投与時のペフィシチニブ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）
	中央値（最小値－最大値）	575.6（382.3 – 1114）	428.2（201 – 679）	659.5（624 – 968）
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）
	中央値（最小値－最大値）	2570（1868 – 3950）	1832（776 – 2463）	2532（2140 – 2941）

Source: CL-PK20 CSR Table 12.4.3.2, CL-PK26 CSR Table 12.4.2.3

第 3 相試験［CL-RAJ3］において，4 週又は 8 週来院時に本剤の t_{max} 近辺（服薬後 2 時間前後）における血漿中ペフィシチニブ濃度を評価している。得られた血漿中ペフィシチニブ濃度を実施地域別に層別した結果，日本と韓国及び台湾の RA 患者において，本剤投与後の血漿中ペフィシチニブ濃度に顕著な違いはないと考えられた（表 2.7.2-74）。なお，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において，実施地域（日本，韓国，台湾）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（2.7.2.3.9 母集団薬物動態解析）。

表 2.7.2-74　日本，韓国及び台湾 RA 患者における，本剤服薬後のペフィシチニブ濃度

薬物動態パラメータ	投与量	要約統計量	日本	韓国	台湾
4 週又は 8 週来院時本剤服薬後血漿中ペフィシチニブ濃度（ng/mL）	100 mg	例数	61	7	4
		平均値（標準偏差）	196.7（144.0）	159.7（90.92）	188.5（138.3）
		中央値（最小値－最大値）	195.5（0 – 508.6）	162.9（1.496 – 310.6）	221.6（9.974 – 300.7）
	150 mg	例数	64	11	5
		平均値（標準偏差）	355.9（237.2）	292.4（227.3）	374.4（280.2）
		中央値（最小値－最大値）	337.3（0.6536 – 1128）	248.5（17.12 – 683.5）	374.6（76.13 – 812.1）

Source: CL-RAJ3 CSR Table 12.4.2.2

また，単回・反復投与試験［CL-HV03］では評価していないが，DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］及び海外 DDI 試験（ロスバスタチン）［CL-PK26］では血漿中代謝物も評価している。これら 2 試験での代謝物の薬物動態を以下に示す（表 2.7.2-75）。日本人及びアジア人では非アジア人と比べて，M2 の曝露量もペフィシチニブと同様に高かった。本剤投与後の血漿中の主成分がペフィシチニブ及び M2 であることはいずれの集団でも同様であり，本剤投与後のペフィシチニブの代謝物プロファイルに顕著な民族間差はないと考えられた。

なお，単回・反復投与試験［CL-HV03］において，本剤投与後のペフィシチニブとしての Ae%は日本人で 12.5%～16.8%，白人で 9.9%～14.2%と顕著な違いは認められなかった。また，本剤は P-gp の基質であり，吸収過程において，本剤の消化管管腔側への排泄に P-gp が寄与していると考えられるが，P-gp に関して明確な民族間差の存在は知られていない。さらに本剤の主要な結合蛋

白はアルブミンであるが，血漿中アルブミンに関して民族間差の存在は知られていないことから，本剤の蛋白結合を介した分布に関して民族間差が存在することも考えにくい。

以上のことから，日本人とアジア人における本剤投与後のペフィシチニブの薬物動態に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白人あるいは非アジア人と比べて本剤投与後のペフィシチニブの曝露量は高くなると考えられた。そのメカニズムは不明である。

表 2.7.2-75　日本人，アジア人，あるいは非アジア人健康成人に本剤を 1 日 1 回反復投与時の代謝物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
M1 C_{max} (ng/mL)	例数	24	18	5
	平均値（標準偏差）	39.84（19.04）	45.63（37.36）	37.17（12.68）
	中央値（最小値－最大値）	37.20（17.86 – 84.17）	37.03（7.84 – 169）	34.37（25.7 – 56.3）
M1 AUC_{24h} (ng·h/mL)	例数	24	18	5
	平均値（標準偏差）	362.9（172.3）	348.3（244）	291.3（79.95）
	中央値（最小値－最大値）	331.7（186.9 – 934.1）	251.4（68.3 – 1071）	245.1（229 – 420）
M2 C_{max} (ng/mL)	例数	24	18	5
	平均値（標準偏差）	1112（320.1）	707.4（276.3）	1329（162.5）
	中央値（最小値－最大値）	1088（652.4 – 1784）	714.6（329 – 1260）	1420（1081 – 1452）
M2 AUC_{24h} (ng·h/mL)	例数	24	18	5
	平均値（標準偏差）	5175（1152）	3316（1220）	5266（602.7）
	中央値（最小値－最大値）	5245（3212 – 7134）	3588（1200 – 4870）	5017（4722 – 6104）
M4 C_{max} (ng/mL)	例数	24	18	5
	平均値（標準偏差）	44.03（13.76）	47.58（21.15）	41.63（9.5）
	中央値（最小値－最大値）	40.45（24.46 – 80.81）	42.38（16.5 – 95.1）	44.41（27.6 – 51.9）
M4 AUC_{24h} (ng·h/mL)	例数	24	18	5
	平均値（標準偏差）	448.5（110.7）	423.2（164）	401.1（71）
	中央値（最小値－最大値）	437.2（269.1 – 658.2）	393.5（149 – 733）	364.5（332 – 508）

Source: CL-PK20 CSR Table 12.4.3.3, 12.4.3.4, 12.4.3.5, CL-PK26 CSR Table 12.4.2.4.1, 12.4.2.4.2, 12.4.2.4.3

2.7.2.3.6.2　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，本剤投与後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（2.7.2.2.2.14 腎機能障害患者試験［CL-PK11］）。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の結果から，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（2.7.2.3.9 母集団薬物動態解析）。以上のことから，ペフィシチニブの体内動態に及ぼす加齢の影響はほとんどないと考えられた。

2.7.2.3.6.3　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，海外単回投与試験［CL-HV01］及び海外反復投与試験［CL-HV02］で，女性被験者を対象とした群を設定している。それぞれの試験において，健康成人女性に本剤を投与後のペフィシチニブの曝露量を，女性被験者群と同一の投与量の男性被験者群と比較した（表 2.7.2-76）。傾向は必ずしも一定ではないが，男性群に対する女性群の比は総じて 0.8～1.2 程度であり，本剤投与後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。

表 2.7.2-76　海外健康成人女性又は男性に本剤を単回又は反復投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較

試験	薬物動態パラメータ	比較	GMR	95%CI（下限～上限）
CL-HV01（30 mg 単回投与）	C_{max}	女性被験者／男性被験者	0.8593	0.5718～1.2913
	AUC_{inf}		0.8036	0.5744～1.1242
CL-HV01（200 mg 単回投与）	C_{max}	女性被験者／男性被験者	1.2413	0.8755～1.7599
	AUC_{inf}		1.1906	0.8595～1.6492
CL-HV02（100 mg 1 日 2 回反復投与 14 日目）	C_{max}	女性被験者／男性被験者	0.9819	0.7831～1.2310
	AUC_{12h}		1.0022	0.7558～1.3290

Source: CL-HV01 CSR Table 12.4.3.1, CL-HV02 CSR Table 12.4.4

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の結果から，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（2.7.2.3.9 母集団薬物動態解析）。

以上のことから，ペフィシチニブの体内動態に及ぼす性の影響はほとんどないと考えられた。

2.7.2.3.6.4　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［CL-PK11］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，本剤投与後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 2.7.2-77）。

表 2.7.2-77　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の結果から，eGFR はペフィシチニブの薬物動態モデルを記述する際の CL/F に対する共変量として選択された。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，eGFR の CL/F への影響は母集団平均に対して−17.8%～16.7%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（2.7.2.3.9 母集団薬物動態解析）。

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。

また，腎機能障害患者試験［CL-PK11］においては，本剤投与後の薬物動態プロファイルの検討の一環として，代謝物の薬物動態についても確認している（表 2.7.2-78）。代謝物 M1，M2，M4 ともに，腎機能正常者と比較して重度腎機能障害患者において曝露量が最も上昇した。またペフィシチニブの曝露量が腎機能障害患者でほとんど増加していないこともあり，各代謝物の MPR は腎機能障害の程度に応じて上昇している。これら代謝物はペフィシチニブの硫酸抱合体あるいは *N*-メチル化体であり，非臨床薬理試験での検討から本剤投与時の薬理作用にはほとんど寄与していないと考えている（2.7.2.3.4 代謝）。

表 2.7.2-78　腎機能正常者又は腎機能障害患者に本剤投与時の代謝物薬物動態パラメータ

代謝物	薬物動態パラメータ	要約統計量	腎機能正常者	軽度腎機能障害患者	中等度腎機能障害患者	重度腎機能障害患者
M1	C_{max} (ng/mL)	例数	8	8	8	7
		平均値 (標準偏差)	48.82 (23.20)	71.74 (33.12)	71.65 (55.54)	123.3 (57.89)
		中央値 (最小値－最大値)	47.25 (10.47 – 87.06)	69.11 (32.65 – 136.0)	57.32 (14.62 – 142.9)	112.5 (32.63 – 202.6)
	AUC_{inf} (ng·h/mL)	例数	8	8	8	6
		平均値 (標準偏差)	404.4 (168.1)	593.9 (223.6)	771.7 (618.1)	3034 (1569)
		中央値 (最小値－最大値)	385.2 (86.41 – 657.4)	582.2 (323.8 – 1075)	553.1 (277.4 – 1942)	2686 (1464 – 5856)
	MPR	例数	8	8	8	7
		平均値 (標準偏差)	0.1896 (0.06060)	0.3401 (0.1335)	0.4721 (0.3282)	1.506 (1.407)
		中央値 (最小値－最大値)	0.2024 (0.05630 – 0.2418)	0.3034 (0.1381 – 0.5258)	0.5092 (0.09590 – 0.9487)	0.8511 (0.5130 – 4.377)
M2	C_{max} (ng/mL)	例数	8	8	8	7
		平均値 (標準偏差)	855.4 (342.2)	945.3 (414.9)	734.7 (299.5)	1207 (612.4)
		中央値 (最小値－最大値)	914.2 (338.9 – 1363)	903.8 (472.6 – 1746)	747.8 (414.5 – 1261)	1066 (387.1 – 2192)
	AUC_{inf} (ng·h/mL)	例数	8	8	8	6
		平均値 (標準偏差)	3652 (1099)	4117 (1562)	4107 (1755)	13260 (5188)
		中央値 (最小値－最大値)	3711 (1633 – 5220)	4090 (2076 – 6135)	4255 (1856 – 6874)	12430 (7413 – 20550)
	MPR	例数	8	8	8	7
		平均値 (標準偏差)	1.839 (0.4372)	2.333 (0.5616)	2.499 (0.7821)	5.869 (2.332)
		中央値 (最小値－最大値)	1.887 (1.165 – 2.407)	2.435 (1.566 – 2.898)	2.598 (0.8975 – 3.319)	5.180 (3.895 – 10.13)
M4	C_{max} (ng/mL)	例数	8	8	8	7
		平均値 (標準偏差)	34.09 (17.50)	40.84 (14.58)	31.62 (17.74)	48.33 (23.17)
		中央値 (最小値－最大値)	30.56 (16.51 – 66.41)	37.75 (19.98 – 63.04)	26.92 (11.43 – 67.25)	45.29 (20.19 – 86.14)
	AUC_{inf} (ng·h/mL)	例数	8	8	8	6
		平均値 (標準偏差)	340.7 (117.7)	429.1 (92.88)	379.8 (172.3)	738.3 (316.0)
		中央値 (最小値－最大値)	327.2 (202.6 – 581.0)	433.5 (297.6 – 543.5)	353.3 (127.4 – 701.2)	671.3 (274.6 – 1125)
	MPR	例数	8	8	8	7
		平均値 (標準偏差)	0.2003 (0.03417)	0.2981 (0.05969)	0.2636 (0.09552)	0.3854 (0.1260)
		中央値 (最小値－最大値)	0.1916 (0.1647 – 0.2554)	0.3035 (0.2123 – 0.3746)	0.2442 (0.1455 – 0.4446)	0.3582 (0.2685 – 0.6613)

Source: CL-PK11 CSR Table 12.4.2.2, 12.4.2.3, 12.4.2.4

2.7.2.3.6.5　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［CL-PK10］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比較して，C_{max} が 82.4%，AUC_{inf} が 92.3%上昇し，本剤投与後のペフィシチニブは肝機能低下の影響を受けて曝露量が増加すると考えられた（表 2.7.2-79）。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。

表 2.7.2-79　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

また，肝機能障害患者試験［CL-PK10］において，本剤投与後の薬物動態プロファイルの検討の一環として，代謝物の薬物動態についても確認している（表 2.7.2-80）。

肝機能正常者と比較して，中等度肝機能障害患者では M2 の AUC_{inf} は平均値で 2707 ng·h/mL から 2489 ng·h/mL へと若干減少している。さらに，中央値で見ると 2562 ng·h/mL から 1419 ng·h/mL へと大きく減少し，MPR も同様に大きく減少している。このことから，中等度肝機能障害患者で肝機能正常者と比較してペフィシチニブの AUC_{inf} が約 90%上昇した主たる要因は，中等度の肝機能障害により肝臓での硫酸抱合活性が低下し，ペフィシチニブの M2 への代謝能が低下したことによるものと考えられた。一方，M4 は肝機能正常被験者と比較して，中等度肝機能障害患者で AUC_{inf} 及び MPR が上昇した。このことからペフィシチニブの *N*-メチル化体への代謝能は，中等度肝機能障害患者においても，ある程度維持されていると考えられた。

表 2.7.2-80　肝機能正常者又は肝機能障害患者に本剤投与時の代謝物薬物動態パラメータ

代謝物	薬物動態パラメータ	要約統計量	肝機能正常者	軽度肝機能障害患者	中等度肝機能障害患者
M1	C_{max}（ng/mL）	例数	8	8	8
		平均値（標準偏差）	44.79（23.87）	90.64（50.46）	110.3（107.2）
		中央値 （最小値－最大値）	40.49（17.54 – 91.89）	92.44（19.02 – 192.7）	42.40（14.58 – 261.6）
	AUC_{inf} （ng·h/mL）	例数	7	8	8
		平均値（標準偏差）	372.1（111.8）	887.9（453.0）	1138（1259）
		中央値 （最小値－最大値）	321.8（254.6 – 559.7）	797.6（206.7 – 1645）	326.4（127.7 – 3032）
	MPR	例数	8	8	8
		平均値（標準偏差）	0.2490（0.06319）	0.5223（0.2782）	0.3175（0.3063）
		中央値 （最小値－最大値）	0.2559（0.1447 – 0.3394）	0.5111（0.1119 – 1.059）	0.1603（0.06948 – 0.8029）
M2	C_{max}（ng/mL）	例数	8	8	8
		平均値（標準偏差）	641.3（174.0）	808.9（247.1）	485.0（426.3）
		中央値 （最小値－最大値）	702.6（397.5 – 860.0）	816.5（410.2 – 1112）	350.4（110.8 – 1186）
	AUC_{inf} （ng·h/mL）	例数	7	8	8
		平均値（標準偏差）	2707（557.4）	4393（2075）	2489（2358）
		中央値 （最小値－最大値）	2562（2157 – 3828）	3295（2766 – 8468）	1419（555.8 – 6221）
	MPR	例数	8	8	8
		平均値（標準偏差）	1.883（0.4173）	2.556（0.7610）	0.7478（0.5274）
		中央値 （最小値－最大値）	1.831（1.388 – 2.641）	2.706（1.424 – 3.392）	0.5627（0.2125 – 1.792）
M4	C_{max}（ng/mL）	例数	8	8	8
		平均値（標準偏差）	35.57（26.23）	53.46（34.03）	110.5（80.01）
		中央値 （最小値－最大値）	26.68（10.45 – 90.38）	46.03（18.73 – 116.4）	76.50（30.43 – 257.9）
	AUC_{inf} （ng·h/mL）	例数	7	8	8
		平均値（標準偏差）	357.2（143.1）	571.8（281.1）	1346（1011）
		中央値 （最小値－最大値）	312.4（234.3 – 634.9）	569.4（236.3 – 973.2）	866.2（441.0 – 3204）
	MPR	例数	8	8	8
		平均値（標準偏差）	0.2890（0.06438）	0.3742（0.09271）	0.5099（0.2382）
		中央値 （最小値－最大値）	0.2741（0.2237 – 0.3941）	0.3796（0.2030 – 0.4913）	0.4918（0.2723 – 1.001）

Source: CL-PK10 CSR Table 12.4.2.2, 12.4.2.3, 12.4.2.4

2.7.2.3.7　外因性要因

食事の影響も外因性要因の一つであるが，本剤を食後投与することにより空腹時投与と比較して，ペフィシチニブの C_{max} が約 56%，AUC が約 37%上昇することが確認されている（2.7.1.3.2 食事の影響）。

2.7.2.3.7.1　併用他剤から影響を受ける可能性

以下に述べるように，ペフィシチニブは排泄トランスポーターである P-gp の基質であり，P-gp 阻害剤との併用により本剤投与時の血漿中ペフィシチニブ曝露量が若干上昇することが確認されている。一方，ペフィシチニブの代謝に主として寄与する SULT2A1 を阻害する薬剤は知られておらず，併用により本剤の代謝に影響を与えることを懸念すべき薬剤は見当たらない。なお，RA 治療の標準薬である MTX の併用は，本剤投与時のペフィシチニブの薬物動態に影響を与えないことも確認している。

2.7.2.3.7.1.1　RA 患者における標準的治療薬の影響

RA 治療の標準薬と考えられる MTX との臨床 DDI 試験を実施している。MTX の標準的な用法である週 1 回投与と本剤の併用時の DDI に関して RA 患者を対象として検討しているが，本剤単独投与時に対する MTX 併用時のペフィシチニブ曝露量の比はほぼ 1 であり，MTX は本剤の薬物動態に影響を与えないと考えられた（2.7.2.2.2.10 海外 DDI 試験（MTX）［CL-PK13］）。

2.7.2.3.7.1.2　ペフィシチニブの代謝に関与する代謝酵素に対する併用薬の影響

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（2.7.2.3.4 代謝），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臨床 DDI 試験は実施していない。

2.7.2.3.7.1.3　ペフィシチニブの排泄に関与するトランスポーターに対する併用薬の影響

In vitro での検討から，ペフィシチニブは P-gp の基質であることが確認されている（2.7.2.2.1.6 P-gp に対する基質性の検討［ME-0013，ME-0036］）。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（2.7.2.2.2.6 海外 DDI 試験（ベラパミル）［CL-PK04］）。その結果，ベラパミルとの併用により本剤投与後のペフィシチニブの曝露量は増加し，C_{max} で 39.2%，AUC_{inf} で 26.9%上昇することが確認された。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したが，その程度は大きくなかった。

2.7.2.3.7.2　併用他剤へ影響を与える可能性

以下で述べるように，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，PBPK 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。一方，本剤の併用は RA 治療の標準薬である 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。In vitro での検討から OATP1B1，BCRP，OCT1 に対しペフィシチニブは阻害作用を有する可能性が考えられたが，臨床 DDI 試験の結果から，臨床上問題となるものではないと考えられた。

2.7.2.3.7.2.1 RA 患者における標準的治療薬への影響

RA 治療の標準薬と考えられる MTX と本剤の臨床 DDI 試験を実施している。この試験では MTX の標準的な用法である週 1 回投与と本剤の併用時の DDI に関して RA 患者を対象として検討しているが，MTX 単独投与時に対する本剤併用時の MTX の曝露量の比はほぼ 1 であり，本剤は MTX の薬物動態に影響を与えないと考えられた（2.7.2.2.2.10 海外 DDI 試験（MTX）［CL-PK13］）。

2.7.2.3.7.2.2 本剤の CYP 代謝酵素誘導作用とその影響

ペフィシチニブの CYP 代謝酵素の誘導作用に関して確認している（2.7.2.2.1.5 CYP 分子種に対する誘導作用［ME-0031，ME-0069］）。ヒト初代培養肝細胞を用いた検討で，ペフィシチニブは乳酸脱水素酵素の明確な細胞外流出が認められない最高濃度の 10 μmol/L においても，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A の酵素活性の上昇が 2 倍未満であった。mRNA 発現量は，ペフィシチニブ濃度 10 μmol/L まで，CYP1A2 を除いてコントロール群に対して 2 倍未満であった。また，ペフィシチニブ（添加濃度 0.01~22.3 μmol/L）による CYP1A2 の誘導を，ヒト凍結肝細胞を用いて検討した。本剤を健康成人に 1 日 1 回 150 mg 反復投与時の C_{max}（613.2 ng/mL [1.88 μmol/L]）と同程度の 1.7 μmol/L 以上のペフィシチニブ濃度では，CYP1A2 の mRNA 発現はコントロール群の 2 倍以上であったが，検討した全ての濃度において，発現増加は陽性対照である β-ナフトフラボン及びオメプラゾールの 13%以下であった。以上の結果から，本剤は臨床上で問題となるような酵素誘導作用を示さないと考えられた。

2.7.2.3.7.2.3 本剤の CYP 代謝酵素阻害作用とその影響

ヒト肝ミクロソームを用いて CYP 分子種代謝活性の阻害作用を検討した。CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 への本剤の阻害作用は極めて弱く，CYP2C19（IC_{50} 値：95.4 μmol/L）を除きいずれの IC_{50} 値も 100 μmol/L 以上であり，臨床上問題とならないと考えられた（2.7.2.2.1.4 CYP 分子種に対する阻害作用［ME-0008, ME-0026, ME-0030, ME-0040, ME-0068］）。

一方，in vitro での検討結果から，本剤は CYP3A 基質である薬剤の代謝に影響を与える可能性が考えられた。また CYP3A よりさらに阻害作用は弱いと考えられるものの，CYP2C8 基質である薬剤の代謝にも影響を与える可能性が考えられた。そこで，CYP3A の基質であるミダゾラムと本剤の臨床 DDI 試験を実施した。その結果，ミダゾラム単独投与時と比較し，本剤併用時のミダゾラムの曝露量は増加することが確認された。また，その増加の程度は本剤の投与量，すなわち本剤の曝露量に依存して上昇することが確認され，ミダゾラム単独投与に対するミダゾラムと本剤（100 mg 1 日 2 回）併用投与時のミダゾラムの C_{max} は 13.3%，AUC_{inf} は 37.0%上昇した。したがって，平成 26 年 7 月 8 日付薬食審査発「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」の例示区分に沿って考えると，本剤は弱い CYP3A 阻害作用を有する薬剤であると考えられた（2.7.2.2.2.7 海外 DDI 試験（ミダゾラム）［CL-PK05］）。

なお，本剤の開発初期に実施した臨床 DDI 試験では本剤の用法・用量を主に 100 mg を 1 日 2 回投与で検討しているが，本剤の申請用法は 1 日 1 回投与であり，投与量は最大で 150 mg である。非アジア人のデータで比較した場合，健康成人に本剤 100 mg を 1 日 2 回投与したときより，本剤 150 mg を 1 日 1 回投与したときの C_{max} の方が若干高くなると想定されるものの，顕著な差ではないと考えている（表 2.7.2-81）。

表 2.7.2-81　健康成人に本剤 100 mg を 1 日 2 回又は 150 mg を 1 日 1 回反復投与時のペフィシチニブの C_{max}

薬物動態パラメータ	要約統計	100 mg 1 日 2 回投与		150 mg 1 日 1 回投与
		CL-PK05	CL-PK16	CL-PK26[a]
C_{max}（ng/mL）	平均値（標準偏差）	374.382（131.4487）	384.789（102.1860）	433.9（142.5）

Source: CL-PK05 CSR Table 12.4.3.4, CL-PK16 CSR Table 12.4.4.4, CL-PK26 CSR Table 12.4.2.3
a：非アジア人集団のデータ

一方，本剤の薬物動態にはアジア人と非アジア人の間で民族間差が認められており（2.7.2.3.6.1 民族間差），アジア人の方が非アジア人よりも本剤投与後のペフィシチニブの C_{max} は高くなることが想定される。そこで，PBPK に基づき，日本人に本剤 150 mg を 1 日 1 回投与したときのミダゾラムとの薬物相互作用の程度をシミュレートした。その結果，ミダゾラムは本剤併用により C_{max} で 17.7%，AUC_{inf} で 30.9%上昇すると推定され，日本人に本剤 150 mg を 1 日 1 回投与した場合を想定しても，本剤が CYP3A に対する弱い阻害薬である，という結論は変わらなかった。同様に，日本人に本剤 150 mg を 1 日 1 回投与したときの，CYP2C8 基質であるレパグリニドとの薬物相互作用の程度を PBPK に基づきシミュレートして検討した。その結果，レパグリニドは本剤併用により C_{max} で 16.9%，AUC_{inf} で 37.4%上昇すると想定され，CYP2C8 基質である薬剤に対しても，本剤は弱い阻害薬であると推定された（2.7.2.3.8 生理学的薬物速度論モデル解析）。

以上から，本剤は CYP3A あるいは CYP2C8 の基質に対して弱い阻害薬であると考えられた。しかし本剤の併用による曝露量増加の程度は小さく，臨床上問題となるような影響ではないと考えられた。

2.7.2.3.7.2.4　本剤の排泄トランスポーター阻害作用とその影響

In vitro での検討結果から，ペフィシチニブは排泄トランスポーターである P-gp，MRP2，MRP4 に対し，阻害作用をほとんど示さなかった。一方，ペフィシチニブは BCRP（IC_{50} 値：13.5 μmol/L），MATE1（IC_{50} 値：10.0 μmol/L），MATE-2K（IC_{50} 値：20.8 μmol/L）への阻害作用を示した。

本剤の申請用法は 1 日 1 回投与であり，投与量は最大で 150 mg である。ペフィシチニブの BCRP への IC_{50} 値と，本剤 150 mg を 1 日 1 回投与時の C_{max} との比は 0.14 であり，「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」が示す基準値 0.1 を若干上回った。しかし，BCRP の基質である MTX と本剤との臨床 DDI 試験で，本剤併用時に対する MTX 単独投与時の MTX の曝露量の比はほぼ 1 であり，本剤は MTX の薬物動態に影響を与えなかったことから，

本剤の BCRP に対する阻害作用は臨床上問題となるものではないと考えられた。一方，ペフィシチニブの MATE1，MATE2-K への IC_{50} 値と，本剤 150 mg を 1 日 1 回投与時の非結合型 C_{max} との比は 0.05 程度あるいはそれ以下であり，「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」が示す基準値 0.25 を下回った。

MRP2，MRP4 に関して，「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」では特に規定されていないが，本剤の主代謝物 M2 は in vitro で MRP2 を介した基質の取り込みを濃度依存的に亢進した。しかし，本剤 150 mg を 1 日 1 回投与時の M2 の C_{max}（1112 ng/mL [2.74 μmol/L]）付近では顕著な亢進が認められていないため，本剤投与時に MRP2 の機能亢進を生じる可能性は低いと考えられる。また，M2 は MRP4 を介した基質の取り込みを濃度依存的に阻害し，IC_{50} 値は 30.4 μmol/L であった。しかし，本剤 150 mg を 1 日 1 回投与時の M2 の C_{max} は IC_{50} 値を大きく下回り，また本剤は臨床において MRP4 の基質である MTX の薬物動態に影響を与えないことが確認されており，本剤の MRP4 に対する阻害作用は臨床上問題となるものではないと考えられた。

2.7.2.3.7.2.5　本剤の取り込みトランスポーター阻害作用とその影響

In vitro での検討結果から，ペフィシチニブは取り込みトランスポーターである OATP1B3，OAT1，OCT2 に対し，阻害作用をほとんど示さない，あるいは臨床上問題とならない程度の弱い阻害作用を示した（IC_{50} 値：50 μmol/L 以上）。一方，ペフィシチニブは OATP1B1（IC_{50} 値：19.2 μmol/L），OAT3（IC_{50} 値：5.01 μmol/L），OCT1（IC_{50} 値：0.247 μmol/L）への阻害作用を示した。

ペフィシチニブの OATP1B1 への IC_{50} 値と，本剤 150 mg を 1 日 1 回投与時の門脈血中最高濃度推定値との比は 0.4 程度と算出され，「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」が示す基準値 0.25 を上回った。そこで OATP1B1 基質であるロスバスタチンと本剤の臨床 DDI 試験を実施した（2.7.2.2.2.8 海外 DDI 試験（ロスバスタチン）［CL-PK26］）。その結果，ロスバスタチン単独投与時と比較し，本剤併用時のロスバスタチンの曝露量は僅かに増加し，C_{max} で 14.8%，AUC_{last} で 18.3%上昇したが，その影響の程度は小さかったことから，本剤の OATP1B1 に対する阻害作用は臨床上問題となるものではないと考えられた。

ペフィシチニブの OAT3 への IC_{50} 値と，本剤 150 mg を 1 日 1 回投与時の非結合型 C_{max} との比は 0.1 程度であり，「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」が示す基準値 0.25 を下回った。

OCT1 に関して，「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」では特に規定されていないが，ペフィシチニブの OCT1 への IC_{50} 値と，本剤 150 mg を 1 日 1 回投与時の門脈血中最高濃度推定値との比は 30 程度と算出され，EMA の薬物相互作用ガイドライン［EMA，2012 年 6 月］に示されている基準値 0.04 を大きく上回った。同ガイドラインにおいても臨床 DDI 試験の実施が推奨されているわけではないが，念のため，OCT1 の基質であると考えられるメトホルミンとの臨床 DDI 試験を実施した（2.7.2.2.2.9 DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］）。その結果，メトホルミン単独投与時と比較し，本剤併用時のメトホルミンの曝露量は僅かに減少

する傾向が認められたが，その程度はC_{max}で 17.0%，AUC_{inf}で 17.4%の減少であり，本剤併用の影響の程度は小さく，臨床上問題となるものではないと考えられた。

2.7.2.3.8 生理学的薬物速度論モデル解析

添付資料 5.3.3.5-1

In vitro での検討から，ペフィシチニブは CYP3A の代謝活性に対し，時間依存的な阻害作用を有すると考えられた。また，海外で実施した臨床 DDI 試験において本剤 100 mg を 1 日 2 回反復投与時，CYP3A の典型的基質として知られるミダゾラムのC_{max}及びAUC_{inf}は本剤の併用によりそれぞれ 13.3%，37.0%上昇し，本剤は弱い CYP3A 阻害作用を有すると考えられた。一方，本剤の申請用法は 1 日 1 回投与であり，投与量は最大で 150 mg であること，欧米人と比較して日本人では本剤投与後のペフィシチニブ曝露量が若干高いことが想定されること，また in vitro の検討で CYP3A に対する作用よりは弱いと想定されるものの，ペフィシチニブは CYP2C8 へも阻害作用を示すことが示唆されたことから，本剤投与時のペフィシチニブの PBPK モデルを構築し，本剤 150 mg を日本人に 1 日 1 回投与時の CYP3A あるいは CYP2C8 基質の曝露量への影響を検討した。

単回・反復投与試験［CL-HV03］で本剤を白人に単回投与したデータ，及び海外 DDI 試験（ミダゾラム）［CL-PK05］で本剤 100 mg を 1 日 2 回反復投与したデータを用いて，本剤の PBPK モデルを非日本人健康成人集団において作成し，本剤 150 mg を 1 日 1 回投与した海外 DDI 試験（ロスバスタチン）［CL-PK26］及び本剤 60 mg を 1 日 2 回反復投与した海外 DDI 試験（ミダゾラム）［CL-PK05］のデータを用いてその妥当性を確認した。また，海外 DDI 試験（ミダゾラム）［CL-PK05］においてミダゾラムを単独あるいは本剤 100 mg を 1 日 2 回投与とミダゾラムを併用投与した際のデータから，PBPK モデルにおける CYP3A に対する補正係数を推定し，同試験で本剤 60 mg を 1 日 2 回投与とミダゾラムを併用した際のデータを用いてその妥当性を確認した。単回・反復投与試験［CL-HV03］で本剤を日本人に単回投与したデータ，及び本剤 150 mg を日本人に 1 日 1 回投与した DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］のデータを用いて PBPK モデルを日本人集団においてアップデートし，本剤 150 mg を日本人に 1 日 1 回投与時の CYP3A 基質（ミダゾラム）あるいは CYP2C8 基質（レパグリニド，ロシグリタゾン）の曝露量への影響を検討した。なお，CYP2C8 に対する補正係数は，CYP3A に対するものをそのまま使用した。ミダゾラム，レパグリニド及びロシグリタゾンの PBPK モデルは，PBPK 解析ソフト（Simcyp®）に組み込まれている化合物ファイルを使用した。

その結果，ミダゾラムは本剤併用によりC_{max}で 17.7%，AUC_{inf}で 30.9%上昇すると推定され，日本人に本剤 150 mg を 1 日 1 回投与した場合を想定しても，本剤が CYP3A に対する弱い阻害薬である，という結論は変わらなかった。

CYP2C8 に対する本剤の阻害作用に関しては，ロシグリタゾンは本剤併用によりC_{max}で 2.0%，AUC_{inf}で 22.0%上昇すると推定された。一方，レパグリニドは本剤併用によりC_{max}で 16.9%，AUC_{inf}で 37.4%上昇すると推定された。「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライ

ン（最終案）」で，レパグリニドは CYP2C8 阻害薬の影響を受けやすい薬剤であると例示されており，CYP2C8 基質である薬剤に対しても，本剤は弱い阻害薬であると推定された。

2.7.2.3.9 母集団薬物動態解析

添付資料 5.3.3.5-2

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］及び第 3 相試験［CL-RAJ3 及び CL-RAJ4］から得られた血漿中ペフィシチニブ濃度データ（4919 点，989 例）から，事前情報を用いた非線形混合効果モデルによる PPK 解析を行い，RA 患者におけるペフィシチニブ薬物動態の共変量を探索し，その影響の定量的評価を行った。事前情報には，食事の影響試験［CL-PK12］，DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］，生物学的同等性試験［CL-PK27］の全例，及び肝機能障害者試験［CL-PK10］の肝機能正常者群，腎機能障害者試験［CL-PK11］の腎機能正常者群から得られた血漿中ペフィシチニブ濃度データ（2464 点，98 例）から構築したモデルを使用した。

本剤を RA 患者に投与後のペフィシチニブの血漿中濃度推移は，0 次及び 1 次吸収が連続して生じることを仮定した 2-コンパートメントモデル［パラメータとして，吸収開始までのラグタイム（ALAG1），0 次吸収速度定数（D1），1 次吸収速度定数（Ka），CL/F，セントラルコンパートメントの見かけの分布容積（V2/F），コンパートメント間の見かけのクリアランス（Q/F）及び末梢コンパートメントの見かけの分布容積（V3/F）を含む］により良く記述することができた。個体間変動は CL/F 及び V2/F に仮定した。個体間変動及び残差変動は，それぞれ指数誤差モデル及び比例誤差モデルを用いて記述した。共変量探索の結果（検討した共変量候補を表 2.7.2-82 に示す），ベースラインの eGFR 及びリンパ球数（LYM）が CL/F に対する有意な共変量として最終モデルに組み込まれた。共変量モデル式を以下に示す。また，RA 患者に対する最終 PPK モデルにおける推定パタメータを表 2.7.2-83 に示す。

$$CL_{pop,j}/F\ (L/h) = 91.7 \times (eGFR_j / 91.5)^{0.213} \times (LYM_j / 1550)^{-0.104}$$

$CL_{pop,j}/F$：被験者 j の CL/F（L/h），$eGFR_j$：被験者 j の eGFR（mL/min/1.73 m^2），LYM_j：被験者 j の LYM（10^6/L）

表 2.7.2-82　　RA 患者に対する PPK モデル構築時に検討した共変量候補パラメータ

PK パラメータ	共変量候補パラメータ [a]
CL/F	年齢，体重，性（女性，男性），実施地域（日本，韓国，台湾），C 反応性蛋白，好中球数，LYM，赤血球数，血小板数，アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アルカリフォスファターゼ，アルブミン，総ビリルビン，ヘモグロビン，ヘマトクリット，クレアチニン，尿酸，eGFR
V2/F	体重，C 反応性蛋白，好中球数，LYM

Source: PK-0002 Table 8-5, Table 8-8

a：共変量候補パラメータは原則としてベースライン値を使用

表 2.7.2-83　　RA 患者に対する最終 PPK モデルにおける推定パラメータ

パラメータ		推定値	相対推定誤差（%）	95% CI[a]
母集団平均	CL/F（L/h）	91.7	2.3	87.6 – 95.8
	V2/F（L）	280	2.3	268 – 292
	V3/F（L）	122	8.5	102 – 143
	Q/F（L/h）	10.2	4.9	9.21 – 11.2
	Ka（1/h）	5.83	7.6	4.96 – 6.70
	ALAG1（h）	0.132	2.0	0.127 – 0.137
	D1（h）	1.37	4.3	1.26 – 1.48
CL/F に対する共変量	eGFR	0.213	19.4	0.132 – 0.294
	LYM	−0.104	26.9	−0.159 – −0.0491
個体間変動[b]	CL/F	0.0639（25.7%）	15.3	0.0447 – 0.0831
	V2/F	0.143（39.2%）	35.7	0.0430 – 0.243
残差誤差	比例誤差	0.496	1.6	0.480 – 0.512

Source: PK-0002 Table 10

a：Wald 95% CI

b：個体間変動分散 ω^2（変動係数%：$(\exp(\omega^2)-1)^{1/2} \times 100$）

CL/F の母集団平均値は，各共変量の算術平均値（eGFR = 91.5 mL/min/1.73 m^2，LYM = 1550 × 10^6/L）において 91.7 L/h と推定された。CL/F 及び V2/F の個体間変動（%）は，それぞれ 25.7%，39.2%であった。共変量モデル式より選択された共変量の CL/F への影響の程度は，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において，母集団平均値に対して eGFR では−17.8%（36.4 mL/min/1.73 m^2）～16.7%（188 mL/min/1.73 m^2），LYM では 12.3%（500 × 10^6/L）～−10.7%（4600 × 10^6/L）であった。これら選択された共変量の CL/F への影響は，推定される CL/F の個体間変動%（25.7%）と同程度であった。

eGFR については，シミュレーションによる検討も実施した。最終 PPK モデルにて推定された母集団平均及び標準誤差に基づき，各 eGFR での CL/F を 1000 回シミュレートした。各 eGFR は，一般的な RA 患者の eGFR 値として後期第 2 相試験［CL-RAJ1］及び第 3 相試験［CL-RAJ3 及び CL-RAJ4］から得られた算術平均値（91.5 mL/min/1.73 m^2）及び，軽度，中等度，重度腎機能障害患者の代表的 eGFR 値（それぞれ，75，45，22.5 mL/min/1.73 m^2）を設定した。最終 PPK モデルで推定された母集団平均値における AUC_{24h} 及びその 95%CI，並びに一般的な eGFR 値に対する各腎機能障害患者の代表的 eGFR 値に対する比を表 2.7.2-84 に示した。

表 2.7.2-84　　シミュレーションにより推定したペフィシチニブ曝露量

eGFR（mL/min/1.73 m^2）	AUC_{24h}（ng·h/mL）	比
91.5（RAJ1/3/4 の算術平均値）	1636（1568 – 1704）	-
75（軽度腎機能障害患者の代表値）	1707（1633 – 1785）	1.04（1.03 – 1.06）
45（中等度腎機能障害患者の代表値）	1903（1771 – 2039）	1.16（1.10 – 1.24）
22.5（重度腎機能障害患者の代表値）	2205（1952 – 2471）	1.35（1.20 – 1.52）

Source: PK-0002 Table 12

母集団平均値（95%CI）で示す

一般的な RA 患者（91.5 mL/min/1.73 m^2）と比較して，軽度腎機能障害を有する RA 患者で 4%，中等度腎機能障害を有する RA 患者で 16%，重度腎機能障害を有する RA 患者で 35%程度 AUC_{24h} が上昇する可能性が示唆された。なお，スクリーニング時点で 40 mL/min/1.73 m^2 未満の中等度腎機能障害を有する RA 患者，及び重度腎機能障害を有する RA 患者は後期第 2 相試験及び第 3 相試験に組み入れられておらず，シミュレーションによる外挿としての推定であり，その解釈には限界があると考えられる。

2.7.2.3.10 薬力学評価（QT 間隔への影響）

海外 TQT 試験［CL-QT01］から，本剤は QTcF 延長作用を示さないことが確認された（2.7.2.2.2.16 海外 TQT 試験［CL-QT01］）。また，この結果は非臨床安全性薬理試験での検討結果とも矛盾しない（2.6.2.4.1.2 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響）。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 10 msec 程度短縮していた。QTcF の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確認されていない（2.6.2.4.2.1 心血管系に及ぼす影響）。

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

上記式から本剤 150 mg 投与時のペフィシチニブ C_{max} での平均 ddQTcF は−8.61 msec，本剤 450 mg 投与時の平均 ddQTcF は−18.56 msec と推定された。なお，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} は平均で 613.2 ng/mL であり，上記式に当てはめると ddQTcF は −13.85 msec と推定される。

以上から，本剤は QT 延長作用を示さないものの，QT 短縮傾向を示すことが明らかとなった。そのメカニズムは不明であるが，本剤投与後の 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 週来院時の服薬前，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，本剤投与群ではプラセボ投与群と異なり，4 週又は 8 週来院時の服薬前と比較して，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ほど明瞭なものではないが，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，本剤を継続投与しても，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。

2.7.2.4　特別な試験

該当なし

2.7.2.5　参考文献

Aksoy S, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human liver nicotinamide N-methyltransferase. cDNA cloning, expression, and biochemical characterization. J Biol Chem. 1994;269:14835-40.

Chen NC, Yang F, Capecci LM, Gu Z, Schafer AI, Durante W, et al. Regulation of homocysteine metabolism and methylation in human and mouse tissues. FASEB J. 2010;24:2804-17.

The European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. 2012.

2.7.2.6　付録

該当なし

目次

2.7.3　臨床的有効性 9
2.7.3.1　背景及び概観 9
2.7.3.1.1　試験の概要 9
2.7.3.1.2　試験方法の概観 11
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 28
2.7.3.2.1　後期第 2 相試験［CL-RAJ1］ 28
2.7.3.2.2　第 3 相試験［CL-RAJ3］ 29
2.7.3.2.3　第 3 相試験［CL-RAJ4］ 30
2.7.3.2.4　継続投与試験［CL-RAJ2］ 32
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 33
2.7.3.3.1　試験対象集団 33
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 67
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 110
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 141
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 143
2.7.3.6　参考文献 144
2.7.3.7　付録 145

表

表 2.7.3- 1　臨床的有効性を評価した臨床試験一覧（評価資料） 11
表 2.7.3- 2　臨床的有効性を評価した臨床試験の対象患者の主な選択基準 12
表 2.7.3- 3　臨床的有効性を評価した臨床試験の対象患者の主な除外基準 13
表 2.7.3- 4　試験ごとの併用療法に関する規定 16
表 2.7.3- 5　試験ごとの有効性評価項目一覧 19
表 2.7.3- 6　被験者の内訳（CL-RAJ1） 33
表 2.7.3- 7　中止例の内訳（CL-RAJ1） 33
表 2.7.3- 8　被験者の内訳（CL-RAJ3） 34
表 2.7.3- 9　プラセボ群の被験者の内訳（CL-RAJ3） 34
表 2.7.3- 10 12 週まで（Day 85 未満）の中止例の内訳（CL-RAJ3） 35
表 2.7.3- 11 全期間での中止例の内訳（CL-RAJ3） 35

表 2.7.3- 12 被験者の内訳（CL-RAJ4） 36
表 2.7.3- 13 プラセボ群の被験者の内訳（CL-RAJ4） 36
表 2.7.3- 14 12 週まで（Day 85 未満）の中止例の内訳（CL-RAJ4） 37
表 2.7.3- 15 全期間での中止例の内訳（CL-RAJ4） 37
表 2.7.3- 16 被験者の内訳（CL-RAJ2） 38
表 2.7.3- 17 中止例の内訳（CL-RAJ2） 38
表 2.7.3- 18 人口統計学的特性（SAF）（CL-RAJ1） 39
表 2.7.3- 19 人口統計学的特性（SAF）（CL-RAJ3） 40
表 2.7.3- 20 実施地域別の人口統計学的特性（SAF）（CL-RAJ3） 42
表 2.7.3- 21 人口統計学的特性（SAF）（CL-RAJ4） 44
表 2.7.3- 22 試験ごとの人口統計学的特性（SAF）（CL-RAJ1，CL-RAJ3，CL-RAJ4） 45
表 2.7.3- 23 人口統計学的特性（FAS）（CL-RAJ2） 47
表 2.7.3- 24 有効性評価指標のベースライン値（SAF）（CL-RAJ1） 48
表 2.7.3- 25 有効性評価指標のベースライン値（SAF）（CL-RAJ3） 51
表 2.7.3- 26 実施地域別の有効性評価指標のベースライン値（SAF）（CL-RAJ3） 53
表 2.7.3- 27 有効性評価指標のベースライン値（SAF）（CL-RAJ4） 55
表 2.7.3- 28 試験ごとの有効性評価指標のベースライン値（SAF）（CL-RAJ1，CL-RAJ3，CL-RAJ4） 57
表 2.7.3- 29 有効性評価指標のベースライン値（FAS）（CL-RAJ2） 60
表 2.7.3- 30 治験薬の曝露（SAF）（CL-RAJ1） 62
表 2.7.3- 31 12 週時点までの治験薬の曝露（SAF）（CL-RAJ3） 63
表 2.7.3- 32 全期間での治験薬の曝露（SAF）（CL-RAJ3） 63
表 2.7.3- 33 12 週時点までの治験薬の曝露（SAF）（CL-RAJ4） 64
表 2.7.3- 34 全期間での治験薬の曝露（SAF）（CL-RAJ4） 65
表 2.7.3- 35 治験薬の曝露（SAF）（CL-RAJ2） 66
表 2.7.3- 36 治験薬の投与量調節（SAF）（CL-RAJ2） 67
表 2.7.3- 37 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率（FAS）（CL-RAJ3，CL-RAJ4，CL-RAJ1） 68
表 2.7.3- 38 28 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ4） 71
表 2.7.3- 39 12 週時（LOCF）の ACR50%改善率（FAS）（CL-RAJ3，CL-RAJ4，CL-RAJ1） 73
表 2.7.3- 40 12 週時（LOCF）の ACR70%改善率（FAS）（CL-RAJ3，CL-RAJ4，CL-RAJ1） 76
表 2.7.3- 41 52 週時及び 52 週時（LOCF）の ACR20%改善率（FAS）（CL-RAJ3，CL-RAJ4） 79
表 2.7.3- 42 52 週時及び 52 週時（LOCF）の ACR50%改善率（FAS）（CL-RAJ3，CL-RAJ4） 79

表 2.7.3- 43 52 週時及び 52 週時（LOCF）の ACR70%改善率（FAS）（CL-RAJ3, CL-RAJ4）
.....80
表 2.7.3- 44 データカットオフ（LOCF）までの最大投与量別の ACR20%改善率（FAS）
（CL-RAJ2） 84
表 2.7.3- 45 ACR コアセットの 12 週時（LOCF）のベースラインからの変化量（FAS）
（CL-RAJ3，CL-RAJ4，CL-RAJ1） 85
表 2.7.3- 46 12 週時（LOCF）の HAQ-DI のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ3,
CL-RAJ4，CL-RAJ1） 87
表 2.7.3- 47 12 週時（LOCF）の DAS28-CRP のベースラインからの変化量（FAS）
（CL-RAJ3，CL-RAJ4，CL-RAJ1） 88
表 2.7.3- 48 先行試験のベースラインからデータカットオフ（LOCF）までの最大投与量
別の DAS28-CRP の変化量（FAS）（CL-RAJ2） 91
表 2.7.3- 49 12 週時（LOCF）の DAS28-CRP 寛解率（FAS）（CL-RAJ3, CL-RAJ4, CL-RAJ1）
.....92
表 2.7.3- 50 12 週時（LOCF）の DAS28-ESR 寛解率（FAS）（CL-RAJ3, CL-RAJ4, CL-RAJ1）
.....93
表 2.7.3- 51 12 週時（LOCF）の SDAI のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ3,
CL-RAJ4，CL-RAJ1） 95
表 2.7.3- 52 12 週時（LOCF）の SDAI 寛解率（FAS）（CL-RAJ3，CL-RAJ4，CL-RAJ1）
.....96
表 2.7.3- 5312 週時（LOCF）の ACR/EULAR Remission 達成率（FAS）（CL-RAJ3, CL-RAJ4,
CL-RAJ1） 97
表 2.7.3- 54 52 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ4） ...98
表 2.7.3- 55 Yearly Progression of mTSS（FAS）（CL-RAJ4） 99
表 2.7.3- 56 mTSS のベースラインからの変化量 0 以下を達成した患者の割合（FAS）
（CL-RAJ4） 99
表 2.7.3- 57 mTSS のベースラインからの変化量 0.5 以下を達成した患者の割合（FAS）
（CL-RAJ4） 100
表 2.7.3- 58 mTSS のベースラインからの変化量が 3 以上であった患者の割合（FAS）
（CL-RAJ4） 101
表 2.7.3- 59 Yearly Progression of mTSS が 5 以上であった患者の割合（FAS）（CL-RAJ4）
.....101
表 2.7.3- 60 びらんスコアのベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ4） 102
表 2.7.3- 61 関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ4） 104
表 2.7.3- 62 12 週時（LOCF）の SF-36v2 のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ3）
.....105

表 2.7.3- 63 12 週時（LOCF）の SF-36v2 のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ4）
.....106
表 2.7.3- 64 12 週時（LOCF）の SF-36v2 のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ1）
.....106
表 2.7.3- 65 12 週時（LOCF）の WPAI-RA のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ3）
.....107
表 2.7.3- 66 12 週時（LOCF）の WPAI-RA のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ4）
.....108
表 2.7.3- 67 12 週時（LOCF）の FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量（FAS）
（CL-RAJ1） 108
表 2.7.3- 68 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：男女別（FAS）
（CL-RAJ3） 110
表 2.7.3- 69 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：男女別（FAS）
（CL-RAJ4） 110
表 2.7.3- 70 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：男女別（FAS）
（CL-RAJ1） 111
表 2.7.3- 71 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：
男女別（FAS）（CL-RAJ4） 111
表 2.7.3- 72 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：年齢カテゴリ別
（FAS）（CL-RAJ3） 112
表 2.7.3- 73 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：年齢カテゴリ別
（FAS）（CL-RAJ4） 112
表 2.7.3- 74 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：年齢カテゴリ別
（FAS）（CL-RAJ1） 113
表 2.7.3- 75 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：
年齢カテゴリ別（FAS）（CL-RAJ4） 113
表 2.7.3- 76 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：体重カテゴリ別
（FAS）（CL-RAJ3） 114
表 2.7.3- 77 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：体重カテゴリ別
（FAS）（CL-RAJ4） 115
表 2.7.3- 78 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：
体重カテゴリ別（FAS）（CL-RAJ4） 116
表 2.7.3- 79 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：実施地域別（FAS）
（CL-RAJ3） 116
表 2.7.3- 80 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：mTSS のベースラ
イン値別（FAS）（CL-RAJ4） 117

表 2.7.3- 81 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：mTSS のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ4） 118
表 2.7.3- 82 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：関節リウマチの罹病期間別（FAS）（CL-RAJ3） 118
表 2.7.3- 83 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：関節リウマチの罹病期間別（FAS）（CL-RAJ4） 119
表 2.7.3- 84 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：関節リウマチの罹病期間別（FAS）（CL-RAJ1） 119
表 2.7.3- 85 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：関節リウマチの罹病期間別（FAS）（CL-RAJ4） 120
表 2.7.3- 86 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：CRP のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ3） 121
表 2.7.3- 87 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：CRP のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ4） 121
表 2.7.3- 88 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：CRP のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ4） 122
表 2.7.3- 89 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：DAS28-CRP のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ3） 123
表 2.7.3- 90 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：DAS28-CRP のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ4） 123
表 2.7.3- 91 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：DAS28-CRP のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ1） 124
表 2.7.3- 92 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：DAS28-CRP のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ4） 125
表 2.7.3- 93 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：抗 CCP 抗体のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ4） 125
表 2.7.3- 94 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：抗 CCP 抗体のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ4） 126
表 2.7.3- 95 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：リウマチ因子のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ4） 126
表 2.7.3- 96 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：リウマチ因子のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ4） 127
表 2.7.3- 97 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：抗 TNF-DMARD 使用歴の有無別（FAS）（CL-RAJ3） 128
表 2.7.3- 98 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：抗 TNF-DMARD 使用歴の有無別（FAS）（CL-RAJ4） 128

表 2.7.3- 99 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：抗 TNF-DMARD 使用歴の有無別（FAS）（CL-RAJ1） 129
表 2.7.3- 100　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：抗 TNF-DMARD 使用歴の有無別（FAS）（CL-RAJ4） 129
表 2.7.3- 101　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：生物学的製剤の使用歴の有無別（FAS）（CL-RAJ4） 130
表 2.7.3- 102　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：生物学的製剤の使用歴の有無別（FAS）（CL-RAJ1） 130
表 2.7.3- 103　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：生物学的製剤の使用歴の有無別（FAS）（CL-RAJ4） 131
表 2.7.3- 104　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：前治療（DMARD）の数別（FAS）（CL-RAJ3） 132
表 2.7.3- 105　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：前治療（DMARD）の数別（FAS）（CL-RAJ4） 133
表 2.7.3- 106　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：前治療（DMARD）の数別（FAS）（CL-RAJ1） 133
表 2.7.3- 107　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：前治療（DMARD）の数別（FAS）（CL-RAJ4） 134
表 2.7.3- 108　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：前治療（生物学的製剤）の数別（FAS）（CL-RAJ3） 135
表 2.7.3- 109　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：前治療（生物学的製剤）の数別（FAS）（CL-RAJ4） 136
表 2.7.3- 110　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：前治療（生物学的製剤）の数別（FAS）（CL-RAJ1） 136
表 2.7.3- 111　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：前治療（生物学的製剤）の数別（FAS）（CL-RAJ4） 137
表 2.7.3- 112　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：生物学的製剤効果不十分の治療歴の有無別（FAS）（CL-RAJ3） 138
表 2.7.3- 113　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：併用薬 MTX の投与量別（FAS）（CL-RAJ3） 139
表 2.7.3- 114　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：併用薬 MTX の投与量別（FAS）（CL-RAJ4） 140
表 2.7.3- 115　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：併用薬 MTX の投与量別（FAS）（CL-RAJ4） 140
表 2.7.3- 116　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：併用薬（DMARD）の種類別（FAS）（CL-RAJ3） 141

図

図 2.7.3- 1　12 週時までの ACR20%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ3）.....69
図 2.7.3- 2　12 週時までの ACR20%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ4）.....70
図 2.7.3- 3　12 週時までの ACR20%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ1）.....70
図 2.7.3- 4　28 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量の累積確率（FAS）
（CL-RAJ4）.....72
図 2.7.3- 5　12 週時までの ACR50%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ3）.....74
図 2.7.3- 6　12 週時までの ACR50%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ4）.....74
図 2.7.3- 7　12 週時までの ACR50%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ1）.....75
図 2.7.3- 8　12 週時までの ACR70%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ3）.....77
図 2.7.3- 9　12 週時までの ACR70%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ4）.....77
図 2.7.3- 10 12 週時までの ACR70%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ1）.....78
図 2.7.3- 11 52 週時までの ACR20%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ3）.....80
図 2.7.3- 12 52 週時までの ACR50%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ3）.....81
図 2.7.3- 13 52 週時までの ACR70%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ3）.....81
図 2.7.3- 14 52 週時までの ACR20%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ4）.....82
図 2.7.3- 15 52 週時までの ACR50%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ4）.....82
図 2.7.3- 16 52 週時までの ACR70%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ4）.....83
図 2.7.3- 17 データカットオフまでの先行試験別の ACR20%改善率の推移（FAS）
（CL-RAJ2）.....83
図 2.7.3- 18 データカットオフまでの先行試験別の ACR50%改善率の推移（FAS）
（CL-RAJ2）.....84
図 2.7.3- 19 データカットオフまでの先行試験別の ACR70%改善率の推移（FAS）
（CL-RAJ2）.....84
図 2.7.3- 20 52 週時までの DAS28-CRP のベースラインからの変化量の推移（FAS）
（CL-RAJ3）.....89
図 2.7.3- 21 52 週時までの DAS28-CRP のベースラインからの変化量の推移（FAS）
（CL-RAJ4）.....90
図 2.7.3- 22 DAS28-CRP の先行試験のベースラインからの変化量の推移（FAS）
（CL-RAJ2）.....90
図 2.7.3- 23 52 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量の累積確率（FAS）
（CL-RAJ4）.....98
図 2.7.3- 24 28 週時(LEP)のびらんスコアのベースラインからの変化量の累積確率(FAS)
（CL-RAJ4）.....103
図 2.7.3- 25 28 週時（LEP）の関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量の累積
確率（FAS）（CL-RAJ4）.....104

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
ACR	American College of Rheumatology：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
BMI	Body Mass Index：体格指数
CCP	cyclic citrullinated peptide：環状シトルリン化ペプチド
CRP	C-reactive protein：C 反応性蛋白
DAS	Disease Activity Score：疾患活動性スコア
DIP	Distal interphalangeal joint：遠位指節間関節
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug：疾患修飾性抗リウマチ薬
ESR	Erythrocyte sedimentation rate：赤血球沈降速度
EULAR	European League Against Rheumatism：ヨーロッパリウマチ学会
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue：慢性疾患治療の機能評価 疲労スケール
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire - Disability Index：健康評価質問票を用いた機能障害指数
IP	Interphalangeal joint：指節間関節
JAK	Janus Kinase：ヤヌスキナーゼ
LEP	Linear Extrapolation：直線外挿による欠測値の補完法
LOCF	Last observation carried forward：最終観測値による欠測値の補完法
MCP	Metacarpophalangeal joint：中手指節関節
MMP-3	Matrix metalloproteinase 3：マトリックスメタロプロテアーゼ 3
MTP	Metatarsophalangeal joint：中足指節関節
mTSS	modified total sharp score：修正トータルシャープスコア
MTX	Methotrexate：メトトレキサート
PDAS	Pharmacodynamics analysis set：薬力学解析対象集団
PGA	Physician’s Global Assessment of Arthritis：医師による疾患活動性の全般的評価
PIP	Proximal interphalangeal joint：近位指節間関節
PPS	Per protocol set：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
RA	Rheumatoid arthritis：関節リウマチ
SAF	Safety analysis set：安全性解析対象集団
SDAI	Simplified Disease Activity Index：簡易疾患活動性指標
SF-36v2®	Short form health survey - 36 questions, version 2：医学的転帰検査－36 項目の簡略型健康状態調査
SGA	Subject’s Global Assessment of Arthritis：患者による疾患活動性の全般的評価
SJC	Swollen Joint Count：腫脹関節数
TJC	Tender Joint Count：圧痛関節数
TNF	Tumor Necrosis Factor：腫瘍壊死因子
VAS	Visual Analog Scale：ビジュアルアナログスケール
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor：血管内皮細胞増殖因子
WPAI-RA	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Rheumatoid Arthritis：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

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　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（表 2.7.3- 1）。

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，疾患修飾性抗リウマチ薬（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，メトトレキサート（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。

表 2.7.3- 1　　臨床的有効性を評価した臨床試験一覧（評価資料）

試験名 ［試験番号］	目的	試験デザイン	用法・用量	投与 期間	実施 地域	患者数 [a]	添付資料 番号
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，群間比較試験	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	5.3.5.1-1
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，群間比較試験	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 mg 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 台湾 韓国	507	5.3.5.1-2
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，群間比較試験	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 週時又は 28 週時にペフィシチニブ 100 mg 又は 150 mg に切り替え）	52 週間	日本	518	5.3.5.1-3
継続投与 試験 ［CL-RAJ2］	有効性 安全性 薬力学	非盲検，非対照，継続投与試験	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 mg 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 mg 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 台湾 韓国	837	5.3.5.2 -1.1

a：有効性解析対象集団

2.7.3.1.2　試験方法の概観

2.7.3.1.2.1　対象患者

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］は，いずれも国際的な基準で関節リウマチと診断された 20 歳以上の男女の患者を対象とした。後期第 2 相試験［CL-RAJ1］で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たが，第 3 相試験［CL-RAJ3］では少なくとも 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，第 3 相試験［CL-RAJ4］では MTX を投与中で効果不十分と判断された患者を対象とした（表 2.7.3-2）。

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］では，試験ごとに試験の目的に応じて関節リウマチの治療歴に関して除外基準を設定したほか，いずれの試験でも重篤な感染症又は悪性腫瘍の既往又は合併を有する患者を対象から除外した（表 2.7.3- 3）。

継続投与試験［CL-RAJ2］では，先行する試験（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］）で治験薬投与を規定通り完了し，試験終了時の検査及び評価を完了した患者を対象とした。

表 2.7.3- 2　　臨床的有効性を評価した臨床試験の対象患者の主な選択基準

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］	第 3 相試験［CL-RAJ3］	第 3 相試験［CL-RAJ4］
• 20 歳以上 75 歳以下の男女の患者	• 20 歳以上の男女の患者	• 20 歳以上の男女の患者
• 6 カ月以上前に，米国リウマチ学会（ACR）の 1987 年分類基準によって関節リウマチと診断された外来患者	• ACR の 1987 年関節リウマチ分類基準又は ACR/ヨーロッパリウマチ学会（EULAR）の 2010 年関節リウマチ分類基準によって関節リウマチと診断されている患者	• ACR の 1987 年関節リウマチ分類基準又は ACR/EULAR の 2010 年関節リウマチ分類基準によって関節リウマチと診断され，ベースライン時点で関節リウマチの発症期間が 10 年未満の患者
• 関節リウマチに対する以下の治療薬が投与されていないか，治験薬投与開始の 28 日以上前から一定の用量・用法で投与されている患者：非ステロイド性抗炎症薬，経口モルヒネ（1 日 30 mg 以下），アセトアミノフェン，経口副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン換算で 1 日 10 mg 以下）	• 関節リウマチ治療のために以下の薬剤が投与されていないか，ベースラインの 28 日以上前から一定の用量・用法で投与されている患者：非ステロイド性抗炎症薬（局所作用を目的とする外用剤を除く），経口モルヒネ又は同等のオピオイド鎮痛薬（1 日 30 mg 以下），アセトアミノフェン，経口副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン換算で 1 日 10 mg 以下）	• 関節リウマチ治療のために以下の薬剤が投与されていないか，ベースラインの 28 日以上前から一定の用量・用法で投与されている患者：非ステロイド性抗炎症薬（局所作用を目的とする外用剤を除く），経口モルヒネ又は同等のオピオイド鎮痛薬（1 日 30 mg 以下），アセトアミノフェン，経口副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン換算で 1 日 10 mg 以下）
--	• スクリーニング開始時の 90 日以上前から使用されている少なくとも 1 剤の DMARD に対して効果不十分（忍容性に問題がある場合も含む）と判定される患者 • 以下の DMARD を併用投与する場合は，スクリーニング開始時の 90 日以上前から使用されており，かつスクリーニング開始時の 28 日以上前から治験薬又は参照薬投与期間中，同一用法・用量を継続可能な患者：MTX，ヒドロキシクロロキン，サラゾスルファピリジン，金製剤，D-ペニシラミン，ロベンザリット，アクタリット，ブシラミン，イグラチモド	• MTX をスクリーニング開始時の 90 日以上前から継続使用し，かつ 28 日以上前より 8 mg/週以上で忍容可能な上限の用量を使用しても効果不十分と判断される患者（ただし忍容性の観点から増量できない患者で，効果不十分と判断できる場合は，用量が 8 mg/週未満でも組み入れ可能） • MTX を同一の用法・用量（16 mg/週を上限）でスクリーニング開始時の 28 日以上前から治験薬投与期間中，継続投与が可能な患者
• 調査対象 68 関節中，6 関節以上に疼痛（圧痛）を有する患者	• 調査対象 68 関節中，6 関節以上に疼痛（圧痛）を有する患者	• 調査対象 68 関節中，6 関節以上に疼痛（圧痛）を有する患者
• 調査対象 66 関節中，6 関節以上に腫脹を有する患者	• 調査対象 66 関節中，6 関節以上に腫脹を有する患者	• 調査対象 66 関節中，6 関節以上に腫脹を有する患者
• CRP が 0.5 mg/dL を超える，又は ESR が 28 mm/h 以上の患者	• CRP が 0.50 mg/dL を超える患者	• CRP が 1.00 mg/dL 以上の患者

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］	第 3 相試験［CL-RAJ3］	第 3 相試験［CL-RAJ4］
--	--	• mTSS の評価対象関節に骨びらんが認められ，さらに下記のいずれかを満たす患者： 抗 CCP 抗体陽性（≧4.5 U/mL），リウマチ因子陽性（＞15 IU/mL）
• 関節リウマチの機能障害度分類（1991 年改訂基準）で Class I，II 又は III に分類される患者	• 関節リウマチの機能障害度分類（1991 年改訂基準）で Class I，II 又は III に分類される患者	• 関節リウマチの機能障害度分類（1991 年改訂基準）で Class I，II 又は III に分類される患者。

表 2.7.3- 3　　臨床的有効性を評価した臨床試験の対象患者の主な除外基準

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］	第 3 相試験［CL-RAJ3］	第 3 相試験［CL-RAJ4］
• Biologic DMARD の投与を以下の期間に受けた患者：エタネルセプト（治験薬投与開始前 28 日以内），アダリムマブ，ゴリムマブ，インフリキシマブ，トシリズマブ（治験薬投与開始前 60 日以内），アバタセプト（治験薬投与開始前 90 日以内），リツキシマブ（治験薬投与開始前 180 日以内）	• Biologic DMARD の投与を以下の期間に受けた患者：アナキンラ（ベースライン前 28 日以内），アダリムマブ，インフリキシマブ（ベースライン前 56 日以内），ゴリムマブ，セルトリズマブ ペゴル（ベースライン前 70 日以内），アバタセプト，トシリズマブ（ベースライン前 84 日以内），デノスマブ（ベースライン前 150 日以内），リツキシマブ（ベースライン前 180 日以内） • Biologic DMARD の使用経験が過去に 3 剤以上あり，いずれも効果不十分と治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者 • エタネルセプトの使用経験がある患者	• Biologic DMARD の投与を以下の期間に受けた患者：エタネルセプト（ベースライン前 28 日以内），アダリムマブ，インフリキシマブ（ベースライン前 56 日以内），ゴリムマブ，セルトリズマブ ペゴル（ベースライン前 70 日以内），アバタセプト，トシリズマブ（ベースライン前 84 日以内），デノスマブ（ベースライン前 150 日以内），リツキシマブ（ベースライン前 180 日以内） • Biologic DMARD の使用経験があり，効果不十分と治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者
• 以下の Non biologic DMARD，関節リウマチ治療目的に使用されるその他の薬剤の投与を治験薬投与開始前 28 日以内に受けた患者：MTX，サラゾスルファピリジン，金製剤，D-ペニシラミン，レフルノミド，ロベンザリット，アクタリット，タクロリムス，ミゾリビン，ブシラミン，シクロスポリン，シクロホスファミド，アザチオプリン，ミノマイシン	• 以下の Non biologic DMARD，関節リウマチ治療目的に使用されるその他の薬剤の投与をベースライン前 28 日以内に受けた患者（レフルノミドはベースライン前 180 日以内）：レフルノミド，タクロリムス，シクロスポリン，シクロホスファミド，アザチオプリン，ミノサイクリン，ミゾリビン	• 以下の Non biologic DMARD，関節リウマチ治療目的に使用されるその他の薬剤の投与をベースライン前 28 日以内に受けた患者（レフルノミドはベースライン前 180 日以内）：サラゾスルファピリジン，ロベンザリット，金製剤，イグラチモド，D-ペニシラミン，ブシラミン，アクタリット，レフルノミド，タクロリムス，シクロスポリン，シクロホスファミド，アザチオプリン，ミノサイクリン，ミゾリビン
• 過去に JAK 阻害剤の投与を受け，有害事象によりその投与を中止した患者	• 過去にトファシチニブ及びその他，JAK 阻害剤（治験薬を含む）を投与された患者	• 過去にトファシチニブ及びその他，JAK 阻害剤（治験薬を含む）を投与された患者
• 関節内，静脈内，筋肉内もしくは直腸内への副腎皮質ステロイドの投与（肛門疾患に対する坐剤を除く）を治験薬投与開始前 28 日以内に受けた患者	• 関節内，静脈内，筋肉内もしくは直腸内への副腎皮質ステロイドの投与（肛門疾患に対する坐剤を除く）をベースライン前 28 日以内に受けた患者	• 関節内，静脈内，筋肉内もしくは直腸内への副腎皮質ステロイドの投与（肛門疾患に対する坐剤を除く）をベースライン前 28 日以内に受けた患者
• スクリーニング時の胸部 X 線検査で異常な所見があり，急性ある	• 活動性の結核の既往又は合併を有する患者	• 活動性の結核の既往又は合併を有する患者

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］	第 3 相試験［CL-RAJ3］	第 3 相試験［CL-RAJ4］
いは慢性の感染症, 結核感染又は悪性腫瘍が疑われる患者 • スクリーニング来院時あるいはスクリーニング来院前 90 日以内に実施したツベルクリン検査において陽性と判定された患者（スクリーニング来院時あるいはスクリーニング来院前 90 日以内に実施），20 mm 以上の発赤が認められる患者 • 悪性腫瘍（根治した基底細胞癌, 扁平上皮癌, 子宮頸部の上皮内癌は除く）の既往を有する，あるいは悪性腫瘍を合併する患者 • B 型肝炎ウイルスキャリアの患者, C 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HIV 感染陽性の経験がある患者 • 生ワクチンあるいは弱毒生ワクチンの接種を治験薬投与開始前 30 日以内に受けた患者	• 重症の帯状疱疹（Hunt 症候群や潰瘍性病変が主体の帯状疱疹等），播種性帯状疱疹の既往又は合併を有する患者 • 限局性帯状疱疹を複数回（2 回以上）再発した既往のある患者 • 重篤な感染症でベースライン前 90 日以内に入院加療を受けた患者 • 静脈内投与による抗生物質の治療をベースライン前 90 日以内に受けた患者（予防目的での使用は組み入れ可能） • 感染症の発生リスクが高いと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者（導尿留置カテーテルのある患者等） • 間質性肺炎の既往又は合併を有し, 治験への参加が不適切であると治験責任医師又は治験分担医師が判断する患者 • 悪性腫瘍の既往又は合併を有する患者（根治した基底細胞癌は除く） • 生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種をベースライン前 56 日以内に受けた患者（インフルエンザ, 肺炎球菌ワクチン等の不活性化ワクチンを除く）	• 重症の帯状疱疹（Hunt 症候群や潰瘍性病変が主体の帯状疱疹等），播種性帯状疱疹の既往又は合併を有する患者 • 限局性帯状疱疹を複数回（2 回以上）再発した既往のある患者 • 重篤な感染症でベースライン前 90 日以内に入院加療を受けた患者 • 静脈内投与による抗生物質の治療をベースライン前 90 日以内に受けた患者（予防目的での使用は組み入れ可能） • 感染症の発生リスクが高いと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者（導尿留置カテーテルのある患者等） • 間質性肺炎の既往又は合併を有し, 治験への参加が不適切であると治験責任医師又は治験分担医師が判断する患者 • 悪性腫瘍の既往又は合併を有する患者（根治した基底細胞癌は除く） • 生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種をベースライン前 56 日以内に受けた患者（インフルエンザ, 肺炎球菌ワクチン等の不活性化ワクチンを除く）

2.7.3.1.2.2　用法・用量及び投与期間

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］

中等度及び重度の関節リウマチ患者をペフィシチニブ 25 mg 投与群，50 mg 投与群，100 mg 投与群，150 mg 投与群又はプラセボ投与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，1 日 1 回 12 週間朝食後に経口投与したのち，4 週間の後観察期間を設けた。

第 3 相試験［CL-RAJ3］

DMARD で効果不十分な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 群，150 mg 群又はプラセボ群には，それぞれペフィシチニブ 100 mg，150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に経口投与し，参照群にはエタネルセプト 50 mg を週 1 回皮下投与した。本試験の投与期間は 52 週とし，エタネルセプトの最終投与は 51 週目とした。

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。

第 3 相試験［CL-RAJ4］

MTX で効果不十分な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，MTX と併用して，ペフィシチニブ 100 mg，150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に経口投与した。本試験の投与期間は 52 週とした。

12 週時点に全ての患者を対象として疼痛（圧痛）関節数（68 関節中）及び腫脹関節数（66 関節中）を治験責任医師又は治験分担医師が確認し，疼痛（圧痛）関節数及び腫脹関節数のベースラインからの改善率が 20%未満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患者は, 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。

MTX は，スクリーニング開始時の 90 日以上前から使用を開始し，スクリーニング開始の 28 日以上前から治験薬投与終了まで一定の用法・用量（16 mg/週を上限）で使用を継続した。治験薬投与期間中に有害事象がみられた場合は，MTX の投与を一時的に中断又は減量することを可能としたが，中断期間は 28 日まで，中断回数は 1 回までとした。減量が行われた患者がさらに投与を中断した場合は，投与再開時の用量はベースライン時の用量を上限として増量可能とした。

継続投与試験［CL-RAJ2］

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］から本試験に移行した患者には，開始用量としてペフィシチニブ 50 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与した。治験実施計画書に規定された来院日（ただし 12 週時までは 2 回以上連続した来院日）に DAS28-ESR スコアが 3.2 以上であり，その日の評価で治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性に問題がないと判断した場合は，1 日 1 回 100 mg に増量することを可とした。また，増量後に 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など, 治験責任医師又は治験分担医師の判断で 100 mg/日から 50 mg/日に減量することを可とした。なお，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］開鍵後の本試験実施中に用法・用量に関する規定が改訂（治験実施計画書第 2 版：2014 年 6 月 5 日改訂）され，ペフィシチニブの投与量は，安全性に問題が無く効果が不十分な患者に対しては 150 mg/日に増量することが可能になり, 増量後に治験責任医師又は治験分担医師の判断で 100 mg/日又は 150 mg/日から 50 mg/日に減量することも可となった。また，本改訂によってペフィシチニブの開始用量は 100 mg に変更されたが，その時点で 50 mg/日を継続投与中の患者では，治験責任医師又は治験分担医師の判断で 50 mg/日投与を継続することを可能とした。

第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］から本試験に移行した患者には，開始用量としてペフィシチニブ 100 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与した。ペフィシチニブの投与量は，安全性に問題が無く，効果が不十分な患者に対しては 150 mg/日に増量することが可能であり，増量後，治験責任医師又は治験分担医師の判断で 100 mg/日又は 150 mg/日から 50 mg/日に減量することも可とした。なお，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の患者は，いずれも治験実施計画書第 2 版改訂後に本試験に移行した。

本試験の投与期間は，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。

2.7.3.1.2.3　併用療法

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では関節リウマチ治療に使用される薬剤の併用を全て禁止した。第 3 相試験［CL-RAJ3］では，生物学的製剤（Biologic DMARD）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 DMARD は，用法・用量又は投与経路を変更しないで併用することを可とした。また，第 3 相試験［CL-RAJ4］では，MTX の併用を必須として試験期間中を通じて用法・用量を変更しないで併用した（表 2.7.3- 4）。

継続投与試験［CL-RAJ2］では，先行する試験（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］）での併用療法に関する規定を，継続投与試験［CL-RAJ2］の治験薬投与期間中も継続して適用したが，MTX を含む併用 DMARD の投与中止を可能とした。

表 2.7.3- 4　　試験ごとの併用療法に関する規定

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］	第 3 相試験［CL-RAJ3］	第 3 相試験［CL-RAJ4］
必須併用薬		
該当なし	該当なし	MTX：スクリーニング開始時の 90 日以上前から使用を継続し，かつスクリーニング開始 28 日以上前から治験期間中を通じて一定の用法・用量（16 mg/週を上限）で使用した。
併用禁止薬		
Biologic DMARD は，以下に示す時期から治験薬投与期間中（CL-RAJ2 試験に参加する患者では後観察期間中も含む）の投与を禁止した： エタネルセプト（治験薬投与開始前 28 日以降），アダリムマブ，ゴリムマブ，インフリキシマブ，トシリズマブ（治験薬投与開始前 60 日以降），アバタセプト（治験薬投与開始前 90 日以降），リツキシマブ（治験薬投与開始前 180 日以降）	Biologic DMARD は，以下に示す時期から治験薬投与期間中の投与を禁止した（参照薬としてのエタネルセプトの投与を除く）： エタネルセプト（同意取得以降），アナキンラ（ベースライン前 28 日以降），アダリムマブ，インフリキシマブ（ベースライン前 56 日以降），ゴリムマブ，セルトリズマブ ペゴル（ベースライン前 70 日以降），アバタセプト，トシリズマブ（ベースライン前 84 日以降），デノスマブ（ベースライン前 150 日以降），リツキシマブ（ベースライン前 180 日以降）	Biologic DMARD は，以下に示す時期から治験薬投与期間中の投与を禁止した： エタネルセプト（ベースライン前 28 日以降），アダリムマブ，インフリキシマブ（ベースライン前 56 日以降），ゴリムマブ，セルトリズマブ ペゴル（ベースライン前 70 日以降），アバタセプト，トシリズマブ（ベースライン前 84 日以降），デノスマブ（ベースライン前 150 日以降），リツキシマブ（ベースライン前 180 日以降）

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］	第 3 相試験［CL-RAJ3］	第 3 相試験［CL-RAJ4］
Non biologic DMARD は，治験薬投与開始前 28 日から治験薬投与期間中（CL-RAJ2 試験に参加する患者では後観察期間中も含む）の投与を禁止した（RA 治療目的以外の外用剤は併用可）	Non biologic DMARD は，下記の薬剤を除き治験薬投与開始前 28 日から治験薬投与期間中の投与を禁止した（RA 治療目的以外の外用剤は併用可） 治験薬投与期間中に下記 DMARD を併用する場合の条件は併用制限薬の規定に従った： MTX，ヒドロキシクロロキン，サラゾスルファピリジン，金製剤，D-ペニシラミン，ロベンザリット，アクタリット，ブシラミン，イグラチモド	MTX 以外の Non biologic DMARD は，治験薬投与開始前 28 日（レフルノミドはベースライン前 180 日）から治験薬投与期間中の投与を禁止した（RA 治療目的以外の外用剤は併用可）
RA 治療目的に使用される下記の薬剤は，治験薬投与開始前 28 日から治験薬投与期間中（CL-RAJ2 試験に参加する患者では後観察期間中も含む）の投与を禁止した： シクロスポリン, シクロホスファミド, アザチオプリン，ミノサイクリン等	RA 治療目的に使用される下記の薬剤は，治験薬投与開始前 28 日から治験薬投与期間中の投与を禁止した： シクロスポリン, シクロホスファミド, アザチオプリン，ミノサイクリン等	RA 治療目的に使用される下記の薬剤は，治験薬投与開始前 28 日から治験薬投与期間中の投与を禁止した： シクロスポリン, シクロホスファミド, アザチオプリン，ミノサイクリン等
副腎皮質ステロイドは, 治験薬投与開始前 28 日から治験薬投与期間中，プレドニゾロン換算で 1 日 10 mg を超える経口投与，関節内，静脈内, 筋肉内又は直腸内投与を禁止した（肛門疾患に対する坐剤は使用可）。	副腎皮質ステロイドは, 治験薬投与開始前 28 日から治験薬投与期間中，プレドニゾロン換算で 1 日 10 mg を超える経口投与，関節内，静脈内, 筋肉内又は直腸内投与を禁止した（肛門疾患に対する坐剤は使用可）。	副腎皮質ステロイドは, 治験薬投与開始前 28 日から治験薬投与期間中，プレドニゾロン換算で 1 日 10 mg を超える経口投与，関節内，静脈内, 筋肉内又は直腸内投与を禁止した（肛門疾患に対する坐剤は使用可）。
入院を要する外科的療法又は関節に対する外科的療法は, 同意取得から治験薬投与期間中の実施を禁止した。	評価対象関節に対する外科的療法は, 同意取得から治験薬投与期間中の実施を禁止した。	評価対象関節に対する外科的療法は, 同意取得から治験薬投与期間中の実施を禁止した。
併用制限薬		
--	下記の Non biologic DMARD は，治験薬投与期間中の併用を可とした。ただし，スクリーニング開始時の 90 日以上前から使用していることを条件とし，ベースライン前 28 日以降は用法・用量の変更又は投与経路の変更を禁止した： MTX，ヒドロキシクロロキン，サラゾスルファピリジン，金製剤，D-ペニシラミン，ロベンザリット，アクタリット，ブシラミン，イグラチモド	--

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］	第 3 相試験［CL-RAJ3］	第 3 相試験［CL-RAJ4］
非ステロイド系抗炎症薬，経口モルヒネ（1 日 30 mg 以下又は同等の麻酔薬），アセトアミノフェン，経口副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン換算で 1 日 10 mg 以下）は，治験薬投与期間中の継続投与を可とした。ただし，治験薬初回投与の 28 日以上前から一定の用法・用量で投与されていることを条件とし，治験期間中はこれら薬剤による有害事象が発現した場合を除き，用法・用量の変更又は投与ルートの変更は禁止した。	非ステロイド系抗炎症薬，経口モルヒネ（1 日 30 mg 以下又は同等のオピオイド鎮痛薬），アセトアミノフェン，経口副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン換算で 1 日 10 mg 以下）は，治験薬投与期間中の継続投与を可とした。ただし，ベースライン前 28 日から一定の用法・用量で投与されていることを条件とし，治験薬投与期間終了まで，有害事象が発現した場合を除き，用法・用量の変更又は投与ルートの変更は禁止した。なお，12 週来院以降は，これら薬剤の中止，新たな使用，用法・用量の変更又は投与経路の変更を可能とするが，経口副腎皮質ステロイドを除き，条件変更後に一定条件で 12 週以上継続して使用することとした。	非ステロイド系抗炎症薬，経口モルヒネ（1 日 30 mg 以下又は同等のオピオイド鎮痛薬），アセトアミノフェン，経口副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン換算で 1 日 10 mg 以下）は，治験薬投与期間中の継続投与を可とした。ただし，ベースライン前 28 日から一定の用法・用量で投与されていることを条件とし，治験薬投与期間終了まで，有害事象が発現した場合を除き，用法・用量の変更又は投与ルートの変更は禁止した。なお，28 週来院以降は，これら薬剤の中止，新たな使用，用法・用量の変更又は投与経路の変更を可能とするが，経口副腎皮質ステロイドを除き，条件変更後に一定条件で 12 週以上継続して使用することとした。
救済措置薬		
非ステロイド性抗炎症薬（3 日間以内の頓用），NSAIDs 以外の鎮痛剤（アセトアミノフェン，オピオイド鎮痛薬，総合感冒薬等）（連続 7 日以内の投与）は，有害事象に対する治療又は原疾患の急性増悪に対する治療の必要が生じた時は投与を可とした。ただし，各来院における関節評価前 24 時間以内の投与は禁止した。	非ステロイド性抗炎症薬（3 日以内の投与），NSAIDs 以外の鎮痛剤（アセトアミノフェン，オピオイド鎮痛薬，総合感冒薬等）（連続 7 日以内の投与）は，有害事象に対する治療，合併症に対する治療又は原疾患の急性増悪に対する治療の必要が生じた時は投与を可とした。ただし，各来院における関節評価前 24 時間以内の投与は禁止した。	非ステロイド性抗炎症薬（3 日以内の投与），NSAIDs 以外の鎮痛剤（アセトアミノフェン，オピオイド鎮痛薬，総合感冒薬等）（連続 7 日以内の投与）は，有害事象に対する治療，合併症に対する治療又は原疾患の急性増悪に対する治療の必要が生じた時は投与を可とした。ただし，各来院における関節評価前 24 時間以内の投与は禁止した。

2.7.3.1.2.4　有効性評価項目

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］及び第 3 相試験［CL-RAJ3］では 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率を主要評価項目として，第 3 相試験［CL-RAJ4］では 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率とともに 28 週時の関節破壊抑制効果（mTSS のベースラインからの変化量）を主要評価項目として，それぞれプラセボに対する優越性を検証した。継続投与試験［CL-RAJ2］では，主要評価項目／副次評価項目を設定しなかった（表 2.7.3- 5）。

表 2.7.3- 5　　試験ごとの有効性評価項目一覧

有効性評価項目	［CL-RAJ1］	［CL-RAJ3］	［CL-RAJ4］	［CL-RAJ2］
12 週時の ACR20%改善率	◎	◎	◎	
28 週時の mTSS の変化量			◎	
疼痛（圧痛）関節数（68 関節中）	○	○	○	△
腫脹関節数（66 関節中）	○	○	○	△
患者による疼痛評価（VAS）	○	○	○	△
医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）	○	○	○	△
患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）	○	○	○	△
HAQ-DI	○	○	○	△
急性期反応物質（CRP，ESR）	○	○	○	△
DAS28-CRP，DAS28-ESR	○	○	○	△
SDAI スコア	○	○	○	△
EULAR 改善基準判定	○	○	○	△
ACR 改善基準（ACR20%改善率，ACR50%改善率，ACR70%改善率）	○	○	○	△
ACR/EULAR Remission	○	○	○	△
関節破壊抑制効果（mTSS，関節裂隙狭小化スコア，骨びらんスコア）			○	
SF-36v2®	○	○	○	△
WPAI-RA		○	○	△[a]
FACIT-Fatigue	○			△[b]

◎：主要評価項目，○：副次評価項目，△：継続投与試験［CL-RAJ2］では主要評価項目／副次評価項目を設定しなかった

ACR：米国リウマチ学会，mTSS：修正トータルシャープスコア，VAS：ビジュアルアナログスケール，HAQ-DI：健康評価質問票を用いた機能障害指数，DAS：疾患活動性スコア，SDAI：簡易疾患活動性指標，EULAR：ヨーロッパリウマチ学会，SF-36v2®：医学的転帰検査－36 項目の簡略型健康状態調査，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，FACIT-Fatigue：慢性疾患治療の機能評価疲労スケール

a：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］から移行した患者のみで実施

b：後期第 2 相試験［CL-RAJ1］から移行した患者のみで実施

疼痛（圧痛）関節数

下記 68 関節を評価対象とし，疼痛（圧痛）が認められる関節を治験責任医師又は治験分担医師が判定した：顎関節（2），胸鎖関節（2），肩鎖関節（2），肩関節（2），肘関節（2），手関節（2），遠位指節間（DIP）関節（8），近位指節間（PIP）関節（10），中手指節（MCP）関節（10），股関節（2），膝関節（2），足関節（2），足根骨部（2），中足指節（MTP）関節（10），拇趾指節間（IP）関節（2），両足近位指節間（PIP）関節（8）

腫脹関節数

疼痛（圧痛）関節評価対象から両股関節を除いた 66 関節を評価対象とし，腫脹が認められる関節を治験責任医師又は治験分担医師が判定した。

患者による疼痛評価

患者が自己の疼痛の程度を 0 - 100 mm のアナログスケールを用いて評価した。直線の左端は「痛みなし」，右端は「これまでに感じた最大の痛み」とし，左端からの長さ（mm）を計測した。

患者による疾患活動性の全般的評価

患者が自己の疾患活動性を 0 - 100 mm のアナログスケールを用いて評価した。直線の左端は「まったく具合の悪いところがない」，右端は「これまでで最も具合が悪い」とし，左端からの長さ（mm）を計測した。

医師による疾患活動性の全般的評価

治験責任医師又は治験分担医師が，患者の疾患活動性を 0 - 100 mm のアナログスケールを用いて評価した。直線の左端は患者の疾患活動性は「まったくない」，右端は「最も高い」とし，左端からの長さ（mm）を計測した。

急性期反応物質（CRP 及び ESR）

CRP 及び ESR（1 時間値）を測定した。CRP は中央検査会社，ESR は各医療機関で実施した測定値を採用した。

HAQ-DI

HAQ-DI は，慢性疾患患者の身体的要素としての機能障害の程度を評価する指標であり，調査票を用い患者が自身の症状を評価した。8 カテゴリにそれぞれ 2～3 の質問項目があり，「何の困難もない」（0 点）から「できない」（3 点）で回答した。各カテゴリの最高点をそのカテゴリの点数とし，8 カテゴリの点数の平均値を HAQ-DI スコアとした［Fries et al, 1982; Ramey et al, 1992］。

DAS28

疼痛（圧痛）関節評価対象の 68 関節又は腫脹関節評価対象の 66 関節のうち，以下の 28 関節を対象として疼痛（圧痛）又は腫脹が認められる関節数を評価した：肩関節（2），肘関節（2），手関節（2），PIP 関節（10），MCP 関節（10），膝関節（2）。

DAS28 スコアは，調査対象の 28 関節における疼痛（圧痛）関節数（TJC），腫脹関節数（SJC），CRP（測定値を mg/L 単位に換算）又は ESR（mm/h），患者による疾患活動性の全般的評価（SGA，100 mm VAS）の結果を用い，以下の式で算出した［Prevoo et al, 1995; van der Heijde et al, 1990; Mallya et al, 1982; Wolfe, 1997］。

【CRP を用いる場合】
$$DAS28 = 0.56\sqrt{(TJC)} + 0.28\sqrt{(SJC)} + 0.36 \ln (CRP + 1) + 0.014 \times SGA + 0.96$$
【ESR を用いる場合】
$$DAS28 = 0.56\sqrt{(TJC)} + 0.28\sqrt{(SJC)} + 0.70 \ln ESR + 0.014 \times SGA$$

また，DAS28 スコアを用い以下の基準で疾患活動性を評価した。

- High disease activity：DAS28 スコアが 5.1 を超える場合
- Moderate disease activity：DAS28 スコアが 3.2 を超え 5.1 以下の場合
- Low disease activity：DAS28 スコアが 3.2 以下の場合

なお，DAS28 スコアが 2.6 未満の場合，DAS28 の寛解とした。

SDAI スコア

下記 28 関節を評価対象として疼痛（圧痛）又は腫脹が認められる関節を治験責任医師又は治験分担医師が判定した：肩関節（2），肘関節（2），手関節（2），PIP 関節（10），MCP 関節（10），膝関節（2）。

SDAI スコアは，28 関節における疼痛（圧痛）関節数（TJC），腫脹関節数（SJC），患者による疾患活動性の全般的評価（SGA，100 mm VAS を cm 単位に換算），医師による疾患活動性の全般的評価（PGA，100 mm VAS を cm 単位に換算），CRP（mg/dL）の結果を用い，以下の式で算出した［Smolen et al, 2003; Aletaha and Smolen, 2005; Felson et al, 2011］。

SDAI = TJC + SJC + SGA + PGA + CRP

また，SDAI スコアを用い以下の基準で疾患活動性を評価した。

- High disease activity：SDAI スコアが 26 を超える場合
- Moderate disease activity：SDAI スコアが 11 を超え 26 以下の場合
- Low disease activity：SDAI スコアが 3.3 を超え 11 以下の場合

なお，SDAI スコアが 3.3 以下の場合，SDAI の寛解とした。

EULAR 改善基準

EULAR 改善基準は，治験薬投与前後の DAS28 スコアとその変化量を用い，以下の定義に従って患者ごとの改善度を「No response」，「Moderate response」又は「Good response」の分類で評価した［van Gestel et al, 1996; van Gestel et al, 1998］。

投与後の DAS28	DAS28 変化量（投与前 DAS28－投与後の DAS28）		
	> 1.2	> 0.6 and ≤ 1.2 ††	≤ 0.6 ‡‡
≤ 3.2 †	Good response	Moderate response	No response
> 3.2 and ≤ 5.1 ‡	Moderate response	Moderate response	No response
> 5.1	Moderate response	No response	No response

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］以外の試験で使用した基準を示した。後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では下記の基準で解析を実施したが，基準の違いは解析結果に影響がなく，他の試験の結果と同等に比較可能であることが確認されている。

† < 3.2；‡ ≥ 3.2 and ≤ 5.1；†† ≥0.6 and ≤1.2；‡‡ < 0.6

ACR 改善基準

ACR 改善基準は，評価対象 68 関節中の疼痛（圧痛）関節数，評価対象 66 関節中の腫脹関節数，患者による疼痛評価（VAS），患者による疾患活動性の全般的評価（VAS），医師による疾患活動性の全般的評価（VAS），HAQ-DI 及び急性期反応物質（CRP 又は ESR）を用い，以下の基準で判定した［Felson et al, 1995］。

以下の 3 項目を全て満たす場合を ACR20%改善例と判定し，3 項目の各基準の変化量を 50%とした場合を ACR50%改善例，70%とした場合を ACR70%改善例と判定した。
1. 疼痛（圧痛）関節数（68 関節中）がベースラインから 20%以上改善
2. 腫脹関節数（66 関節中）がベースラインから 20%以上改善
3. 以下の 5 項目のうちいずれか 3 項目以上でベースラインから 20%以上改善
   - 患者による疼痛評価（mm）
   - 患者による疾患活動性の全般的評価（mm）
   - 医師による疾患活動性の全般的評価（mm）
   - HAQ-DI
   - CRP（mg/dL）又は ESR（mm/h）

ACR/EULAR Remission

以下の基準を全て満たす状態を ACR/EULAR Remission と定義した。

- 評価対象 68 関節中の疼痛（圧痛）関節数 1 以下
- 評価対象 66 関節中の腫脹関節数 1 以下
- CRP 1 mg/dL 以下
- 患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）10 mm 以下

関節破壊抑制効果

modified Total Sharp Score（mTSS）法を用いて関節破壊抑制効果を評価した。手足の X 線写真（両手の後前一方向と両足の背底一方向）を撮影し，手足 X 線画像解析機関にて被験者情報をマスキングした状態で対象関節ごとに骨びらん及び関節裂隙狭小化の程度をそれぞれスコア化した（骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコア）。骨びらんスコアと関節裂隙狭小化スコアの合計を mTSS として手足の関節破壊の程度を評価した。

SF-36v2®

SF-36v2 は，健康関連の生活の質を評価する指標であり，調査票を用い 36 項目の質問に対し患者が過去 1 カ月間の健康状態を回答した。患者の調査票をもとに解析を行い，身体機能，日常役割機能（身体），体の痛み，全体的健康感，活力，社会生活機能，日常役割機能（精神），心の健康の 8 ドメインスコアを 0～100 点の範囲でスコア化するとともに，身体的健康，精神的健康，役割／社会的側面の 3 サマリースコア（後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では身体的健康，精神的健康の 2 サマリースコア）を算出した。いずれも点数が高いほど良い健康状態であることを示している［Ware, 2004］。

WPAI-RA

WPAI-RA は，関節リウマチによる労働生産性と活動性の障害を評価する指標であり，調査票を用い患者が過去 7 日間の労働生産性と活動性の障害の程度を回答した。患者の調査票をもとに解析を行い，欠勤率，遂行能力低下，労働生産性の低下，日常活動の障害の 4 項目の障害の程度を，最も強い障害を 100%として，0%～100%で評価した［竹内勤, 2011; Reilly et al, 1993］。

FACIT-Fatigue

FACIT-Fatigue Scale は，疲労の程度を評価する指標であり，調査票を用い 13 の質問に対し 0 から 4 の 5 段階で患者が自身の疲労の程度を回答した。各質問の最も強い疲労を 0 点，疲労のない状態を 4 点として 13 項目の点数を合計し，0～52 点で疲労の強度を評価した。

2.7.3.1.2.5　統計解析

2.7.3.1.2.5.1　目標被験者数の設定根拠

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］

本試験の目標被験者数は，主としてペフィシチニブと同種のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬であるトファシチニブの臨床試験成績をもとに設定した。1 剤以上の DMARD が無効であった関節リウマチ患者を対象としたトファシチニブ単剤投与の第 2 相試験では，12 週時の ACR20%改善率は，プラセボ群，トファシチニブ 1 mg 群，3 mg 群，5 mg 群，10 mg 群，15 mg 群で，それぞれ 28.8%，35.2%，49.0%，63.3%，75.4%，75.4%であった。また，1 剤以上の DMARD が無効であった関節リウマチ患者を対象としたトファシチニブ単剤投与の第 3 相試験では，3 カ月時点の ACR20%改善率は，プラセボ群，トファシチニブ 5 mg 群，10 mg 群で，それぞれ 26.7%，59.8%，65.7%であった。一方，関節リウマチの適応のある他の薬剤の臨床試験では，1 剤以上の DMARD が無効であった関節リウマチ患者を対象に単剤投与した第 2 相試験での最終評価時点のプラセボ群の ACR20%改善率は 6.3%から 19.0%の範囲であった。

これらの臨床試験成績より，本試験での 12 週時のプラセボ群の ACR20%改善率を 25%，ペフィシチニブ 150 mg 群の ACR20%改善率をトファシチニブ 5 mg と少なくとも同等とみなして 60%と仮定し，Fisher 検定を用いてプラセボ群を対照に有意水準両側 0.0125 でペフィシチニブ 150 mg 群の有効性を検出するとき，検出力 80%を確保するために必要な被験者数は 1 群あたり 49 例と算出された。なお，有意水準の設定では，Hochberg の方法による調整に比べて保守的な観点から，Bonferroni 型の調整による有意水準（0.05/4）を用いた。

以上より，本試験の目標被験者数は，脱落率 10%を考慮して，治験薬投与例数として 1 群あたり 55 例，合計 275 例と設定した。

第 3 相試験［CL-RAJ3］

本試験のプラセボ群，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群の目標被験者数は，本剤の後期第 2 相試験［CL-RAJ1］の成績に加え，他の関節リウマチ治療薬（トファシチニブ，セルトリズマブ ペゴル）の臨床試験成績をもとに設定した。本試験での 12 週時のプラセボ群の ACR20%改善率を 25%，ペフィシチニブ 100 mg 群の ACR20%改善率を 54.5%，ペフィシチニブ 150 mg 群の ACR20%改善率を 65.5%と仮定し，有意水準両側 0.05，検出力 90%で主要な解析における閉手順を用いた時，閉手順の Step 2 までの仮説を検証するために必要な被験者数は 1 群あたり 62 例と算出された。なお，日本，韓国，台湾での ACR20%改善率は同様と仮定した。

一方,「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間」（平成 7 年 5 月 24 日付薬審第 592 号）によると，妥当な頻度（一般的に 0.5%～5%）の遅発性の有害事象を観察でき，あわせて高頻度に発現した有害事象がその後の期間中に増加するのか否かを観察できるだけの十分な長期（6 カ月間）投与症例数は 300～600 例，1 年間投与症例数は 100 例とされている。また，1 年間投与症例数については,「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 日付薬食審査発第 0217001 号）においても同様に 100 例とされている。本試験の目標被験者数の設定では，本試験に第 3 相試験［CL-RAJ4］と継続投与試験［CL-RAJ2］を合わせ, ペフィシチニブ 100 mg 又は 150 mg の 6 カ月間投与例 300 例，1 年間投与例 100 例を国内長期投与データとして確保する観点から，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 群の目標被験者数を 1 群あたり 100 例と設定した。なお，日本の目標被験者数は治験薬投与例として 1 群あたり 80 例程度を目安とし，台湾の被験者数は，台湾規制当局の要件を満たす被験者数（台湾被験者数として 10%以上）として 1 群あたり 10 例，韓国についても同様に 1 群あたり 10 例を目安とした。

参照薬群の目標被験者数は，既承認の生物学的製剤の製造販売後調査における重篤な感染症の発現割合及び本試験の実施可能性の観点から 200 例と設定した。なお，参照薬を 200 例に投与した場合，1.5%の頻度で発現する有害事象を 95%の信頼度で少なくとも 1 例は検出できると期待された。

第 3 相試験［CL-RAJ4］

本試験の目標被験者数は，本剤の後期第 2 相試験［CL-RAJ1］の成績に加え，他の関節リウマチ治療薬（トファシチニブ，セルトリズマブ ペゴル）の臨床試験成績をもとに設定した。後期第 2 相試験［CL-RAJ1］での 12 週時の ACR20%改善率は, ペフィシチニブ 100 mg 群で 54.5%, ペフィシチニブ 150 mg 群で 65.5%であったことから，本試験でのペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群での ACR20%改善率は後期第 2 相試験［CL-RAJ1］と同様と仮定し，プラセボ群の ACR20%改善率は，他剤の臨床試験成績を参考に 25%と仮定した。28 週時の mTSS の変化量は，トファシチニブの Oral Scan 試験の日本人サブグループ解析（5 mg 群 : -0.0，10 mg 群 : 0.5），セルトリズマブ ペゴルの CDP870-041 試験（100 mg 群 : 1.05，200 mg 群 : 0.21，400 mg 群 : 0.65），RA0006 試験（200 mg 群 : 0.44）の結果を考慮し，ペフィシチニブ 150 mg 群で 0.5 程度変化すると仮定した。プラセボ群の mTSS の変化量は，Oral Scan 試験の日本人サブグループ解析（プラセボ群 : 1.4），CDP870-041 試験（プラセボ群 : 2.78），RA0006 試験（プラセボ群 : 2.49）の結果を考慮し，2.0 程度変化すると仮定した。変化量の標準偏差は，同試験で報告されている結果（Oral Scan 試験の日本人サブグループ解析［プラセボ群 : 3.15, 5 mg 群 : 1.09, 10 m 群 : 1.54］, CDP870-041 試験［プラセボ群 : 5.15，100 mg 群 : 2.85，200 mg 群 : 2.01，400 mg 群 : 2.95］，RA0006 試験［プラセボ群 : 5.52，200 mg 群 : 1.83］）の結果から 4.0 と推定した。

以上の仮定のもとで ACR20%改善率について Fisher 検定を用い 28 週時の mTSS の変化量について t 検定で解析を行う際に必要な被験者数を検討した結果，主要な解析で多重性を考慮した閉手

順を用いた時，Step 1 から Step 3 までの仮説が，有意水準両側 5%，検出力 90%で検証されるために必要な症例数は 1 群あたり 151 例と算出された。約 10%の脱落を考慮し，本試験の目標被験者数は 1 群あたり 170 例と設定した。

なお，本試験の目標被験者数の検討では，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］，継続投与試験［CL-RAJ2］の 3 試験合計のペフィシチニブ 100 mg 又はペフィシチニブ 150 mg の 6 カ月間投与数 300 例，1 年間投与例 100 例を，国内長期投与データとして確保することも考慮した。

継続投与試験［CL-RAJ2］

本試験の目標被験者数は，先行する後期第 2 相試験［CL-RAJ1］を完了し本試験に参加した被験者 201 例, 第 3 相試験[CL-RAJ3]の参照群を除く目標被験者数 300 例及び第 3 相試験[CL-RAJ4]の目標被験者数 510 例をもとに，予想される被験者数として約 800 例と設定した。

2.7.3.1.2.5.2　解析対象集団

以下の集団を有効性の解析対象集団として定義した。なお，継続投与試験［CL-RAJ2］では Full analysis set（FAS）以外の有効性解析対象集団を設定しなかった。また，安全性及び患者背景等の解析対象集団として Safety analysis set（SAF）を，薬力学的項目の解析対象集団として Pharmacodynamics analysis set（PDAS）を設定した。

Full analysis set（FAS）

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］では，ランダム化され治験薬を 1 回以上投与された全ての患者の集団を FAS とした。継続投与試験[CL-RAJ2]では，治験薬を 1 回以上投与され，有効性に関する評価項目が 1 項目でも測定されている患者の集団を FAS とした。いずれの試験でも，FAS を有効性の解析の主たる解析対象集団とした。

Per protocol set（PPS）（後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］）

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］及び第 3 相試験［CL-RAJ3］では，FAS に含まれる患者のうち，以下の基準を満たした患者の集団を PPS とした。第 3 相試験［CL-RAJ3］では 12 週までのデータに基づいて採否を判定した。なお，下記の基準を満たさない場合でも，症例検討において有効性評価に影響しないと判断された症例は PPS に含めた。

- 選択基準に違反していない
- 有効性評価に影響を与える除外基準に該当していない
- 治験薬（又は参照薬）の投与期間が 8 週（56 日）以上である（効果不十分のため治験薬投与を中止した場合を除く）
- 治験薬（又は参照薬）の服薬遵守率が 75%以上である
- 有効性の主要評価項目が利用可能である

- その他，登録後に重大な試験実施計画書違反がない

ACR を評価する PPS（PPS-ACR）（第 3 相試験［CL-RAJ4］）

第 3 相試験［CL-RAJ4］では，FAS に含まれる患者のうち，以下の基準を満たした患者の集団を PPS-ACR とした。なお，PPS-ACR は 12 週までのデータに基づいて採否を判定した。

- 選択基準に違反していない
- 有効性評価に影響を与える除外基準に該当していない
- 治験薬の投与期間が 8 週（56 日）以上である（効果不十分のため治験薬投与を中止した場合を除く）
- 治験薬の服薬遵守率が 75%以上である
- 有効性の主要評価項目が利用可能である
- その他，登録後に重大な試験実施計画書違反がない

関節破壊抑制効果を評価する PPS（PPS-mTSS）（第 3 相試験［CL-RAJ4］）

第 3 相試験［CL-RAJ4］では，FAS に含まれる患者のうち，以下の基準を満たした患者の集団を PPS-mTSS とした。なお，PPS-mTSS は 28 週までのデータに基づいて採否を判定した。

- 選択基準に違反していない
- 有効性評価に影響を与える除外基準に該当していない
- 投与開始から 28 週までの投与期間が 8 週（56 日）以上である（効果不十分のため治験薬投与を中止した場合は PPS-mTSS に含めることとする）
- 投与 28 週（28 週又は 28 週到達前中止）までの治験薬の服薬遵守率が 75%以上である
- 28 週終了時（28 週時又は 28 週到達前中止時）における mTSS のベースラインからの変化量が利用可能である
- ベースラインと 12 週以降に 1 つ以上の mTSS のデータを持つ
- その他，登録後に重大な試験実施計画書違反がない

Safety analysis set（SAF）

治験薬の投与が 1 回以上行われている全ての患者の集団を SAF とした。

Pharmacodynamics analysis set（PDAS）

治験薬を 1 回以上服薬し，薬力学測定用の試料が 1 時点以上で採取された患者の集団を PDAS とした。

2.7.3.1.2.5.3　有効性解析方法

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］

12 週時（LOCF による投与終了時又は中止時）の ACR20%改善率を主要評価項目とし，主要な解析として Fisher 検定を用いてペフィシチニブの各用量群とプラセボ群を対比較した。多重性の調整にはHochbergの方法を用いた。なお, 治験薬の初回投与後に評価可能なACR20%改善率のデータが存在しない症例は非改善例とした。また，副次的な解析としてペフィシチニブ群の用量について，投与群を連続的な変数の投与量として置き換えて説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いて解析を行った。

副次評価項目に対し，ACR50%改善率や ACR70%改善率などの 2 値変数については Fisher 検定を用いて比較を行った。DAS28-CRP スコアのベースラインからの変化量などの連続変数については，投与群を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いてプラセボ群とペフィシチニブ各用量群との対比較を行った。副次評価項目の解析では多重性の調整は行わなかった。

第 3 相試験［CL-RAJ3］

12 週時の ACR20%改善率を主要評価項目とし，投与群（プラセボ，ペフィシチニブ 100 mg，ペフィシチニブ 150 mg）を因子, 過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無, 治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて，以下の順番で閉手順検定を行った。検定の有意水準は両側 0.05 とし，欠測値の補完法として LOCF を用いた。

- Step1：ペフィシチニブ 150 mg 群とプラセボ群の比較
- Step2：ペフィシチニブ 100 mg 群とプラセボ群の比較

副次評価項目に対し，12 週時の ACR50%改善率や ACR70%改善率などの 2 値変数については，投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った（12 週時まで）。ただし，一部の投与群又はサブグループで，本試験で用いたロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95%信頼区間は推定できなかったため，投与群のみを説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いて追加解析を行った。また，DAS28-CRP スコアのベースラインから 12 週時までの変化量などの連続変数については，投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾），ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いてプラセボ群と対比較を行った（12 週時まで）。なお，副次評価項目の解析では，多重性の調整は実施しなかった。

第 3 相試験［CL-RAJ4］

12 週時の ACR20%改善率と 28 週時の mTSS のベースラインからの変化量を主要評価項目とした。12 週時の ACR20%改善率について，Fisher 検定を用いてプラセボ群との対比較を行った。また，28 週時の mTSS のベースラインからの変化量について，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 を順位変換したデータを共変量とした共分散分析モデルを用いてプラセボ群との対比較を行った。主要評価項目の解析では多重性を考慮するため，以下の順番で閉手順検定を行い，統計的に有意になった場合には次の Step に進み，有意でなかった場合には検定を終了することとした。各検定の有意水準は両側 0.05 とし，12 週時の ACR20%改善率について欠測値の補完法として LOCF を用いた。また，mTSS について 28 週時以前に中止した被験者や 12 週時に非改善となりプラセボからペフィシチニブに切り替えた患者は，Linear Extrapolation（線形外挿）法を用いてベースラインと中止時又は 12 週時（12 週時にプラセボからペフィシチニブに切り替えた患者）から 28 週時の mTSS を外挿した。

- Step1：12 週時の ACR20%改善率のペフィシチニブ 150 mg 群とプラセボ群の比較
- Step2：12 週時の ACR20%改善率のペフィシチニブ 100 mg 群とプラセボ群の比較
- Step3：28 週時の mTSS の変化量のペフィシチニブ 150 mg 群とプラセボ群の比較
- Step4：28 週時の mTSS の変化量のペフィシチニブ 100 mg 群とプラセボ群の比較

主要評価項目である 12 週時の ACR20%改善率に対するサブグループ解析では, 投与群を因子としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。

副次評価項目に対し，ACR50%改善率や ACR70%改善率などの 2 値変数については，Fisher 検定を用いてプラセボ群との対比較を行った（12 週時まで)。また, DAS28-CRP スコアや DAS28-ESR スコアのベースラインからの変化量などの連続変数については，投与群を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いてプラセボ群と対比較を行った（12 週時まで)。なお，副次評価項目の解析では，多重性の調整は実施しなかった。

継続投与試験［CL-RAJ2］

有効性評価項目の結果は，連続変数は時期ごとに患者数，平均，標準偏差，最小値，中央値，最大値に要約し，カテゴリ変数は時期ごとに頻度と割合によって要約した。継続投与試験［CL-RAJ2］に参加した全ての患者での集計に加え，必要に応じて継続投与試験［CL-RAJ2］に移行する前の先行試験（後期第 2 相試験［CL-RAJ1］, 第 3 相試験［CL-RAJ3］, 第 3 相試験［CL-RAJ4］）別に集計を行った。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　後期第 2 相試験［CL-RAJ1］

本試験は，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，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検, 群間比較試験である。中等度及び重度の関節リウマチ患者をペフィシチニブ 25 mg 投与群，50 mg 投与群，100 mg 投与群，150 mg 投与群又はプラセボ投与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，1 日 1 回 12 週間朝食後に経口投与した。

本試験では 281 例の患者が無作為化され，治験薬の投与を受けた。各投与群の患者数は，プラセボ群 56 例，ペフィシチニブ 25 mg 群 55 例，50 mg 群 57 例，100 mg 群 55 例及び 150 mg 群 58 例であった。治験薬の投与を受けた 281 例全例を FAS，257 例（91.5%）を PPS の対象とした。

主要評価項目である 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（Fisher 検定による対比較, Hochberg の方法によって多重性の調整を行った）。ロジスティック回帰モデルを用いた解析では，12 週時（LOCF）の ACR20%改善率に有意な用量反応性が認められた。

副次評価項目のプラセボとの比較では，12 週時（LOCF）の ACR50%改善率は，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。12 週時（LOCF）の ACR70%改善率は，ペフィシチニブ 100 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。12 週時（LOCF）の HAQ-DI のベースラインからの変化量は，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。12 週時（LOCF）の DAS28-CRP のベースラインからの変化量は，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。ACR コアセットの 12 週時（LOCF）のベースラインからの変化量は，全ての項目でペフィシチニブの用量に依存した改善が認められた。12 週時（LOCF）の SF-36v2 のベースラインからの変化量の評価では，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 群で身体的健康サマリースコアのプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた。また，ペフィシチニブ 150 mg 群では精神的健康サマリースコアでもプラセボ群に対し統計学的に有意な改善が認められた。12 週時（LOCF）の FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量は，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群では，プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。

主要評価項目である 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率では，ペフィシチニブ 50 mg，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確認され，主要な副次評価項目のほとんどの項目で，ペフィシチニブ 100 mg 及びペフィシチニブ 150 mg の有効性が示された。

2.7.3.2.2　第 3 相試験［CL-RAJ3］

本試験は，DMARD で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に，DMARD を併用あるいは非併用時のペフィシチニブ 100 mg/日及び 150 mg/日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，

日本，韓国及び台湾で実施した。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。DMARD で効果不十分な関節リウマチ患者をペフィシチニブ 100 mg 投与群，150 mg 投与群，プラセボ群又は参照群のいずれかに 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 投与群，150 mg 投与群及びプラセボ群には，それぞれペフィシチニブ 100 mg，150 mg 及びプラセボを 1 日 1 回 52 週間朝食後に経口投与し，参照群にはエタネルセプト 50 mg を週に 1 回 52 週間皮下に投与した（最終投与は 51 週目）。プラセボ群に割り付けられた患者は，12 週時以降ペフィシチニブ 100 mg 又は 150 mg に変更された。

本試験では 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。

主要評価項目である 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。

主な副次評価項目のプラセボとの比較では，12 週時（LOCF）の ACR50%改善率，12 週時（LOCF）の ACR70%改善率，12 週時（LOCF）の HAQ-DI の変化量，12 週時（LOCF）の DAS28-CRP の変化量，12 週時（LOCF）の SDAI の変化量，12 週時（LOCF）の SF-36v2 の身体的健康サマリースコア及び精神的健康サマリースコアの変化量，12 週時（LOCF）の WPAI-RA の欠勤率，遂行能力低下，労働生産性の低下及び日常活動の障害の各スコアの変化量について，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。また，52 週時までの ACR20%改善率，ACR50%改善率，ACR70%改善率，DAS28-CRP の変化量の推移では，いずれの項目でもペフィシチニブ投与中の症状の悪化はみられず，効果の持続が確認された。なお，非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。

主要評価項目である 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率では，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確認され，主要な副次評価項目のほとんどの項目で，ペフィシチニブ 100 mg 及びペフィシチニブ 150 mg の有効性が示されるとともに，52 週間の効果の持続が確認された。

2.7.3.2.3　第 3 相試験［CL-RAJ4］

本試験は，MTX で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に，MTX を併用時のペフィシチニブ 100 mg/日及び 150 mg/日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

多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験である。MTX で効果不十分な関節リウマチ患者をペフィシチニブ 100 mg 投与群，150 mg 投与群又はプラセボ投与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，1 日 1 回 52 週間朝食後に経口投与した。なお，プラセボ群に割り付けられた患者は，12 週時又は 28 週時にペフィシチニブ 100 mg 又は 150 mg に変更された。

本試験では，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。

本試験の主要評価項目は，12 週時（LOCF）の ACR20%改善率と 28 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量とし，閉手順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の検証を行った。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。また，28 週時（LEP）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，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。以上より，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。

主な副次評価項目のプラセボとの比較では, 12 週時（LOCF）の ACR50%改善率, 12 週時（LOCF）の ACR70%改善率，12 週時（LOCF）の HAQ-DI の変化量，12 週時（LOCF）の DAS28-CRP の変化量，12 週時（LOCF）の SDAI の変化量，12 週時（LOCF）の ACR/EULAR Remission 達成率，52 週時（LEP）の mTSS の変化量，28 週時（LEP）及び 52 週時（LEP）のびらんスコアの変化量，28 週時（LEP）及び 52 週時（LEP）の関節裂隙狭小化スコアの変化量，12 週時（LOCF）の SF-36v2 の身体的健康サマリースコア及び精神的健康サマリースコアの変化量，12 週時（LOCF）の WPAI-RA の遂行能力低下，労働生産性の低下及び日常活動の障害の各スコアの変化量について，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。また, 52 週時までの ACR20%改善率, ACR50%改善率, ACR70%改善率, DAS28-CRP の変化量，mTSS の変化量の推移では，いずれの項目でもペフィシチニブ投与中の症状の悪化はみられず，効果の持続が確認された。

主要評価項目である 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率でペフィシチニブ 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確認され, 28 週時（LEP）の mTSS の変化量でペフィシチニブ 100 mg 及びペフィシチニブ 150 mg の関節破壊抑制効果が検証された。さらに主要な副

次評価項目のほとんどの項目で，ペフィシチニブ 100 mg 及びペフィシチニブ 150 mg の有効性が示されるとともに，52 週間の効果の持続が確認された。

2.7.3.2.4 継続投与試験［CL-RAJ2］

本試験は，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多施設共同，非盲検試験である。本試験では，開始用量としてペフィシチニブ 100 mg（ただし，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］から移行した患者での移行当初の開始用量はペフィシチニブ 50 mg）を 1 日 1 回朝食後に経口投与した。ペフィシチニブの投与量は，安全性に問題が無く，効果が不十分な患者に対しては 150 mg/日に増量することが可能であり，NCI-CTCAE グレード分類で Grade2 以上の有害事象が発現した場合等に治験責任医師又は治験分担医師の判断で 100 mg/日又は 150 mg/日から 50 mg/日に減量することも可とした。また，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］から移行し 50 mg/日を継続中の患者では，安全性の観点から増量が適切ではなく，50 mg/日の継続投与が治療上のメリットがあると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合は 50 mg/日を継続した。投与期間は，ペフィシチニブの製造販売承認まで継続することを可とした。

本試験には 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］移行から今回のカットオフまでの期間内に有効性評価が 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。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。

本試験では有効性の主要評価項目は設定しなかった。ACR20%改善率, ACR50%改善率, ACR70%改善率，HAQ-DI の変化量，DAS28-CRP の変化量，SDAI の変化量，ACR/EULAR Remission 達成率，SF-36v2 の変化量，WPAI-RA の変化量等について長期継続投与中の推移を評価した結果，いずれの項目でも投与期間中の効果の持続が確認された。また，最大投与量別の ACR20%改善率及び DAS28-CRP の先行試験のベースラインからの変化量の推移では，継続投与試験［CL-RAJ2］での最大投与量別のいずれの集団も効果の持続が確認された。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳及び解析対象集団

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 SAF，FAS 及び PDAS とした。PPS は 257 例（91.5%）であった（表 2.7.3-6）。

治験薬の投与を受けた患者のうち 49 例（17.4%）が試験を中止した。主な中止理由は，効果不十分 26 例（9.3%），有害事象 10 例（3.6%）及び同意の撤回 8 例（2.8%）であった。有害事象による中止は，プラセボ群 2 例（3.6%），ペフィシチニブ 25 mg 群 1 例（1.8%），ペフィシチニブ 50 mg 群 2 例（3.5%），ペフィシチニブ 100 mg 群 3 例（5.5%）及びペフィシチニブ 150 mg 群 2 例（3.4%）であった（表 2.7.3- 7）。

表 2.7.3- 6　　被験者の内訳（CL-RAJ1）

項目	プラセボ群	ペフィシチニブ					合計
		25 mg 群	50 mg 群	100 mg 群	150 mg 群	合計	
無作為化され治験薬を投与された患者	56 (100%)	55 (100%)	57 (100%)	55 (100%)	58 (100%)	225 (100%)	281 (100%)
解析対象集団							
FAS	56 (100%)	55 (100%)	57 (100%)	55 (100%)	58 (100%)	225 (100%)	281 (100%)
PPS	52 (92.9%)	50 (90.9%)	51 (89.5%)	50 (90.9%)	54 (93.1%)	205 (91.1%)	257 (91.5%)
SAF	56 (100%)	55 (100%)	57 (100%)	55 (100%)	58 (100%)	225 (100%)	281 (100%)
PDAS	56 (100%)	55 (100%)	57 (100%)	55 (100%)	58 (100%)	225 (100%)	281 (100%)

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.1.1.2

表 2.7.3- 7　　中止例の内訳（CL-RAJ1）

項目	プラセボ群 (N=56)	ペフィシチニブ					合計 (N=281)
		25 mg 群 (N=55)	50 mg 群 (N=57)	100 mg 群 (N=55)	150 mg 群 (N=58)	合計 (N=225)	
試験中止							
なし	41 (73.2%)	44 (80.0%)	49 (86.0%)	45 (81.8%)	53 (91.4%)	191 (84.9%)	232 (82.6%)
あり	15 (26.8%)	11 (20.0%)	8 (14.0%)	10 (18.2%)	5 (8.6%)	34 (15.1%)	49 (17.4%)
主な中止理由							
選択基準を満たさなかった又は除外基準に抵触した	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)
有害事象	2 (3.6%)	1 (1.8%)	2 (3.5%)	3 (5.5%)	2 (3.4%)	8 (3.6%)	10 (3.6%)
効果不十分	9 (16.1%)	5 (9.1%)	6 (10.5%)	5 (9.1%)	1 (1.7%)	17 (7.6%)	26 (9.3%)
同意の撤回	2 (3.6%)	4 (7.3%)	0	1 (1.8%)	1 (1.7%)	6 (2.7%)	8 (2.8%)
臨床検査値が中止基準に合致した	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)
その他	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)	1 (1.7%)	3 (1.3%)	3 (1.1%)

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.1.1.3

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（表 2.7.3- 8）。プラセボ群に割り付けられた患者は，12 週時以降ペフィシチニブ 100 mg 又は 150 mg に変更された。無作為化時に割り付けた変更後のペフィシチニブの投与量は，ペフィシチニブ 100 mg が 50 例, ペフィシチニブ 150 mg が 52 例であった（表 2.7.3- 9）。

治験薬の投与を受けた患者のうち 34 例（6.7%）が 12 週までに試験を中止した。主な中止理由は，有害事象 10 例（2.0%），効果不十分 10 例（2.0%）及び同意の撤回 6 例（1.2%）であった。有害事象による中止は，プラセボ群 1 例（1.0%），ペフィシチニブ 100 mg 群 4 例（3.8%），ペフィシチニブ 150 mg 群 2 例（2.0%）及びエタネルセプト群 3 例（1.5%）であった（表 2.7.3- 10）。試験終了までの全期間では 110 例（21.6%）が試験を中止した。主な中止理由は，効果不十分 32 例（6.3%），有害事象 29 例（5.7%）及びプロトコルからの逸脱 16 例（3.1%）であった（表 2.7.3- 11）。

表 2.7.3- 8　　被験者の内訳（CL-RAJ3）

項目	プラセボ群	ペフィシチニブ 100 mg 群	ペフィシチニブ 150 mg 群	エタネルセプト群	合計
無作為化された患者	102 (100.0%)	104 (100.0%)	102 (100.0%)	201 (100.0%)	509 (100.0%)
治験薬を投与された患者	101 (99.0%)	104 (100.0%)	102 (100.0%)	200 (99.5%)	507 (99.6%)
解析対象集団					
FAS	101 (99.0%)	104 (100.0%)	102 (100.0%)	200 (99.5%)	507 (99.6%)
PPS	91 (89.2%)	92 (88.5%)	95 (93.1%)	188 (93.5%)	466 (91.6%)
SAF	101 (99.0%)	104 (100.0%)	102 (100.0%)	200 (99.5%)	507 (99.6%)
PDAS	101 (99.0%)	104 (100.0%)	102 (100.0%)	200 (99.5%)	507 (99.6%)

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.1.1.2.1

表 2.7.3- 9　　プラセボ群の被験者の内訳（CL-RAJ3）

項目	プラセボ群	
	12 週以降のペフィシチニブの投与量	
	100 mg	150 mg
無作為化された患者	50 (100.0%)	52 (100.0%)
治験薬を投与された患者	50 (100.0%)	51 (98.1%)
解析対象集団		
FAS	50 (100.0%)	51 (98.1%)
PPS	44 (88.0%)	47 (90.4%)
SAF	50 (100.0%)	51 (98.1%)
PDAS	50 (100.0%)	51 (98.1%)

プラセボ群の患者は 12 週時点に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。

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.1.1.2.2

表 2.7.3- 10　　12 週まで（Day 85 未満）の中止例の内訳（CL-RAJ3）

項目	プラセボ群 (N=102)	ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=104)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=102)	エタネルセプト群 (N=201)	合計 (N=509)
試験中止					
なし	91 (89.2%)	96 (92.3%)	95 (93.1%)	193 (96.0%)	475 (93.3%)
あり	11 (10.8%)	8 (7.7%)	7 (6.9%)	8 (4.0%)	34 (6.7%)
主な中止理由					
選択基準を満たさなかった又は除外基準に抵触した	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)	4 (0.8%)
有害事象	1 (1.0%)	4 (3.8%)	2 (2.0%)	3 (1.5%)	10 (2.0%)
効果不十分	7 (6.9%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.5%)	10 (2.0%)
同意の撤回	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	2 (1.0%)	6 (1.2%)
プルトコルからの逸脱	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.2%)
臨床検査値が中止基準に合致した	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.2%)
その他	1 (1.0%)	0	0	1 (0.5%)	2 (0.4%)

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.1.1.3.1

表 2.7.3- 11　　全期間での中止例の内訳（CL-RAJ3）

項目	プラセボ群		ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=104)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=102)	エタネルセプト群 (N=201)	合計 (N=509)
	12 週以降ペフィシチニブ					
	100 mg (N=50)	150 mg (N=52)				
試験中止						
なし	36 (72.0%)	39 (75.0%)	73 (70.2%)	84 (82.4%)	167 (83.1%)	399 (78.4%)
あり	14 (28.0%)	13 (25.0%)	31 (29.8%)	18 (17.6%)	34 (16.9%)	110 (21.6%)
中止理由						
選択基準を満たさなかった又は除外基準に抵触した	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (0.5%)	5 (1.0%)
有害事象	2 (4.0%)	2 (3.8%)	9 (8.7%)	5 (4.9%)	11 (5.5%)	29 (5.7%)
効果不十分	8 (16.0%)	4 (7.7%)	11 (10.6%)	3 (2.9%)	6 (3.0%)	32 (6.3%)
同意の撤回	0	2 (3.8%)	2 (1.9%)	3 (2.9%)	6 (3.0%)	13 (2.6%)
プルトコルからの逸脱	3 (6.0%)	2 (3.8%)	3 (2.9%)	3 (2.9%)	5 (2.5%)	16 (3.1%)
臨床検査値が中止基準に合致した	0	2 (3.8%)	3 (2.9%)	0	0	5 (1.0%)
その他	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)	2 (2.0%)	5 (2.5%)	10 (2.0%)

プラセボ群の患者は 12 週時点に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。

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.1.1.3.2

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（表 2.7.3- 12）。プラセボ群に割り付けられた患者は，12 週時又は 28 週時にペフィシチニブ 100 mg 又は 150 mg に変更された。無作為化時にあらかじめ割り付けた変更後のペフィシチニブの投与量は，ペフィシチニブ 100 mg，ペフィシチニブ 150 mg ともに 85 例であった（表 2.7.3- 13）。

治験薬の投与を受けた患者のうち 23 例（4.4%）が 12 週までに試験を中止した。主な中止理由は，効果不十分 7 例（1.3%），有害事象 6 例（1.2%）及び同意の撤回 5 例（1.0%）であった。有害事象による中止は，プラセボ群 1 例（0.6%），ペフィシチニブ 100 mg 群 3 例（1.7%）及びペフィシチニブ 150 mg 群 2 例（1.1%）であった（表 2.7.3- 14）。試験終了までの全期間では 92 例（17.7%）が試験を中止した。主な中止理由は，有害事象 32 例（6.2%），効果不十分 28 例（5.4%）及び同意の撤回 9 例（1.7%）であった（表 2.7.3- 15）。

表 2.7.3- 12　　被験者の内訳（CL-RAJ4）

項目	プラセボ群	ペフィシチニブ 100 mg 群	ペフィシチニブ 150 mg 群	合計
無作為化された患者	170 (100.0%)	175 (100.0%)	174 (100.0%)	519 (100.0%)
治験薬を投与された患者	170 (100.0%)	175 (100.0%)	174 (100.0%)	519 (100.0%)
解析対象集団				
FAS	170 (100.0%)	174 (99.4%)	174 (100.0%)	518 (99.8%)
PPS-ACR	158 (92.9%)	163 (93.1%)	161 (92.5%)	482 (92.9%)
PPS-mTSS	149 (87.6%)	160 (91.4%)	161 (92.5%)	470 (90.6%)
SAF	170 (100.0%)	174 (99.4%)	174 (100.0%)	518 (99.8%)
PDAS	170 (100.0%)	174 (99.4%)	173 (99.4%)	517 (99.6%)

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.1.1.2.1

表 2.7.3- 13　　プラセボ群の被験者の内訳（CL-RAJ4）

項目	プラセボ群	
	12 週又は 28 週以降のペフィシチニブの投与量	
	100 mg	150 mg
無作為化された患者	85 (100.0%)	85 (100.0%)
治験薬を投与された患者	85 (100.0%)	85 (100.0%)
解析対象集団		
FAS	85 (100.0%)	85 (100.0%)
PPS-ACR	81 (95.3%)	77 (90.6%)
PPS-mTSS	78 (91.8%)	71 (83.5%)
SAF	85 (100.0%)	85 (100.0%)
PDAS	85 (100.0%)	85 (100.0%)

12 週時点に疼痛（圧痛）関節数及び主張関節数のベースラインからの改善率が 20%未満であったプラセボ群の患者は，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患者は，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。

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.1.1.2.2

表 2.7.3- 14　　12 週まで（Day 85 未満）の中止例の内訳（CL-RAJ4）

項目	プラセボ群 (N=170)	ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=175)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=174)	合計 (N=519)
試験中止				
なし	161 (94.7%)	169 (96.6%)	166 (95.4%)	496 (95.6%)
あり	9 (5.3%)	6 (3.4%)	8 (4.6%)	23 (4.4%)
中止理由				
選択基準を満たさなかった又は除外基準に抵触した	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
有害事象	1 (0.6%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	6 (1.2%)
効果不十分	4 (2.4%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	7 (1.3%)
同意の撤回	3 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	5 (1.0%)
追跡調査不能	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
プルトコルからの逸脱	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (0.4%)
臨床検査値が中止基準に合致した	0	0	0	0
その他	0	0	0	0

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.1.1.3.1

表 2.7.3- 15　　全期間での中止例の内訳（CL-RAJ4）

項目	プラセボ群		ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=175)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=174)	合計 (N=519)
	12 週又は 28 週以降のペフィシチニブの投与量				
	100 mg (N=85)	150 mg (N=85)			
試験中止					
なし	67 (78.8%)	66 (77.6%)	148 (84.6%)	146 (83.9%)	427 (82.3%)
あり	18 (21.2%)	19 (22.4%)	27 (15.4%)	28 (16.1%)	92 (17.7%)
中止理由					
選択基準を満たさなかった又は除外基準に抵触した	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
有害事象	7 (8.2%)	3 (3.5%)	10 (5.7%)	12 (6.9%)	32 (6.2%)
効果不十分	3 (3.5%)	9 (10.6%)	10 (5.7%)	6 (3.4%)	28 (5.4%)
同意の撤回	1 (1.2%)	4 (4.7%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	9 (1.7%)
追跡調査不能	0	0	0	2 (1.1%)	2 (0.4%)
プルトコルからの逸脱	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	7 (1.3%)
臨床検査値が中止基準に合致した	2 (2.4%)	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	4 (0.8%)
その他	4 (4.7%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	8 (1.5%)

12 週時点に疼痛（圧痛）関節数及び主張関節数のベースラインからの改善率が 20%未満であったプラセボ群の患者は，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患者は，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。

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.1.1.3.2

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（表 2.7.3- 16）。

治験薬の投与を受けた患者のうち 164 例（22.3%）が試験を中止した。主な中止理由は，効果不十分 46 例（6.2%），有害事象 43 例（5.8%）及び同意の撤回 19 例（2.6%）であった（表 2.7.3- 17）。

表 2.7.3- 16　　被験者の内訳（CL-RAJ2）

項目	先行試験			合計
	RAJ1	RAJ3	RAJ4	
治験薬を投与された患者	201 (100.0%)	225 (100.0%)	417 (100.0%)	843 (100.0%)
解析対象集団				
FAS	201 (100.0%)	224 (99.6%)	412 (98.8%)	837 (99.3%)
SAF	201 (100.0%)	225 (100.0%)	417 (100.0%)	843 (100.0%)
PDAS	141 (70.1%)	225 (100.0%)	416 (99.8%)	782 (92.8%)

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.1.1.2.1

表 2.7.3- 17　　中止例の内訳（CL-RAJ2）

項目	先行試験			合計
	RAJ1 (N=201)	RAJ3 (N=225)	RAJ4 (N=417)	(N=843)
試験中止				
なし	86 (42.8%)	179 (79.6%)	344 (82.5%)	609 (72.2%)
あり	115 (57.2%)	46 (20.4%)	73 (17.5%)	234 (27.8%)
中止理由				
有害事象	27 (13.4%)	19 (8.4%)	26 (6.2%)	72 (8.5%)
効果不十分	37 (18.4%)	5 (2.2%)	8 (1.9%)	50 (5.9%)
同意の撤回	16 (8.0%)	6 (2.7%)	11 (2.6%)	33 (3.9%)
追跡調査不能	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)	2 (0.2%)
プルトコルからの逸脱	8 (4.0%)	3 (1.3%)	6 (1.4%)	17 (2.0%)
臨床検査値が中止基準に合致した	3 (1.5%)	0	4 (1.0%)	7 (0.8%)
その他	23 (11.4%)	13 (5.8%)	17 (4.1%)	53 (6.3%)

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.1.1.3.1

2.7.3.3.1.2　試験対象集団の人口統計学的特性

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では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, 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（表 2.7.3- 18）。

表 2.7.3- 18　　人口統計学的特性（SAF）（CL-RAJ1）

項目	プラセボ群 (N=56)	ペフィシチニブ					合計 (N=281)	P 値
		25 mg 群 (N=55)	50 mg 群 (N=57)	100 mg 群 (N=55)	150 mg 群 (N=58)	合計 (N=225)		
性別，n (%)								
男性	13 (23.2%)	9 (16.4%)	11 (19.3%)	13 (23.6%)	7 (12.1%)	40 (17.8%)	53 (18.9%)	0.663†
女性	43 (76.8%)	46 (83.6%)	46 (80.7%)	42 (76.4%)	51 (87.9%)	185 (82.2%)	228 (81.1%)	
年齢（歳）								
N	56	55	57	55	58	225	281	0.655‡
平均値	54.2	52.9	54.2	52.1	51.6	52.7	53.0	
SD	12.1	9.5	11.6	12.1	12.1	11.4	11.5	
最小値	24	31	28	22	21	21	21	
中央値	56.0	53.0	57.0	52.0	54.5	54.0	54.0	
最大値	75	72	74	75	71	75	75	
年齢カテゴリ，n (%)								
65 歳未満	45 (80.4%)	50 (90.9%)	45 (78.9%)	45 (81.8%)	51 (87.9%)	191 (84.9%)	236 (84.0%)	--
65 歳以上	11 (19.6%)	5 (9.1%)	12 (21.1%)	10 (18.2%)	7 (12.1%)	34 (15.1%)	45 (16.0%)	
体重（kg）								
N	56	55	57	55	58	225	281	0.268‡
平均値	58.31	58.85	55.13	55.89	55.29	56.27	56.67	
SD	10.92	12.10	11.61	13.08	9.54	11.65	11.52	
最小値	41.0	34.5	33.9	29.9	40.0	29.9	29.9	
中央値	55.90	56.60	54.90	52.40	55.05	55.00	55.10	
最大値	85.4	99.8	93.1	101.0	77.3	101.0	101.0	
身長（cm）								
N	56	55	57	55	58	225	281	0.997‡
平均値	158.50	158.18	157.92	158.20	158.29	158.15	158.22	
SD	7.58	7.80	7.34	9.14	7.28	7.86	7.79	
最小値	146.8	136.5	142.5	138.0	145.1	136.5	136.5	
中央値	156.85	157.80	156.90	157.70	157.00	157.20	157.10	
最大値	180.5	175.5	173.5	180.5	177.6	180.5	180.5	
Body Mass Index（BMI）（kg/m^2）								
N	56	55	57	55	58	225	281	0.220‡
平均値	23.15	23.47	22.11	22.21	22.10	22.46	22.60	
SD	3.72	4.28	4.43	4.17	3.72	4.17	4.09	
最小値	16.6	14.9	16.3	13.4	15.5	13.4	13.4	
中央値	22.90	23.10	21.60	21.70	21.70	22.10	22.20	
最大値	34.6	38.2	35.2	40.7	30.6	40.7	40.7	
合併症の有無，n (%)								
なし	7 (12.5%)	7 (12.7%)	7 (12.3%)	6 (10.9%)	9 (15.5%)	29 (12.9%)	36 (12.8%)	0.994†
あり	49 (87.5%)	48 (87.3%)	50 (87.7%)	49 (89.1%)	49 (84.5%)	196 (87.1%)	245 (87.2%)	
前治療の有無，n (%)								
なし	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1.000†
あり	55 (98.2%)	55 (100.0%)	57 (100.0%)	55 (100.0%)	57 (98.3%)	224 (99.6%)	279 (99.3%)	
前治療（抗 TNF DMARD 以外の生物学的製剤）の有無，n (%)								
なし	53 (94.6%)	50 (90.9%)	52 (91.2%)	53 (96.4%)	49 (84.5%)	204 (90.7%)	257 (91.5%)	0.370†
あり	3 (5.4%)	5 (9.1%)	5 (8.8%)	2 (3.6%)	9 (15.5%)	21 (9.3%)	24 (8.5%)	
前治療（抗 TNF DMARD 以外の生物学的製剤）の効果，n (%)								
効果あり	3 (100.0%)	3 (60.0%)	3 (60.0%)	2 (100.0%)	6 (66.7%)	14 (66.7%)	17 (70.8%)	--
効果不十分	0	2 (40.0%)	1 (20.0%)	0	3 (33.3%)	6 (28.6%)	6 (25.0%)	
不明	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (4.8%)	1 (4.2%)	

項目	プラセボ群 (N=56)	ペフィシチニブ					合計 (N=281)	P 値
		25 mg 群 (N=55)	50 mg 群 (N=57)	100 mg 群 (N=55)	150 mg 群 (N=58)	合計 (N=225)		
前治療（生物学的製剤）の有無，n (%)								
なし	38 (67.9%)	40 (72.7%)	41 (71.9%)	40 (72.7%)	39 (67.2%)	160 (71.1%)	198 (70.5%)	0.987†
あり	18 (32.1%)	15 (27.3%)	16 (28.1%)	15 (27.3%)	19 (32.8%)	65 (28.9%)	83 (29.5%)	
併用治療の有無，n (%)								
なし	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0.976†
あり	56 (100.0%)	55 (100.0%)	57 (100.0%)	54 (98.2%)	58 (100.0%)	224 (99.6%)	280 (99.6%)	

† カイ二乗検定（連続性補正）

‡ 一元配置分散分析

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.1.2.1.1，Table 12.1.3.1.1

第 3 相試験［CL-RAJ3］では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（表 2.7.3- 19）。

表 2.7.3- 19　　人口統計学的特性（SAF）（CL-RAJ3）

項目	プラセボ群 (N=101)	ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=104)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=102)	エタネルセプト群 (N=200)	合計 (N=507)	P 値
性別，n (%)						
男性	28 (27.7%)	27 (26.0%)	24 (23.5%)	62 (31.0%)	141 (27.8%)	0.872 †
女性	73 (72.3%)	77 (74.0%)	78 (76.5%)	138 (69.0%)	366 (72.2%)	
年齢（歳）						
N	101	104	102	200	507	0.424 ‡
平均値	56.3	54.1	55.0	55.5	55.3	
SD	11.7	12.2	12.8	11.6	12.0	
最小値	24	22	22	24	22	
中央値	56.0	55.0	57.5	58.0	57.0	
最大値	80	86	77	82	86	
年齢カテゴリ，n (%)						
65 歳未満	71 (70.3%)	83 (79.8%)	75 (73.5%)	154 (77.0%)	383 (75.5%)	--
65 歳以上	30 (29.7%)	21 (20.2%)	27 (26.5%)	46 (23.0%)	124 (24.5%)	
実施地域，n (%)						
日本	83 (82.2%)	85 (81.7%)	83 (81.4%)	164 (82.0%)	415 (81.9%)	1.000 †
韓国	10 (9.9%)	11 (10.6%)	11 (10.8%)	22 (11.0%)	54 (10.7%)	
台湾	8 (7.9%)	8 (7.7%)	8 (7.8%)	14 (7.0%)	38 (7.5%)	
体重（kg）						
N	101	104	102	200	507	0.427 ‡
平均値	58.52	59.90	57.69	58.29	58.54	
SD	13.00	12.35	11.35	12.34	12.27	
最小値	32.0	35.7	37.1	35.4	32.0	
中央値	57.90	57.70	57.15	56.60	57.00	
最大値	96.4	96.5	90.3	109.4	109.4	

項目	プラセボ群 (N=101)	ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=104)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=102)	エタネルセプト群 (N=200)	合計 (N=507)	P 値
体重カテゴリ，n (%)						
≤ 40 kg	4 (4.0%)	2 (1.9%)	3 (2.9%)	8 (4.0%)	17 (3.4%)	--
> 40, ≤ 60 kg	58 (57.4%)	60 (57.7%)	60 (58.8%)	119 (59.5%)	297 (58.6%)	
> 60, ≤ 80 kg	33 (32.7%)	35 (33.7%)	36 (35.3%)	66 (33.0%)	170 (33.5%)	
> 80 kg	6 (5.9%)	7 (6.7%)	3 (2.9%)	7 (3.5%)	23 (4.5%)	
身長（cm）						
N	101	104	102	200	507	0.255 ‡
平均値	159.44	158.83	157.61	158.95	158.75	
SD	8.48	8.04	7.47	9.29	8.53	
最小値	134.7	141.0	141.0	104.4	104.4	
中央値	158.00	157.95	157.00	158.95	158.00	
最大値	180.0	182.7	178.0	178.0	182.7	
BMI（kg/m^2）						
N	101	104	102	200	507	0.435 ‡
平均値	22.90	23.64	23.19	23.03	23.16	
SD	4.25	3.95	4.16	4.25	4.17	
最小値	13.3	15.4	15.4	15.0	13.3	
中央値	22.20	22.85	22.80	22.20	22.50	
最大値	36.0	36.4	35.3	43.0	43.0	
合併症，n (%)						
なし	8 (7.9%)	11 (10.6%)	17 (16.7%)	27 (13.5%)	63 (12.4%)	--
あり	93 (92.1%)	93 (89.4%)	85 (83.3%)	173 (86.5%)	444 (87.6%)	
前治療（生物学的製剤）の有無，n (%)						
なし	90 (89.1%)	90 (86.5%)	89 (87.3%)	162 (81.0%)	431 (85.0%)	0.939 †
あり	11 (10.9%)	14 (13.5%)	13 (12.7%)	38 (19.0%)	76 (15.0%)	
生物学的製剤効果不十分の治療歴の有無，n (%)						
なし	96 (95.0%)	95 (91.3%)	95 (93.1%)	185 (92.5%)	471 (92.9%)	0.741 †
あり	5 (5.0%)	9 (8.7%)	7 (6.9%)	15 (7.5%)	36 (7.1%)	
併用薬の有無，n (%)						
なし	0	0	0	0	0	--
あり	101 (100.0%)	104 (100.0%)	102 (100.0%)	200 (100.0%)	507 (100.0%)	
併用薬（DMARD）の有無，n (%)						
なし	14 (13.9%)	13 (12.5%)	13 (12.7%)	24 (12.0%)	64 (12.6%)	0.995 †
あり	87 (86.1%)	91 (87.5%)	89 (87.3%)	176 (88.0%)	443 (87.4%)	
併用薬（MTX）の有無，n (%)						
なし	44 (43.6%)	41 (39.4%)	40 (39.2%)	83 (41.5%)	208 (41.0%)	0.859 †
あり	57 (56.4%)	63 (60.6%)	62 (60.8%)	117 (58.5%)	299 (59.0%)	
併用薬（DMARD）の内訳，n (%)						
MTX	57 (56.4%)	63 (60.6%)	62 (60.8%)	117 (58.5%)	299 (59.0%)	0.993 †
MTX 以外	30 (29.7%)	28 (26.9%)	27 (26.5%)	59 (29.5%)	144 (28.4%)	
なし	14 (13.9%)	13 (12.5%)	13 (12.7%)	24 (12.0%)	64 (12.6%)	
併用薬（ステロイド）の有無，n (%)						
なし	44 (43.6%)	53 (51.0%)	56 (54.9%)	111 (55.5%)	264 (52.1%)	0.330 †
あり	57 (56.4%)	51 (49.0%)	46 (45.1%)	89 (44.5%)	243 (47.9%)	
ステロイドの投与量（プレドニゾロン換算）(mg/日)						
N	57	51	46	89	243	0.709 ‡
平均値	4.217	4.588	4.484	4.687	4.517	
SD	2.123	2.742	2.326	2.512	2.435	
最小値	0.50	1.00	1.00	1.00	0.50	
中央値	5.000	4.000	5.000	5.000	5.000	
最大値	10.00	10.00	10.00	12.50	12.50	

項目	プラセボ群 (N=101)	ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=104)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=102)	エタネルセプト群 (N=200)	合計 (N=507)	P 値
ステロイドの投与量（プレドニゾロン換算カテゴリ：mg/日），n (%)						
0	44 (43.6%)	53 (51.0%)	56 (54.9%)	111 (55.5%)	264 (52.1%)	--
> 0, ≤ 5	50 (49.5%)	41 (39.4%)	36 (35.3%)	68 (34.0%)	195 (38.5%)	
> 5	7 (6.9%)	10 (9.6%)	10 (9.8%)	21 (10.5%)	48 (9.5%)	
治験実施計画書のバージョン，n (%)						
第 2 版以前	28 (27.7%)	26 (25.0%)	27 (26.5%)	51 (25.5%)	132 (26.0%)	0.960 †
第 3 版以降	73 (72.3%)	78 (75.0%)	75 (73.5%)	149 (74.5%)	375 (74.0%)	

† カイ二乗検定（連続性補正）

‡ 一元配置分散分析

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.1.2.1.1.1，Table 12.1.3.1.1.1

第 3 相試験［CL-RAJ3］の実施地域別（日本，韓国及び台湾）の女性の割合はそれぞれ 71.3%，79.6%及び 71.1%，年齢の平均値はそれぞれ 56.2 歳，54.0 歳及び 47.2 歳，体重の平均値はそれぞれ 58.08 kg，60.96 kg 及び 60.24 kg，BMI の平均値はそれぞれ 22.98 kg/m^2，24.17 kg/m^2 及び 23.64 kg/m^2 であった（表 2.7.3- 20）。

表 2.7.3- 20　　実施地域別の人口統計学的特性（SAF）（CL-RAJ3）

項目	実施地域		
	日本 (N=415)	韓国 (N=54)	台湾 (N=38)
性別，n (%)			
男性	119 (28.7%)	11 (20.4%)	11 (28.9%)
女性	296 (71.3%)	43 (79.6%)	27 (71.1%)
年齢（歳）			
N	415	54	38
平均値	56.2	54.0	47.2
SD	11.8	10.6	12.7
最小値	22	23	24
中央値	58.0	55.0	46.5
最大値	86	73	75
年齢カテゴリ，n (%)			
65 歳未満	305 (73.5%)	45 (83.3%)	33 (86.8%)
65 歳以上	110 (26.5%)	9 (16.7%)	5 (13.2%)
体重（kg）			
N	415	54	38
平均値	58.08	60.96	60.24
SD	12.45	11.28	11.36
最小値	32.0	35.4	39.7
中央値	56.40	59.85	58.25
最大値	109.4	84.0	86.0
体重カテゴリ，n (%)			
≤ 40 kg	15 (3.6%)	1 (1.9%)	1 (2.6%)
> 40, ≤ 60 kg	251 (60.5%)	26 (48.1%)	20 (52.6%)
> 60, ≤ 80 kg	130 (31.3%)	25 (46.3%)	15 (39.5%)
> 80 kg	19 (4.6%)	2 (3.7%)	2 (5.3%)

項目	実施地域		
	日本 (N=415)	韓国 (N=54)	台湾 (N=38)
身長（cm）			
N	415	54	38
平均値	158.66	158.99	159.40
SD	8.28	10.64	8.06
最小値	134.7	104.4	141.0
中央値	158.00	159.00	157.95
最大値	182.7	182.0	178.0
BMI（kg/m^2）			
N	415	54	38
平均値	22.98	24.17	23.64
SD	4.17	4.29	3.89
最小値	13.3	18.2	17.6
中央値	22.40	23.90	22.85
最大値	43.0	35.2	35.3
合併症，n (%)			
なし	42 (10.1%)	10 (18.5%)	11 (28.9%)
あり	373 (89.9%)	44 (81.5%)	27 (71.1%)
併用薬の有無，n (%)			
なし	0	0	0
あり	415 (100.0%)	54 (100.0%)	38 (100.0%)
併用薬（DMARD）の有無，n (%)			
なし	64 (15.4%)	--	--
あり	351 (84.6%)	54 (100.0%)	38 (100.0%)
併用薬（MTX）の有無，n (%)			
なし	203 (48.9%)	2 (3.7%)	3 (7.9%)
あり	212 (51.1%)	52 (96.3%)	35 (92.1%)
併用薬（DMARD）の内訳，n (%)			
MTX	212 (51.1%)	52 (96.3%)	35 (92.1%)
MTX 以外	139 (33.5%)	2 (3.7%)	3 (7.9%)
なし	64 (15.4%)	--	--
併用薬（ステロイド）の有無，n (%)			
なし	237 (57.1%)	13 (24.1%)	14 (36.8%)
あり	178 (42.9%)	41 (75.9%)	24 (63.2%)
ステロイドの投与量（プレドニゾロン換算）(mg/日）			
N	178	41	24
平均値	3.990	5.549	6.667
SD	2.047	2.824	2.725
最小値	0.50	1.25	2.50
中央値	4.000	5.000	5.000
最大値	10.00	12.50	10.00
ステロイドの投与量（プレドニゾロン換算カテゴリ：mg/日），n (%)			
0	237 (57.1%)	13 (24.1%)	14 (36.8%)
$> 0, \leq 5$	153 (36.9%)	27 (50.0%)	15 (39.5%)
> 5	25 (6.0%)	14 (25.9%)	9 (23.7%)
治験実施計画書のバージョン，n (%)			
第 2 版以前	132 (31.8%)	--	--
第 3 版以降	283 (68.2%)	54 (100.0%)	38 (100.0%)

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.1.2.1.3.1

第 3 相試験［CL-RAJ4］では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（表 2.7.3- 21）。

表 2.7.3- 21　　人口統計学的特性（SAF）（CL-RAJ4）

項目	プラセボ群 (N=170)	ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=174)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=174)	合計 (N=518)	P 値
性別，n (%)					
男性	49 (28.8%)	56 (32.2%)	49 (28.2%)	154 (29.7%)	0.756 †
女性	121 (71.2%)	118 (67.8%)	125 (71.8%)	364 (70.3%)	
年齢（歳）					
N	170	174	174	518	0.032 ‡
平均値	55.3	58.5	56.2	56.7	
SD	12.1	10.8	11.6	11.6	
最小値	20	27	23	20	
中央値	57.0	59.5	57.0	58.0	
最大値	78	79	83	83	
年齢カテゴリ，n (%)					
65 歳未満	125 (73.5%)	116 (66.7%)	131 (75.3%)	372 (71.8%)	--
65 歳以上	45 (26.5%)	58 (33.3%)	43 (24.7%)	146 (28.2%)	
体重（kg）					
N	170	174	173	517	0.535 ‡
平均値	58.92	57.39	58.20	58.16	
SD	13.30	12.32	12.49	12.70	
最小値	37.8	37.3	33.8	33.8	
中央値	56.50	55.90	57.50	56.50	
最大値	117.4	107.0	97.7	117.4	
体重カテゴリ，n (%)					
≤ 40 kg	3 (1.8%)	5 (2.9%)	6 (3.5%)	14 (2.7%)	--
> 40, ≤ 60 kg	97 (57.1%)	107 (61.5%)	103 (59.5%)	307 (59.4%)	
> 60, ≤ 80 kg	60 (35.3%)	52 (29.9%)	53 (30.6%)	165 (31.9%)	
> 80 kg	10 (5.9%)	10 (5.7%)	11 (6.4%)	31 (6.0%)	
不明	0	0	1	1	
身長（cm）					
N	170	174	174	518	0.540 ‡
平均値	159.32	158.30	158.98	158.87	
SD	8.71	7.94	9.30	8.67	
最小値	139.1	137.7	133.9	133.9	
中央値	158.05	157.80	158.45	158.00	
最大値	185.3	181.1	192.3	192.3	
BMI（kg/m^2）					
N	170	174	173	517	0.754 ‡
平均値	23.19	22.83	23.01	23.01	
SD	4.80	4.15	4.59	4.51	
最小値	14.9	15.2	14.4	14.4	
中央値	22.20	22.30	22.20	22.20	
最大値	43.1	41.0	41.3	43.1	
合併症，n (%)					
なし	19 (11.2%)	21 (12.1%)	32 (18.4%)	72 (13.9%)	--
あり	151 (88.8%)	153 (87.9%)	142 (81.6%)	446 (86.1%)	

項目	プラセボ群 (N=170)	ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=174)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=174)	合計 (N=518)	P 値
前治療（生物学的製剤）の有無，n (%)					
なし	132 (77.6%)	141 (81.0%)	147 (84.5%)	420 (81.1%)	0.334 †
あり	38 (22.4%)	33 (19.0%)	27 (15.5%)	98 (18.9%)	
併用薬の有無，n (%)					
なし	0	0	0	0	--
あり	170 (100.0%)	174 (100.0%)	174 (100.0%)	518 (100.0%)	
併用薬（ステロイド）の有無，n (%)					
なし	86 (50.6%)	81 (46.6%)	79 (45.4%)	246 (47.5%)	0.673 †
あり	84 (49.4%)	93 (53.4%)	95 (54.6%)	272 (52.5%)	
ステロイドの投与量（プレドニゾロン換算）(mg/日)					
N	84	93	95	272	0.320 ‡
平均値	4.631	4.441	4.942	4.675	
SD	2.180	2.219	2.461	2.296	
最小値	1.00	1.00	1.00	1.00	
中央値	5.000	5.000	5.000	5.000	
最大値	10.00	10.00	10.00	10.00	
ステロイドの投与量（プレドニゾロン換算カテゴリ：mg/日），n (%)					
0	86 (50.6%)	81 (46.6%)	79 (45.4%)	246 (47.5%)	--
> 0, ≤ 5	68 (40.0%)	75 (43.1%)	73 (42.0%)	216 (41.7%)	
> 5	16 (9.4%)	18 (10.3%)	22 (12.6%)	56 (10.8%)	

† カイ二乗検定（連続性補正）

‡ 一元配置分散分析

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.1.2.1.1.1，Table 12.1.3.1.1.1

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］の試験ごとの試験対象集団の人口統計学的特性に著しい違いはなかった（表 2.7.3- 22）。

表 2.7.3- 22　　試験ごとの人口統計学的特性（SAF）（CL-RAJ1，CL-RAJ3，CL-RAJ4）

項目	CL-RAJ1 (N=281)	CL-RAJ3 (N=507)	CL-RAJ4 (N=518)
性別，n (%)			
男性	53 (18.9%)	141 (27.8%)	154 (29.7%)
女性	228 (81.1%)	366 (72.2%)	364 (70.3%)
年齢（歳）			
N	281	507	518
平均値	53.0	55.3	56.7
SD	11.5	12.0	11.6
最小値	21	22	20
中央値	54.0	57.0	58.0
最大値	75	86	83
年齢カテゴリ，n (%)			
65 歳未満	236 (84.0%)	383 (75.5%)	372 (71.8%)
65 歳以上	45 (16.0%)	124 (24.5%)	146 (28.2%)

項目	CL-RAJ1 (N=281)	CL-RAJ3 (N=507)	CL-RAJ4 (N=518)
体重（kg）			
N	281	507	517
平均値	56.67	58.54	58.16
SD	11.52	12.27	12.70
最小値	29.9	32.0	33.8
中央値	55.10	57.00	56.50
最大値	101.0	109.4	117.4
体重カテゴリ，n (%)			
≤ 40 kg	--	17 (3.4%)	14 (2.7%)
> 40, ≤ 60 kg	--	297 (58.6%)	307 (59.4%)
> 60, ≤ 80 kg	--	170 (33.5%)	165 (31.9%)
> 80 kg	--	23 (4.5%)	31 (6.0%)
不明	--	0	1
身長（cm）			
N	281	507	518
平均値	158.22	158.75	158.87
SD	7.79	8.53	8.67
最小値	136.5	104.4	133.9
中央値	157.10	158.00	158.00
最大値	180.5	182.7	192.3
BMI（kg/m^2）			
N	281	507	517
平均値	22.60	23.16	23.01
SD	4.09	4.17	4.51
最小値	13.4	13.3	14.4
中央値	22.20	22.50	22.20
最大値	40.7	43.0	43.1
合併症，n (%)			
なし	36 (12.8%)	63 (12.4%)	72 (13.9%)
あり	245 (87.2%)	444 (87.6%)	446 (86.1%)
前治療（生物学的製剤）の有無，n (%)			
なし	198 (70.5%)	431 (85.0%)	420 (81.1%)
あり	83 (29.5%)	76 (15.0%)	98 (18.9%)

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.1.2.1.1, Table 12.1.3.1.1, CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.1.2.1.1.1, Table 12.1.3.1.1.1, CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.1.2.1.1.1，Table 12.1.3.1.1.1

継続投与試験［CL-RAJ2］の FAS 対象患者 837 例の継続投与試験［CL-RAJ2］開始時点内訳は，女性 614 例（73.4%），男性 223 例（26.6%）であり，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（表 2.7.3- 23）。

表 2.7.3- 23　　人口統計学的特性（FAS）（CL-RAJ2）

項目	先行試験			合計 (N=837)
	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=224)	CL-RAJ4 (N=412)	
性別，n (%)				
男性	43 (21.4%)	61 (27.2%)	119 (28.9%)	223 (26.6%)
女性	158 (78.6%)	163 (72.8%)	293 (71.1%)	614 (73.4%)
年齢（歳）				
N	201	224	412	837
平均値	52.7	55.2	57.2	55.6
SD	11.3	12.8	11.5	11.9
最小値	23	23	21	21
中央値	53.0	57.0	58.0	57.0
最大値	75	83	84	84
年齢カテゴリ，n (%)				
65 歳未満	168 (83.6%)	159 (71.0%)	293 (71.1%)	620 (74.1%)
65 歳以上	33 (16.4%)	65 (29.0%)	119 (28.9%)	217 (25.9%)
体重（kg）				
N	201	224	412	837
平均値	57.29	61.18	60.24	59.78
SD	12.02	12.60	13.35	12.91
最小値	31.5	30.9	36.0	30.9
中央値	55.10	59.20	58.00	57.70
最大値	108.0	98.3	118.0	118.0
体重カテゴリ，n (%)				
≤ 40 kg	5 (2.5%)	6 (2.7%)	7 (1.7%)	18 (2.2%)
> 40, ≤ 60 kg	131 (65.2%)	120 (53.6%)	234 (56.8%)	485 (57.9%)
> 60, ≤ 80 kg	55 (27.4%)	80 (35.7%)	138 (33.5%)	273 (32.6%)
> 80 kg	10 (5.0%)	18 (8.0%)	33 (8.0%)	61 (7.3%)
合併症，n (%)				
なし	34 (16.9%)	31 (13.8%)	67 (16.3%)	132 (15.8%)
あり	167 (83.1%)	193 (86.2%)	345 (83.7%)	705 (84.2%)
前治療（生物学的製剤）の有無，n (%) †				
なし	142 (70.6%)	194 (86.2%)	338 (81.1%)	674 (80.0%)
あり	59 (29.4%)	31 (13.8%)	79 (18.9%)	169 (20.0%)
生物学的製剤効果不十分の治療歴の有無，n (%) †				
なし	183 (91.0%)	209 (92.9%)	416 (99.8%)	808 (95.8%)
あり	18 (9.0%)	16 (7.1%)	1 (0.2%)	35 (4.2%)
併用薬の有無，n (%)				
なし	0	0	2 (0.5%)	2 (0.2%)
あり	201 (100.0%)	224 (100.0%)	410 (99.5%)	835 (99.8%)
併用薬（DMARD）の有無，n (%)				
なし	201 (100.0%)	29 (12.9%)	4 (1.0%)	234 (28.0%)
あり	0	195 (87.1%)	408 (99.0%)	603 (72.0%)
併用薬（MTX）の有無，n (%)				
なし	201 (100.0%)	89 (39.7%)	4 (1.0%)	294 (35.1%)
あり	0	135 (60.3%)	408 (99.0%)	543 (64.9%)
併用薬（MTX 以外の DMARD）の有無，n (%)				
なし	201 (100.0%)	130 (58.0%)	412 (100.0%)	743 (88.8%)
あり	0	94 (42.0%)	0	94 (11.2%)
併用薬（DMARD）のカテゴリ，n (%)				
MTX	0	135 (60.3%)	408 (99.0%)	543 (64.9%)
MTX 以外の DMARD	0	60 (26.8%)	0	60 (7.2%)
なし	201 (100.0%)	29 (12.9%)	4 (1.0%)	234 (28.0%)

項目	先行試験			合計 (N=837)
	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=224)	CL-RAJ4 (N=412)	
併用薬（ステロイド）の有無，n (%)				
なし	87 (43.3%)	130 (58.0%)	213 (51.7%)	430 (51.4%)
あり	114 (56.7%)	94 (42.0%)	199 (48.3%)	407 (48.6%)
ステロイドの投与量（プレドニゾロン換算），（mg/日）				
N	114	94	199	407
平均値	4.593	3.924	4.187	4.240
SD	2.294	2.223	2.159	2.220
最小値	0.63	0.50	0.50	0.50
中央値	5.000	3.542	4.000	4.000
最大値	10.00	10.00	10.00	10.00
ステロイドの投与量（プレドニゾロン換算カテゴリ：mg/日），n (%)				
0	87 (43.3%)	130 (58.0%)	213 (51.7%)	430 (51.4%)
> 0, ≤ 5	91 (45.3%)	83 (37.1%)	164 (39.8%)	338 (40.4%)
> 5	23 (11.4%)	11 (4.9%)	35 (8.5%)	69 (8.2%)
実施地域				
日本	201 (100.0%)	188 (83.9%)	412 (100.0%)	801 (95.7%)
韓国	0	18 (8.0%)	0	18 (2.2%)
台湾	0	18 (8.0%)	0	18 (2.2%)

継続投与試験［CL-RAJ2］開始時の人口統計学的特性を示した。

†：SAF を対象として集計した。

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.1.2.1.2，Table 12.1.3.1.1

2.7.3.3.1.3　有効性評価指標のベースライン値

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］での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（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（表 2.7.3- 24）。

表 2.7.3- 24　有効性評価指標のベースライン値（SAF）（CL-RAJ1）

項目	プラセボ群 (N=56)	ペフィシチニブ					合計 (N=281)	P 値†
		25 mg 群 (N=55)	50 mg 群 (N=57)	100 mg 群 (N=55)	150 mg 群 (N=58)	合計 (N=225)		
疼痛（圧痛）関節数（68 関節中）								
N	56	55	57	55	58	225	281	0.174
平均値	12.4	15.8	15.8	16.1	16.0	15.9	15.2	
SD	8.0	9.6	9.4	9.9	9.3	9.5	9.3	
最小値	3	5	3	5	6	3	3	
中央値	10.0	13.0	13.0	13.0	12.0	13.0	12.0	
最大値	53	56	41	58	44	58	58	

項目	プラセボ群 (N=56)	ペフィシチニブ					合計 (N=281)	P 値†
		25 mg 群 (N=55)	50 mg 群 (N=57)	100 mg 群 (N=55)	150 mg 群 (N=58)	合計 (N=225)		
疼痛（圧痛）関節数（28 関節中）								
N	56	55	57	55	58	225	281	0.571
平均値	9.1	10.4	10.6	10.4	10.6	10.5	10.2	
SD	5.2	5.3	5.6	6.1	5.2	5.5	5.5	
最小値	3	4	3	2	2	2	2	
中央値	8.0	9.0	9.0	8.0	9.0	9.0	8.0	
最大値	28	28	28	28	25	28	28	
腫脹関節数（66 関節中）								
N	56	55	57	55	58	225	281	0.099
平均値	10.9	12.1	11.2	13.7	12.9	12.5	12.2	
SD	4.5	5.5	5.3	8.4	6.5	6.6	6.2	
最小値	4	5	2	2	5	2	2	
中央値	9.0	11.0	10.0	12.0	11.0	11.0	11.0	
最大値	28	26	31	40	38	40	40	
腫脹関節数（28 関節中）								
N	56	55	57	55	58	225	281	0.534
平均値	8.4	9.1	8.6	9.6	9.6	9.2	9.1	
SD	4.0	4.0	4.1	5.7	4.5	4.6	4.5	
最小値	2	4	2	1	2	1	1	
中央値	7.5	9.0	8.0	8.0	9.0	8.0	8.0	
最大値	25	20	23	26	22	26	26	
患者による疼痛評価（100 mm VAS）								
N	56	55	57	55	58	225	281	0.550
平均値	53.05	55.82	59.16	57.14	60.57	58.21	57.18	
SD	27.10	22.95	26.38	25.32	24.22	24.66	25.20	
最小値	3.1	0.0	9.2	3.2	4.0	0.0	0.0	
中央値	48.85	61.00	66.10	57.30	65.15	62.50	60.30	
最大値	100.0	90.9	99.8	100.0	100.0	100.0	100.0	
患者による疾患活動性の全般的評価（100 mm VAS）								
N	56	55	57	55	58	225	281	0.416
平均値	52.29	58.09	59.46	58.19	61.15	59.25	57.86	
SD	27.76	22.61	26.42	24.64	24.73	24.52	25.30	
最小値	6.0	3.0	10.7	3.3	5.2	3.0	3.0	
中央値	48.85	61.70	65.90	59.10	63.95	62.20	60.80	
最大値	100.0	99.8	99.7	100.0	100.0	100.0	100.0	
医師による疾患活動性の全般的評価（100 mm VAS）								
N	56	55	57	55	58	225	281	0.622
平均値	54.01	57.15	56.74	59.45	59.36	58.18	57.35	
SD	20.30	18.88	20.96	21.73	21.41	20.68	20.64	
最小値	15.1	13.7	13.9	13.4	14.8	13.4	13.4	
中央値	51.80	58.10	58.00	59.20	58.85	58.60	57.50	
最大値	89.8	96.2	93.5	99.1	100.0	100.0	100.0	
HAQ-DI Score								
N	56	55	57	55	58	225	281	0.858
平均値	0.88	0.93	0.94	1.02	0.95	0.96	0.94	
SD	0.68	0.65	0.66	0.64	0.69	0.66	0.66	
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
中央値	0.81	0.88	0.88	1.00	1.00	0.88	0.88	
最大値	2.8	3.0	2.5	3.0	2.4	3.0	3.0	

項目	プラセボ群 (N=56)	ペフィシチニブ					合計 (N=281)	P 値†
		25 mg 群 (N=55)	50 mg 群 (N=57)	100 mg 群 (N=55)	150 mg 群 (N=58)	合計 (N=225)		
CRP（mg/dL）								
N	56	55	57	55	58	225	281	0.888
平均値	2.54	2.40	2.14	2.59	2.41	2.38	2.41	
SD	2.36	2.69	2.32	2.84	2.05	2.48	2.45	
最小値	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	
中央値	1.65	1.20	1.40	1.40	2.05	1.60	1.60	
最大値	7.7	11.5	9.8	12.6	7.9	12.6	12.6	
ESR（mm/h）								
N	56	55	57	55	58	225	281	0.978
平均値	47.14	47.35	47.11	48.98	49.43	48.22	48.01	
SD	23.49	23.79	26.61	23.67	26.82	25.15	24.79	
最小値	10.0	3.0	6.0	0.0	9.0	0.0	0.0	
中央値	42.00	43.00	38.00	48.00	45.00	44.00	44.00	
最大値	104.0	111.0	138.0	115.0	107.0	138.0	138.0	
DAS28-CRP								
N	56	55	57	55	58	225	281	0.541
平均値	5.10	5.30	5.26	5.34	5.41	5.33	5.28	
SD	1.01	0.86	0.98	1.07	1.12	1.01	1.01	
最小値	3.2	3.6	3.2	3.6	2.5	2.5	2.5	
中央値	4.92	5.30	5.37	5.24	5.46	5.35	5.28	
最大値	8.2	7.6	7.9	8.5	7.5	8.5	8.5	
DAS28-ESR								
N	56	55	57	54	58	224	280	0.438
平均値	5.77	5.99	5.98	6.07	6.08	6.03	5.98	
SD	0.91	0.89	0.92	1.02	1.07	0.97	0.96	
最小値	4.4	2.8	4.2	3.8	3.3	2.8	2.8	
中央値	5.61	6.02	5.92	5.91	6.11	6.00	5.92	
最大値	8.6	7.9	8.1	9.1	8.2	9.1	9.1	

† 一元配置分散分析
Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.1.2.2.1.1

第 3 相試験［CL-RAJ3］での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（表 2.7.3- 25）。また，実施地域別の有効性評価指標のベースライン値は類似しており著しい差異はみられなかった（表 2.7.3- 26）。

表 2.7.3- 25　　有効性評価指標のベースライン値（SAF）（CL-RAJ3）

項目	プラセボ群 (N=101)	ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=104)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=102)	エタネルセプト群 (N=200)	合計 (N=507)	P 値†
疼痛（圧痛）関節数（68 関節中）						
N	100	103	102	200	505	0.661
平均値	16.2	15.0	15.4	14.9	15.3	
SD	10.7	9.4	9.5	9.3	9.6	
最小値	1	1	3	1	1	
中央値	13.0	13.0	12.0	13.0	13.0	
最大値	63	52	51	53	63	
疼痛（圧痛）関節数（28 関節中）						
N	100	103	102	200	505	0.496
平均値	11.1	10.1	10.5	10.3	10.4	
SD	6.6	5.6	5.9	5.8	6.0	
最小値	1	1	1	1	1	
中央値	9.5	10.0	9.0	8.0	9.0	
最大値	28	27	26	28	28	
腫脹関節数（66 関節中）						
N	100	103	102	200	505	0.852
平均値	12.9	12.4	12.8	11.9	12.4	
SD	7.2	6.3	7.1	6.8	6.8	
最小値	4	2	2	1	1	
中央値	11.0	11.0	10.0	10.0	10.0	
最大値	42	30	40	41	42	
腫脹関節数（28 関節中）						
N	100	103	102	200	505	0.538
平均値	10.0	9.4	9.3	9.0	9.4	
SD	4.7	4.9	4.9	4.7	4.8	
最小値	2	2	2	1	1	
中央値	9.0	9.0	8.0	8.0	8.0	
最大値	26	28	25	27	28	
患者による疼痛評価（100 mm VAS）						
N	100	103	102	200	505	0.980
平均値	57.56	57.31	58.02	55.79	56.90	
SD	25.07	26.71	25.66	26.54	26.05	
最小値	5.0	6.5	2.5	2.0	2.0	
中央値	56.25	57.50	59.00	55.00	57.00	
最大値	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
患者による疾患活動性の全般的評価（100 mm VAS）						
N	100	103	102	200	505	0.847
平均値	58.99	57.54	59.52	57.52	58.22	
SD	25.70	24.78	25.73	26.92	25.95	
最小値	7.0	5.0	2.0	2.0	2.0	
中央値	60.25	59.00	65.00	56.25	59.00	
最大値	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
医師による疾患活動性の全般的評価（100 mm VAS）						
N	100	103	102	200	505	0.455
平均値	61.93	60.21	58.46	58.17	59.39	
SD	19.35	20.11	19.35	19.87	19.71	
最小値	11.0	10.0	21.0	10.0	10.0	
中央値	63.50	62.00	60.25	60.00	61.00	
最大値	100.0	97.0	100.0	98.5	100.0	

項目	プラセボ群 (N=101)	ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=104)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=102)	エタネルセプト群 (N=200)	合計 (N=507)	P 値†
HAQ-DI						
N	100	103	102	200	505	0.507
平均値	1.00	0.92	1.03	1.03	1.00	
SD	0.66	0.69	0.67	0.75	0.70	
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
中央値	0.88	0.88	1.00	1.00	1.00	
最大値	2.9	2.8	3.0	3.0	3.0	
CRP（mg/dL）						
N	101	103	102	200	506	0.634
平均値	2.258	2.296	2.561	2.055	2.247	
SD	2.224	2.566	2.597	2.144	2.346	
最小値	0.04	0.05	0.20	0.01	0.01	
中央値	1.510	1.470	1.830	1.420	1.510	
最大値	13.37	16.39	16.96	11.01	16.96	
ESR（mm/h）						
N	100	103	102	199	504	0.790
平均値	47.9	49.6	50.6	47.4	48.6	
SD	27.6	27.4	29.7	29.8	28.8	
最小値	3	4	6	2	2	
中央値	46.0	48.0	45.0	42.0	44.5	
最大値	137	120	150	128	150	
DAS28-CRP						
N	100	103	102	200	505	0.535
平均値	5.43	5.29	5.41	5.27	5.33	
SD	1.03	0.98	0.96	0.94	0.97	
最小値	3.1	2.6	3.2	2.7	2.6	
中央値	5.36	5.17	5.25	5.18	5.21	
最大値	8.0	7.9	7.6	8.2	8.2	
DAS28-ESR						
N	99	103	102	199	503	0.823
平均値	6.03	5.94	6.01	5.87	5.94	
SD	1.13	1.07	1.03	1.09	1.08	
最小値	3.1	3.4	3.9	2.5	2.5	
中央値	5.95	5.98	6.02	5.92	5.96	
最大値	8.5	8.2	8.6	8.7	8.7	

†：一元配置分散分析，エタネルセプト群は解析対象に含めなかった。

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.1.2.2.1.1

表 2.7.3- 26　　実施地域別の有効性評価指標のベースライン値（SAF）（CL-RAJ3）

項目	実施地域		
	日本 (N=415)	韓国 (N=54)	台湾 (N=38)
疼痛（圧痛）関節数（68 関節中）			
N	414	53	38
平均値	15.0	17.6	14.8
SD	9.6	10.8	7.8
最小値	1	3	4
中央値	13.0	14.0	13.0
最大値	63	51	41
疼痛（圧痛）関節数（28 関節中）			
N	414	53	38
平均値	10.4	11.1	10.4
SD	6.1	5.8	4.7
最小値	1	1	4
中央値	9.0	10.0	9.0
最大値	28	26	21
腫脹関節数（66 関節中）			
N	414	53	38
平均値	12.5	12.3	10.6
SD	6.8	8.4	4.6
最小値	2	1	4
中央値	11.0	10.0	9.5
最大値	42	39	28
腫脹関節数（28 関節中）			
N	414	53	38
平均値	9.5	8.7	9.1
SD	4.6	5.8	5.3
最小値	2	1	2
中央値	9.0	8.0	7.5
最大値	27	26	28
患者による疼痛評価（100 mm VAS）			
N	414	53	38
平均値	56.33	62.88	54.84
SD	26.44	23.64	24.45
最小値	2.0	4.5	7.0
中央値	56.00	66.00	55.25
最大値	100.0	100.0	100.0
患者による疾患活動性の全般的評価（100 mm VAS）			
N	414	53	38
平均値	57.38	64.63	58.41
SD	26.22	23.72	25.30
最小値	2.0	3.5	7.0
中央値	57.75	67.50	60.75
最大値	100.0	100.0	100.0
医師による疾患活動性の全般的評価（100 mm VAS）			
N	414	53	38
平均値	58.16	66.06	63.43
SD	20.36	15.72	14.89
最小値	10.0	30.0	30.0
中央値	60.00	68.00	64.00
最大値	100.0	89.0	93.0

項目	実施地域		
	日本 (N=415)	韓国 (N=54)	台湾 (N=38)
HAQ-DI			
N	414	53	38
平均値	0.98	1.40	0.68
SD	0.68	0.71	0.71
最小値	0.0	0.0	0.0
中央値	0.88	1.38	0.44
最大値	3.0	3.0	2.5
CRP（mg/dL）			
N	415	53	38
平均値	2.181	2.664	2.387
SD	2.216	2.755	3.033
最小値	0.01	0.04	0.06
中央値	1.470	1.800	1.540
最大値	16.96	10.97	16.39
ESR（mm/h）			
N	414	52	38
平均値	47.0	53.0	59.8
SD	27.6	30.7	35.8
最小値	2	5	5
中央値	42.5	50.5	55.0
最大値	150	129	137
DAS28-CRP			
N	414	53	38
平均値	5.31	5.47	5.35
SD	0.96	1.04	0.93
最小値	2.6	2.7	4.0
中央値	5.20	5.56	5.21
最大値	8.2	7.5	7.9
DAS28-ESR			
N	413	52	38
平均値	5.91	6.11	6.09
SD	1.08	1.12	1.03
最小値	3.1	2.5	3.8
中央値	5.91	6.24	6.16
最大値	8.7	8.2	8.2

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.1.2.2.3.1

第 3 相試験［CL-RAJ4］での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（表 2.7.3- 27）。

表 2.7.3- 27　有効性評価指標のベースライン値（SAF）（CL-RAJ4）

項目	プラセボ群 (N=170)	ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=174)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=174)	合計 (N=518)	P 値†
疼痛（圧痛）関節数（68 関節中）					
N	169	174	174	517	0.318
平均値	15.4	14.0	14.5	14.6	
SD	9.4	8.6	7.8	8.6	
最小値	2	0	1	0	
中央値	13.0	11.0	13.0	12.0	
最大値	55	44	46	55	
疼痛（圧痛）関節数（28 関節中）					
N	169	174	174	517	0.608
平均値	9.9	9.5	10.0	9.8	
SD	5.5	5.6	5.4	5.5	
最小値	1	0	0	0	
中央値	8.0	8.0	9.0	8.0	
最大値	27	28	28	28	
腫脹関節数（66 関節中）					
N	169	174	174	517	0.555
平均値	13.6	12.8	13.1	13.2	
SD	7.0	6.8	6.9	6.9	
最小値	2	1	3	1	
中央値	12.0	11.0	11.0	11.0	
最大値	43	39	35	43	
腫脹関節数（28 関節中）					
N	169	174	174	517	0.599
平均値	9.8	9.4	9.8	9.7	
SD	4.7	4.8	5.1	4.8	
最小値	1	1	2	1	
中央値	9.0	8.0	8.0	9.0	
最大値	25	27	28	28	
患者による疼痛評価（100 mm VAS）					
N	169	174	174	517	0.109
平均値	56.75	51.12	55.09	54.30	
SD	25.29	26.14	24.89	25.51	
最小値	1.5	0.0	0.0	0.0	
中央値	57.50	50.50	55.75	55.00	
最大値	100.0	100.0	100.0	100.0	
患者による疾患活動性の全般的評価（100 mm VAS）					
N	169	174	174	517	0.050
平均値	58.18	51.70	55.44	55.07	
SD	23.90	25.25	24.49	24.65	
最小値	5.0	0.0	1.5	0.0	
中央値	60.00	51.75	55.50	54.50	
最大値	100.0	100.0	100.0	100.0	
医師による疾患活動性の全般的評価（100 mm VAS）					
N	169	174	174	517	0.527
平均値	60.98	58.87	60.86	60.23	
SD	19.59	19.67	19.09	19.43	
最小値	14.0	15.0	1.5	1.5	
中央値	62.00	59.50	63.00	61.00	
最大値	100.0	97.5	100.0	100.0	

項目	プラセボ群 (N=170)	ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=174)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=174)	合計 (N=518)	P 値†
HAQ-DI					
N	169	174	174	517	0.091
平均値	1.05	0.91	1.02	0.99	
SD	0.66	0.65	0.62	0.65	
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	
中央値	1.00	0.88	1.00	1.00	
最大値	2.8	2.9	2.8	2.9	
CRP（mg/dL）					
N	169	174	174	517	0.713
平均値	2.622	2.432	2.524	2.525	
SD	2.146	2.076	2.183	2.132	
最小値	0.15	0.08	0.01	0.01	
中央値	1.870	1.770	1.975	1.870	
最大値	10.36	10.02	11.80	11.80	
ESR（mm/h）					
N	169	174	173	516	0.481
平均値	53.8	50.4	51.5	51.9	
SD	26.9	26.2	26.8	26.6	
最小値	4	2	4	2	
中央値	52.0	49.0	48.0	50.0	
最大値	129	128	140	140	
DAS28-CRP					
N	169	174	174	517	0.108
平均値	5.41	5.21	5.36	5.33	
SD	0.85	0.94	0.92	0.91	
最小値	3.4	2.4	1.9	1.9	
中央値	5.42	5.19	5.36	5.31	
最大値	7.7	7.8	7.8	7.8	
DAS28-ESR					
N	169	174	173	516	0.092
平均値	6.05	5.83	5.98	5.95	
SD	0.88	0.99	1.00	0.96	
最小値	3.5	2.0	1.6	1.6	
中央値	5.96	5.78	6.01	5.91	
最大値	8.5	8.3	8.6	8.6	
mTSS					
N	169	173	174	516	0.601
平均値	28.40	25.23	25.00	26.19	
SD	36.28	35.50	32.38	34.71	
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	
中央値	16.50	10.50	11.75	13.50	
最大値	247.3	213.5	188.0	247.3	
びらんスコア					
N	169	173	174	516	0.791
平均値	11.03	10.34	9.76	10.37	
SD	17.96	17.47	15.93	17.11	
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	
中央値	5.00	3.50	3.00	4.00	
最大値	136.7	112.5	92.3	136.7	

項目	プラセボ群 (N=170)	ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=174)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=174)	合計 (N=518)	P 値†
関節裂隙狭小化スコア					
N	169	173	174	516	0.440
平均値	17.37	14.89	15.23	15.82	
SD	20.13	19.47	18.33	19.31	
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	
中央値	10.50	6.50	7.25	8.00	
最大値	110.7	101.0	95.7	110.7	
Estimated mTSS yearly progression					
N	169	173	174	516	0.202
平均値	8.72	6.78	7.16	7.54	
SD	11.49	10.09	10.14	10.60	
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	
中央値	4.83	3.58	3.72	4.03	
最大値	89.8	93.7	79.2	93.7	

†：一元配置分散分析
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.1.2.2.1.1

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］の試験ごとの有効性評価指標のベースライン値に著しい違いはなかった（表 2.7.3- 28）。

表 2.7.3- 28　試験ごとの有効性評価指標のベースライン値（SAF）（CL-RAJ1，CL-RAJ3，CL-RAJ4）

項目	CL-RAJ1 (N=281)	CL-RAJ3 (N=507)	CL-RAJ4 (N=518)
疼痛（圧痛）関節数（68 関節中）			
N	281	505	517
平均値	15.2	15.3	14.6
SD	9.3	9.6	8.6
最小値	3	1	0
中央値	12.0	13.0	12.0
最大値	58	63	55
疼痛（圧痛）関節数（28 関節中）			
N	281	505	517
平均値	10.2	10.4	9.8
SD	5.5	6.0	5.5
最小値	2	1	0
中央値	8.0	9.0	8.0
最大値	28	28	28
腫脹関節数（66 関節中）			
N	281	505	517
平均値	12.2	12.4	13.2
SD	6.2	6.8	6.9
最小値	2	1	1
中央値	11.0	10.0	11.0
最大値	40	42	43

項目	CL-RAJ1 (N=281)	CL-RAJ3 (N=507)	CL-RAJ4 (N=518)
腫脹関節数（28 関節中）			
N	281	505	517
平均値	9.1	9.4	9.7
SD	4.5	4.8	4.8
最小値	1	1	1
中央値	8.0	8.0	9.0
最大値	26	28	28
患者による疼痛評価（100 mm VAS）			
N	281	505	517
平均値	57.18	56.90	54.30
SD	25.20	26.05	25.51
最小値	0.0	2.0	0.0
中央値	60.30	57.00	55.00
最大値	100.0	100.0	100.0
患者による疾患活動性の全般的評価（100 mm VAS）			
N	281	505	517
平均値	57.86	58.22	55.07
SD	25.30	25.95	24.65
最小値	3.0	2.0	0.0
中央値	60.80	59.00	54.50
最大値	100.0	100.0	100.0
医師による疾患活動性の全般的評価（100 mm VAS）			
N	281	505	517
平均値	57.35	59.39	60.23
SD	20.64	19.71	19.43
最小値	13.4	10.0	1.5
中央値	57.50	61.00	61.00
最大値	100.0	100.0	100.0
HAQ-DI			
N	281	505	517
平均値	0.94	1.00	0.99
SD	0.66	0.70	0.65
最小値	0.0	0.0	0.0
中央値	0.88	1.00	1.00
最大値	3.0	3.0	2.9
CRP（mg/dL）			
N	281	506	517
平均値	2.41	2.247	2.525
SD	2.45	2.346	2.132
最小値	0.0	0.01	0.01
中央値	1.60	1.510	1.870
最大値	12.6	16.96	11.80
ESR（mm/h）			
N	281	504	516
平均値	48.01	48.6	51.9
SD	24.79	28.8	26.6
最小値	0.0	2	2
中央値	44.00	44.5	50.0
最大値	138.0	150	140

項目	CL-RAJ1 (N=281)	CL-RAJ3 (N=507)	CL-RAJ4 (N=518)
DAS28-CRP			
N	281	505	517
平均値	5.28	5.33	5.33
SD	1.01	0.97	0.91
最小値	2.5	2.6	1.9
中央値	5.28	5.21	5.31
最大値	8.5	8.2	7.8
DAS28-ESR			
N	280	503	516
平均値	5.98	5.94	5.95
SD	0.96	1.08	0.96
最小値	2.8	2.5	1.6
中央値	5.92	5.96	5.91
最大値	9.1	8.7	8.6

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.1.2.2.1.1，CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.1.2.2.1.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.1.2.2.1.1

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，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。

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］で大きく異なっており，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］で高い値であった（表 2.7.3- 29）。この理由として，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］ではプラセボ群に割り付けられた患者は 12 週又は 28 週時以降ペフィシチニブ 100 mg 又は 150 mg に切り替えられ，52 週終了と同時に継続投与試験［CL-RAJ2］に移行したが，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では継続投与試験［CL-RAJ2］に移行する前に 4 週間の観察期が設けられ，その期間は他の DMARD の投与が禁止されたこと及び試験ごとの治験薬投与期間の違い（12 週と 52 週）が考えられた。

表 2.7.3- 29　　有効性評価指標のベースライン値（FAS）（CL-RAJ2）

項目	先行試験			Total (N=837)
	RAJ1 (N=201)	RAJ3 (N=224)	RAJ4 (N=412)	
疼痛（圧痛）関節数（68 関節中）				
N	200	224	412	836
平均値	10.8	3.3	3.4	5.1
SD	9.6	5.1	6.0	7.5
最小値	0	0	0	0
中央値	8.0	2.0	1.0	2.0
最大値	52	44	46	52
疼痛（圧痛）関節数（28 関節中）				
N	200	224	412	836
平均値	7.7	2.3	2.2	3.5
SD	6.5	3.3	3.8	5.1
最小値	0	0	0	0
中央値	6.0	1.0	1.0	2.0
最大値	28	21	26	28
腫脹関節数（66 関節中）				
N	200	224	412	836
平均値	8.2	2.8	2.6	4.0
SD	6.8	4.2	3.6	5.3
最小値	0	0	0	0
中央値	7.0	1.0	1.0	2.0
最大値	36	36	22	36
腫脹関節数（28 関節中）				
N	200	224	412	836
平均値	6.3	2.2	2.0	3.1
SD	5.3	3.1	2.7	4.0
最小値	0	0	0	0
中央値	5.0	1.0	1.0	2.0
最大値	28	22	19	28
患者による疼痛評価（100 mm VAS）				
N	200	224	412	836
平均値	48.73	20.62	19.40	26.74
SD	27.03	19.58	20.64	25.27
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
中央値	48.65	14.75	12.00	17.85
最大値	98.9	84.0	100.0	100.0
患者による疾患活動性の全般的評価（100 mm VAS）				
N	200	224	412	836
平均値	49.28	20.08	19.19	26.63
SD	26.68	18.73	19.96	24.92
最小値	1.0	0.0	0.0	0.0
中央値	48.80	13.75	12.50	17.50
最大値	99.7	82.5	100.0	100.0
医師による疾患活動性の全般的評価（100 mm VAS）				
N	200	224	412	836
平均値	44.91	16.88	16.37	23.34
SD	24.64	14.47	15.02	21.41
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
中央値	41.45	14.50	12.00	17.50
最大値	100.0	88.0	80.5	100.0

項目	先行試験			Total (N=837)
	RAJ1 (N=201)	RAJ3 (N=224)	RAJ4 (N=412)	
HAQ-DI				
N	200	224	412	836
平均値	0.86	0.50	0.51	0.59
SD	0.62	0.51	0.55	0.58
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
中央値	0.88	0.38	0.38	0.50
最大値	2.8	2.8	3.0	3.0
CRP（mg/dL）				
N	200	224	411	835
平均値	1.889	0.577	0.545	0.875
SD	2.277	1.021	0.961	1.515
最小値	0.00	0.01	0.01	0.00
中央値	1.050	0.200	0.150	0.270
最大値	12.90	7.66	7.25	12.90
CRP カテゴリ（mg/dL）				
< 1.0	97 (48.5%)	183 (81.7%)	343 (83.5%)	623 (74.6%)
≥ 1.0	103 (51.5%)	41 (18.3%)	68 (16.5%)	212 (25.4%)
Missing	1	0	1	2
ESR（mm/h）				
N	200	224	411	835
平均値	42.3	24.3	23.7	28.3
SD	24.3	20.4	19.8	22.5
最小値	2	0	1	0
中央値	40.0	18.0	18.0	22.0
最大値	115	120	114	120
DAS28-CRP				
N	200	224	411	835
平均値	4.53	2.62	2.53	3.03
SD	1.42	1.08	1.14	1.46
最小値	1.1	1.0	1.0	1.0
中央値	4.54	2.44	2.33	2.73
最大値	8.2	6.5	6.9	8.2
DAS28-CRP カテゴリ				
≤ 3.2	37 (18.5%)	165 (73.7%)	299 (72.7%)	501 (60.0%)
> 3.2, ≤ 5.1	95 (47.5%)	56 (25.0%)	98 (23.8%)	249 (29.8%)
> 5.1	68 (34.0%)	3 (1.3%)	14 (3.4%)	85 (10.2%)
Missing	1	0	1	2
DAS28-ESR				
N	200	223	411	834
平均値	5.20	3.18	3.10	3.63
SD	1.44	1.24	1.29	1.58
最小値	0.7	0.0	0.5	0.0
中央値	5.30	3.04	2.99	3.43
最大値	9.0	6.6	7.5	9.0
DAS28-ESR カテゴリ				
≤ 3.2	17 (8.5%)	126 (56.5%)	229 (55.7%)	372 (44.6%)
> 3.2, ≤ 5.1	73 (36.5%)	77 (34.5%)	153 (37.2%)	303 (36.3%)
> 5.1	110 (55.0%)	20 (9.0%)	29 (7.1%)	159 (19.1%)
Missing	1	1	1	3

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を示した。

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.1.2.2.2

2.7.3.3.1.4　治験薬の曝露

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］での投与群ごとの治験薬投与期間の平均値は 69.0～78.1 日であった。投与期間の中央値は，プラセボ群 83.5 日，ペフィシチニブ群はいずれも 84.0 日であった。服薬率の平均値は全ての投与群で 99%を超えた（表 2.7.3- 30）。

表 2.7.3- 30　　治験薬の曝露（SAF）（CL-RAJ1）

項目	プラセボ群 (N=56)	25 mg 群 (N=55)	50 mg 群 (N=57)	100 mg 群 (N=55)	150 mg 群 (N=58)
投与期間（日）					
例数	56	55	57	55	58
平均値	69.0	74.8	75.2	71.7	78.1
標準偏差	26.5	20.3	21.8	24.8	17.7
最小値	7	8	7	6	7
中央値	83.5	84.0	84.0	84.0	84.0
最大値	91	91	91	91	91
カテゴリ別投与期間，n (%)					
1～8 日	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (3.5%)	2 (3.6%)	1 (1.7%)
9～15 日	4 (7.1%)	0	1 (1.8%)	3 (5.5%)	1 (1.7%)
16～29 日	6 (10.7%)	4 (7.3%)	3 (5.3%)	3 (5.5%)	1 (1.7%)
30～57 日	2 (3.6%)	5 (9.1%)	2 (3.5%)	2 (3.6%)	2 (3.4%)
58～85 日	37 (66.1%)	39 (70.9%)	43 (75.4%)	44 (80.0%)	47 (81.0%)
> 85 日	6 (10.7%)	6 (10.9%)	6 (10.5%)	1 (1.8%)	6 (10.3%)
服薬率（%）					
例数	56	55	57	55	58
平均値	99.96	99.61	99.35	99.76	99.81
標準偏差	0.23	1.48	2.11	0.77	0.56
最小値	98.8	91.7	90.5	96.4	97.2
中央値	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
最大値	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
カテゴリ別服薬率，n (%)					
< 50%	0	0	0	0	0
≥ 50%, < 75%	0	0	0	0	0
≥ 75%, < 90%	0	0	0	0	0
≥ 90%	56 (100.0%)	55 (100.0%)	57 (100.0%)	55 (100.0%)	58 (100.0%)

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.2.1.1，Table 12.2.1.3

第 3 相試験［CL-RAJ3］での 12 週までの投与群ごとの治験薬投与期間の平均値は 77.6～83.6 日であった。投与期間の中央値は，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 群では 84.0 日，参照薬のエタネルセプト群では 85.0 日であった。服薬率の平均値は全ての投与群で 95%以上であった（表 2.7.3- 31）。

表 2.7.3- 31　　12 週時点までの治験薬の曝露（SAF）（CL-RAJ3）

項目	プラセボ群 (N=101)	ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=104)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=102)	エタネルセプト群 (N=200)
投与期間（日）				
例数	101	104	102	200
平均値	77.6	78.8	81.2	83.6
標準偏差	19.9	17.5	12.8	9.6
最小値	1	2	8	22
中央値	84.0	84.0	84.0	85.0
最大値	107	91	92	98
カテゴリ別投与期間，n (%)				
1～28 日	8 (7.9%)	5 (4.8%)	2 (2.0%)	1 (0.5%)
29～56 日	2 (2.0%)	3 (2.9%)	4 (3.9%)	4 (2.0%)
57～84 日	73 (72.3%)	81 (77.9%)	69 (67.6%)	34 (17.0%)
85 日以上	18 (17.8%)	15 (14.4%)	27 (26.5%)	161 (80.5%)
服薬率（%）				
例数	101	104	102	200
平均値	97.81	96.94	97.62	98.36
標準偏差	4.95	7.65	5.82	7.91
最小値	67.4	65.4	66.7	40.0
中央値	100.00	100.00	100.00	100.00
最大値	100.0	100.0	100.0	109.1
カテゴリ別服薬率，n (%)				
< 50%	0	0	0	1 (0.5%)
≥ 50%, < 75%	1 (1.0%)	5 (4.8%)	3 (2.9%)	3 (1.5%)
≥ 75%, < 90%	5 (5.0%)	5 (4.8%)	4 (3.9%)	8 (4.0%)
≥ 90%	95 (94.1%)	94 (90.4%)	95 (93.1%)	188 (94.0%)

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.2.1.1.1.1，Table 12.2.1.2.1.1

第 3 相試験［CL-RAJ3］の全期間でのペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群の治験薬投与期間の平均値は 299.9 日及び 324.3 日，投与期間の中央値はいずれも 364.0 日であった。参照薬のエタネルセプト群の治験薬投与期間の平均値は 332.1 日，投与期間の中央値は 365.0 日であった。服薬率の平均値はいずれも 95%以上であった。12 週以降にペフィシチニブ 100 mg 又は 150 mg が投与された患者での治験薬の曝露状況は表に示す通りであった（表 2.7.3- 32）。

表 2.7.3- 32　　全期間での治験薬の曝露（SAF）（CL-RAJ3）

項目	プラセボ群		ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=104)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=102)	エタネルセプト群 (N=200)
	12 週以降ペフィシチニブ				
	100 mg (N=43)	150 mg (N=47)			
投与期間（日）					
例数	43	47	104	102	200
平均値	340.9	344.1	299.9	324.3	332.1
標準偏差	56.3	50.7	112.5	97.4	86.1
最小値	142	157	2	8	22
中央値	364.0	364.0	364.0	364.0	365.0
最大値	371	371	371	371	374

項目	プラセボ群		ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=104)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=102)	エタネルセプト群 (N=200)
	12 週以降ペフィシチニブ				
	100 mg (N=43)	150 mg (N=47)			
カテゴリ別投与期間，n (%)					
1～84 日	0	0	8 (7.7%)	8 (7.8%)	8 (4.0%)
85～196 日	2 (4.7%)	2 (4.3%)	14 (13.5%)	5 (4.9%)	14 (7.0%)
197～280 日	5 (11.6%)	3 (6.4%)	6 (5.8%)	3 (2.9%)	7 (3.5%)
281～364 日	25 (58.1%)	30 (63.8%)	56 (53.8%)	57 (55.9%)	24 (12.0%)
365 日以上	11 (25.6%)	12 (25.5%)	20 (19.2%)	29 (28.4%)	147 (73.5%)
服薬率（%）					
例数	43	47	104	102	200
平均値	97.70	97.01	96.44	96.58	97.24
標準偏差	2.93	4.37	6.33	6.34	6.67
最小値	90.2	78.4	66.7	64.1	40.0
中央値	98.90	98.90	99.01	99.18	100.00
最大値	100.0	100.3	100.0	100.0	106.7
カテゴリ別服薬率，n (%)					
< 50%	0	0	0	0	1 (0.5%)
≥ 50%, < 75%	0	0	2 (1.9%)	4 (3.9%)	3 (1.5%)
≥ 75%, < 90%	0	2 (4.3%)	9 (8.7%)	3 (2.9%)	10 (5.0%)
≥ 90%	43 (100.0%)	45 (95.7%)	93 (89.4%)	95 (93.1%)	186 (93.0%)

プラセボ群の患者数は 12 週以降にペフィシチニブ 100 mg 又は 150 mg が投与された患者のみを対象としているため，合計がプラセボ群の SAF 全例と一致しない。

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.2.1.1.1.2，Table 12.2.1.2.1.2

第 3 相試験［CL-RAJ4］での 12 週までの投与群ごとの治験薬投与期間の平均値は 80.0～81.5 日であった。投与期間の中央値はいずれの投与群でも 84.0 日であった。服薬率の平均値は全ての投与群で 95%以上であった（表 2.7.3- 33）。

表 2.7.3- 33　12 週時点までの治験薬の曝露（SAF）（CL-RAJ4）

項目	プラセボ群 (N=170)	ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=174)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=174)
投与期間（日）			
例数	170	174	174
平均値	80.0	81.4	81.5
標準偏差	13.8	11.9	12.0
最小値	5	9	12
中央値	84.0	84.0	84.0
最大値	91	91	91
カテゴリ別投与期間，n (%)			
1～28 日	6 (3.5%)	4 (2.3%)	3 (1.7%)
29～56 日	2 (1.2%)	2 (1.1%)	4 (2.3%)
57～84 日	130 (76.5%)	136 (78.2%)	127 (73.0%)
85 日以上	32 (18.8%)	32 (18.4%)	40 (23.0%)

項目	プラセボ群 (N=170)	ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=174)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=174)
服薬率（%）			
例数	170	174	174
平均値	98.00	97.94	96.85
標準偏差	7.61	5.80	8.77
最小値	22.7	56.3	48.3
中央値	100.00	100.00	100.00
最大値	100.0	100.0	100.0
カテゴリ別服薬率，n (%)			
< 50%	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
≥ 50%, < 75%	3 (1.8%)	4 (2.3%)	8 (4.6%)
≥ 75%, < 90%	3 (1.8%)	5 (2.9%)	5 (2.9%)
≥ 90%	163 (95.9%)	165 (94.8%)	160 (92.0%)

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.2.1.1.1.1，Table 12.2.1.2.1.1

第 3 相試験［CL-RAJ4］の全期間でのペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群の治験薬投与期間の平均値は 333.7 日及び 334.0 日，投与期間の中央値はいずれも 364.0 日であった。服薬率の平均値はいずれも 95%以上であった。12 週又は 28 週以降にペフィシチニブ 100 mg 又は 150 mg が投与された患者での治験薬の曝露状況は表に示す通りであった（表 2.7.3- 34）。

表 2.7.3- 34　全期間での治験薬の曝露（SAF）（CL-RAJ4）

項目	プラセボ群				ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=174)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=174)
	12 週以降ペフィシチニブ		28 週以降ペフィシチニブ			
	100 mg (N=37)	150 mg (N=38)	100 mg (N=39)	150 mg (N=34)		
投与期間（日）						
例数	37	38	39	34	174	174
平均値	352.1	341.1	352.0	360.6	333.7	334.0
標準偏差	43.6	63.1	35.2	24.6	81.9	83.8
最小値	133	79	224	222	9	12
中央値	364.0	363.0	364.0	364.0	364.0	364.0
最大値	371	371	371	371	371	371
カテゴリ別投与期間，n (%)						
1～84 日	0	1 (2.6%)	0	0	7 (4.0%)	8 (4.6%)
85～196 日	1 (2.7%)	1 (2.6%)	0	0	9 (5.2%)	8 (4.6%)
197～280 日	2 (5.4%)	2 (5.3%)	3 (7.7%)	1 (2.9%)	8 (4.6%)	4 (2.3%)
281～364 日	23 (62.2%)	28 (73.7%)	27 (69.2%)	22 (64.7%)	112 (64.4%)	106 (60.9%)
365 日以上	11 (29.7%)	6 (15.8%)	9 (23.1%)	11 (32.4%)	38 (21.8%)	48 (27.6%)
服薬率（%）						
例数	37	38	39	34	174	174
平均値	98.89	97.69	97.94	98.62	97.76	96.25
標準偏差	1.74	5.61	2.85	2.30	4.43	7.55
最小値	92.3	67.0	90.5	90.2	56.3	48.3
中央値	99.73	99.45	99.45	99.73	99.45	99.02
最大値	100.0	100.0	100.0	100.0	100.3	100.1

項目	プラセボ群				ペフィシチニブ 100 mg 群 (N=174)	ペフィシチニブ 150 mg 群 (N=174)
	12 週以降ペフィシチニブ		28 週以降ペフィシチニブ			
	100 mg (N=37)	150 mg (N=38)	100 mg (N=39)	150 mg (N=34)		
カテゴリ別服薬率，n (%)						
＜50%	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
≥50%, ＜75%	0	1 (2.6%)	0	0	1 (0.6%)	3 (1.7%)
≥75%, ＜90%	0	0	0	0	5 (2.9%)	9 (5.2%)
≥90%	37 (100.0%)	37 (97.4%)	39 (100.0%)	34 (100.0%)	168 (96.6%)	161 (92.5%)

プラセボ群の患者数は 12 週又は 28 週以降にペフィシチニブ 100 mg 又は 150 mg が投与された患者のみを対象としているため，合計がプラセボ群の SAF 全例と一致しない。

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.2.1.1.1.2，Table 12.2.1.2.1.2

継続投与試験［CL-RAJ2］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（表 2.7.3- 35）。

表 2.7.3- 35　治験薬の曝露（SAF）（CL-RAJ2）

項目／統計量	先行試験			合計 (N=843)
	RAJ1 (N=201)	RAJ3 (N=225)	RAJ4 (N=417)	
投与期間（月）				
例数	201	225	417	843
平均値	41.64	17.92	16.16	22.70
標準偏差	24.60	7.28	8.01	17.39
最小値	0.5	0.9	0.1	0.1
中央値	51.06	18.43	15.34	18.20
最大値	70.7	32.1	33.1	70.7
カテゴリ別投与期間（月），n (%)				
＞0, ≤1	2 (1.0%)	1 (0.4%)	4 (1.0%)	7 (0.8%)
＞1, ≤3	2 (1.0%)	7 (3.1%)	11 (2.6%)	20 (2.4%)
＞3, ≤6	13 (6.5%)	9 (4.0%)	17 (4.1%)	39 (4.6%)
＞6, ≤12	24 (11.9%)	29 (12.9%)	123 (29.5%)	176 (20.9%)
＞12, ≤24	27 (13.4%)	135 (60.0%)	171 (41.0%)	333 (39.5%)
＞24, ≤36	15 (7.5%)	44 (19.6%)	91 (21.8%)	150 (17.8%)
＞36, ≤48	11 (5.5%)	0	0	11 (1.3%)
＞48, ≤60	38 (18.9%)	0	0	38 (4.5%)
＞60, ≤72	69 (34.3%)	0	0	69 (8.2%)
＞72	0	0	0	0
服薬率（%）				
例数	201	225	417	843
平均値	98.82	96.33	96.44	96.98
標準偏差	1.89	4.52	3.22	3.53
最小値	85.8	62.4	78.9	62.4
中央値	99.46	97.39	97.02	97.90
最大値	100.1	101.2	101.5	101.5
カテゴリ別服薬率，n (%)				
≥50%, ＜75%	0	2 (0.9%)	0	2 (0.2%)
≥75%, ＜90%	2 (1.0%)	9 (4.0%)	19 (4.6%)	30 (3.6%)
≥90%	199 (99.0%)	214 (95.1%)	398 (95.4%)	811 (96.2%)

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.2.1.1.1，Table 12.2.1.2.1

継続投与試験［CL-RAJ2］の試験期間中に増量を経験した患者は 354 例（42.0%），減量を経験した患者は 41 例（4.9%）であった。試験期間中の最大 1 日投与量は，50 mg，100 mg 及び 150 mg でそれぞれ 39 例（4.6%），561 例（66.5%）及び 243 例（28.8%）であった（表 2.7.3- 36）。

表 2.7.3- 36　治験薬の投与量調節（SAF）（CL-RAJ2）

項目／カテゴリ	先行試験			合計 (N=843)
	RAJ1 (N=201)	RAJ3 (N=225)	RAJ4 (N=417)	
試験期間中の増量の有無				
なし	39 (19.4%)	156 (69.3%)	294 (70.5%)	489 (58.0%)
あり	162 (80.6%)	69 (30.7%)	123 (29.5%)	354 (42.0%)
増量した回数（回）				
0	39 (19.4%)	156 (69.3%)	294 (70.5%)	489 (58.0%)
1	102 (50.7%)	64 (28.4%)	119 (28.5%)	285 (33.8%)
2	56 (27.9%)	5 (2.2%)	2 (0.5%)	63 (7.5%)
≥3	4 (2.0%)	0	2 (0.5%)	6 (0.7%)
試験期間中の減量の有無				
なし	192 (95.5%)	210 (93.3%)	400 (95.9%)	802 (95.1%)
あり	9 (4.5%)	15 (6.7%)	17 (4.1%)	41 (4.9%)
減量した回数（回）				
0	192 (95.5%)	210 (93.3%)	400 (95.9%)	802 (95.1%)
1	7 (3.5%)	14 (6.2%)	17 (4.1%)	38 (4.5%)
2	2 (1.0%)	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)
≥3	0	0	0	0
試験期間中の休薬の有無				
なし	145 (72.1%)	172 (76.4%)	312 (74.8%)	629 (74.6%)
あり	56 (27.9%)	53 (23.6%)	105 (25.2%)	214 (25.4%)
試験期間中の中断の有無				
なし	133 (66.2%)	164 (72.9%)	320 (76.7%)	617 (73.2%)
あり	68 (33.8%)	61 (27.1%)	97 (23.3%)	226 (26.8%)
最大投与量				
50 mg	39 (19.4%)	0	0	39 (4.6%)
100 mg	104 (51.7%)	160 (71.1%)	297 (71.2%)	561 (66.5%)
150 mg	58 (28.9%)	65 (28.9%)	120 (28.8%)	243 (28.8%)

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.2.1.3.1

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　主要評価項目の結果の比較

2.7.3.3.2.1.1　12 週時の ACR20%改善率

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］では，LOCF 法によって欠測値を補完した 12 週時の ACR20%改善率を主要評価項目とした。

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。

いずれの試験でもペフィシチニブ 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示されており，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 群の用量反応の傾向はほぼ同様であった（表 2.7.3- 37）。

表 2.7.3- 37　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率（FAS）（CL-RAJ3，CL-RAJ4，CL-RAJ1）

投与群	N	レスポンダー n (%)	改善率のプラセボ群との比較†		
			差（95% CI）（%）	オッズ比（95% CI）	P 値
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
プラセボ群	101	31 (30.7%)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	104	60 (57.7%)	27.0	3.13 (1.76, 5.58)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	102	76 (74.5%)	43.8	6.59 (3.56, 12.20)	< 0.001 ***
エタネルセプト群	200	167 (83.5%)	52.8	--	--
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
プラセボ群	170	37 (21.8%)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	174	102 (58.6%)	36.9 (26.7, 47.0)	--	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	174	112 (64.4%)	42.6 (32.6, 52.6)	--	< 0.001 ***
後期第 2 相試験［CL-RAJ1］					
プラセボ群	56	6 (10.7%)	--		
ペフィシチニブ 25 mg 群	55	13 (23.6%)	12.9 (-2.7, 28.6)	--	0.082
ペフィシチニブ 50 mg 群	57	18 (31.6%)	20.9 (4.6, 37.2)	--	0.021 *
ペフィシチニブ 100 mg 群	55	30 (54.5%)	43.8 (26.6, 61.1)	--	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	58	38 (65.5%)	54.8 (38.4, 71.2)	--	< 0.001 ***

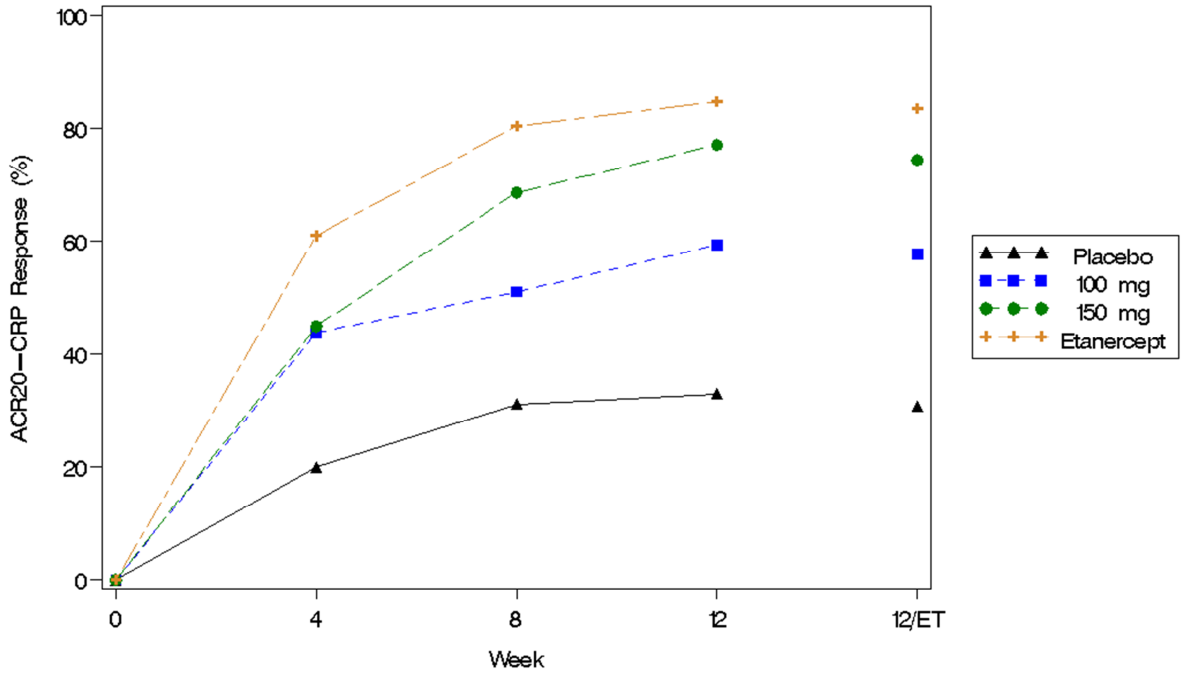
†: 第 3 相試験［CL-RAJ3］では, 投与群を因子, 過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無, 治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。P 値は Wald のカイ 2 乗検定を用いた。多重性を考慮するため閉手順検定を行った。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。第 3 相試験［CL-RAJ4］では，Fisher 検定を用いて

プラセボ群との対比較を行った。多重性を考慮するため閉手順検定を行った。後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では，Fisher 検定を用いてプラセボ群と対比較を行った。多重性の調整には Hochberg の方法を用いた。
* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.1.1.1, CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.1.1.1.1, CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.1.1.1

12 週時までの ACR20%改善率の推移の比較では，第 3 相試験［CL-RAJ3］と第 3 相試験［CL-RAJ4］のいずれの試験でも，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群は投与 4 週時点に改善例が認められ，12 週まで徐々に改善率の上昇が認められた。また，参照薬のエタネルセプト群でも同様の推移が確認された（図 2.7.3- 1，図 2.7.3- 2）。

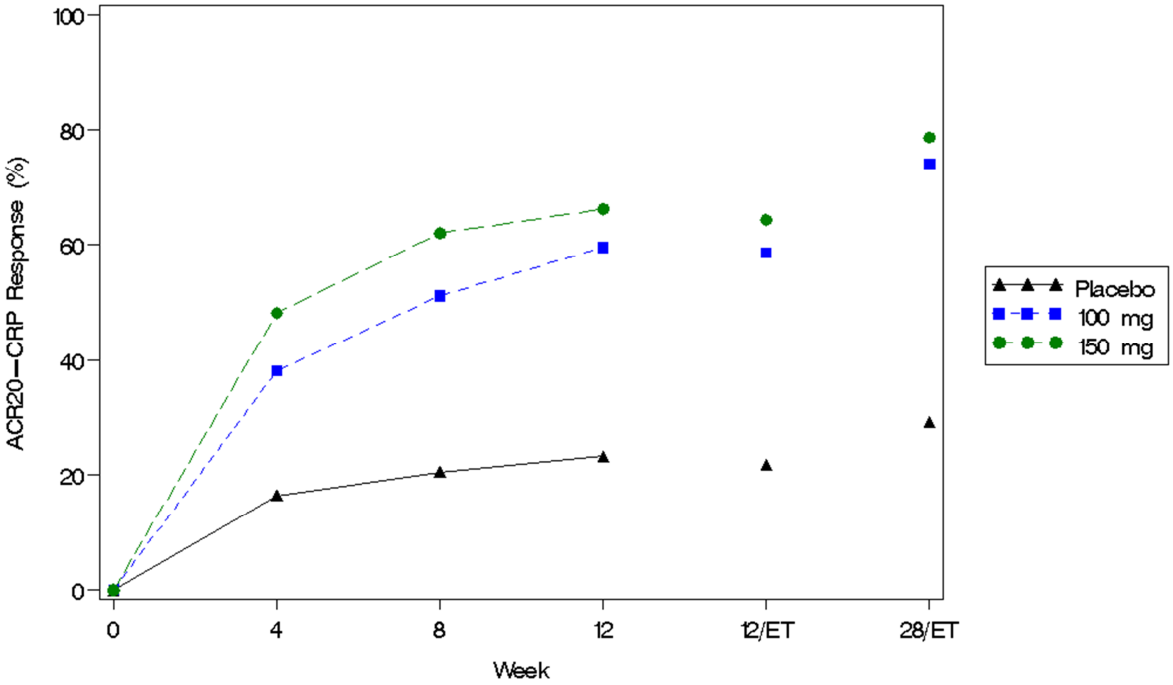
後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では，ペフィシチニブ 50 mg 群，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群で投与 1 週時点から改善例がみられ，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群では，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］と同様，12 週まで徐々に改善率の上昇が認められた（図 2.7.3- 3）。

図 2.7.3- 1　　12 週時までの ACR20%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ3）



12/ET：Week 12/End of Treatment
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Figure 12.3.2.1.1.1

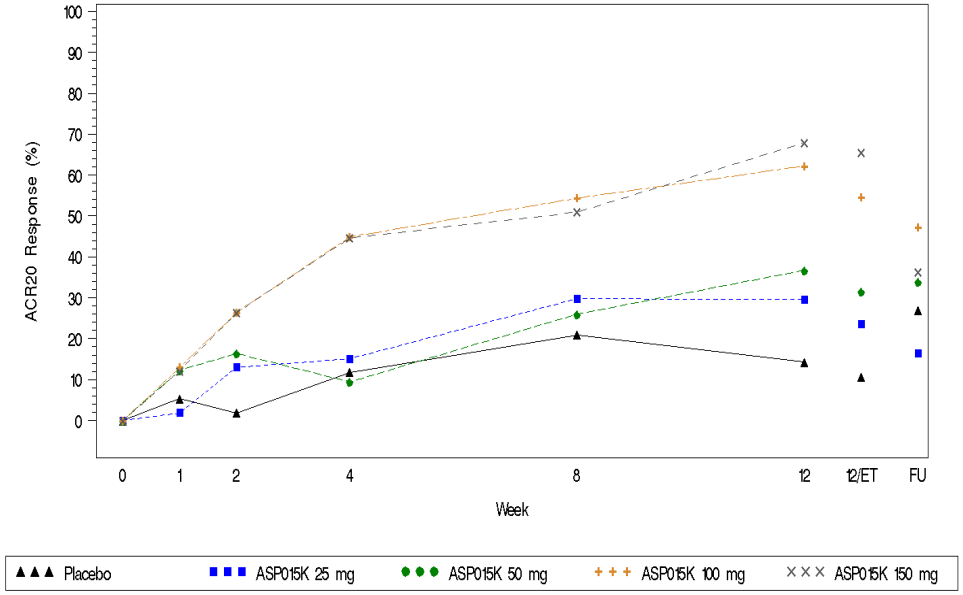
図 2.7.3- 2　　12 週時までの ACR20%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ4）



12/ET：Week 12/End of Treatment，28/ET：Week 28/End of Treatment

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Figure 12.3.2.1.1.1

図 2.7.3- 3　　12 週時までの ACR20%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ1）



12/ET：Week 12/End of Treatment，FU：follow-up

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Figure 12.3.1.1

2.7.3.3.2.1.2　28 週時の mTSS のベースラインからの変化量

第 3 相試験［CL-RAJ4］では LEP 法によって欠測値を補完した 28 週時の mTSS のベースラインからの変化量を 12 週時の ACR20%改善率とともに主要評価項目として関節破壊の抑制効果を評価した。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（表 2.7.3- 38）。

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。

表 2.7.3- 38　28 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ4）

投与群	N	平均値 (SD)	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P 値
プラセボ群	153	3.37 (5.46)	-11.8	0.00	1.17	5.50	31.9	--
ペフィシチニブ 100 mg 群	164	1.62 (4.23)	-2.0	0.00	0.00	1.50	30.3	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	164	1.03 (2.86)	-4.0	0.00	0.00	1.00	15.0	< 0.001 ***

LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数

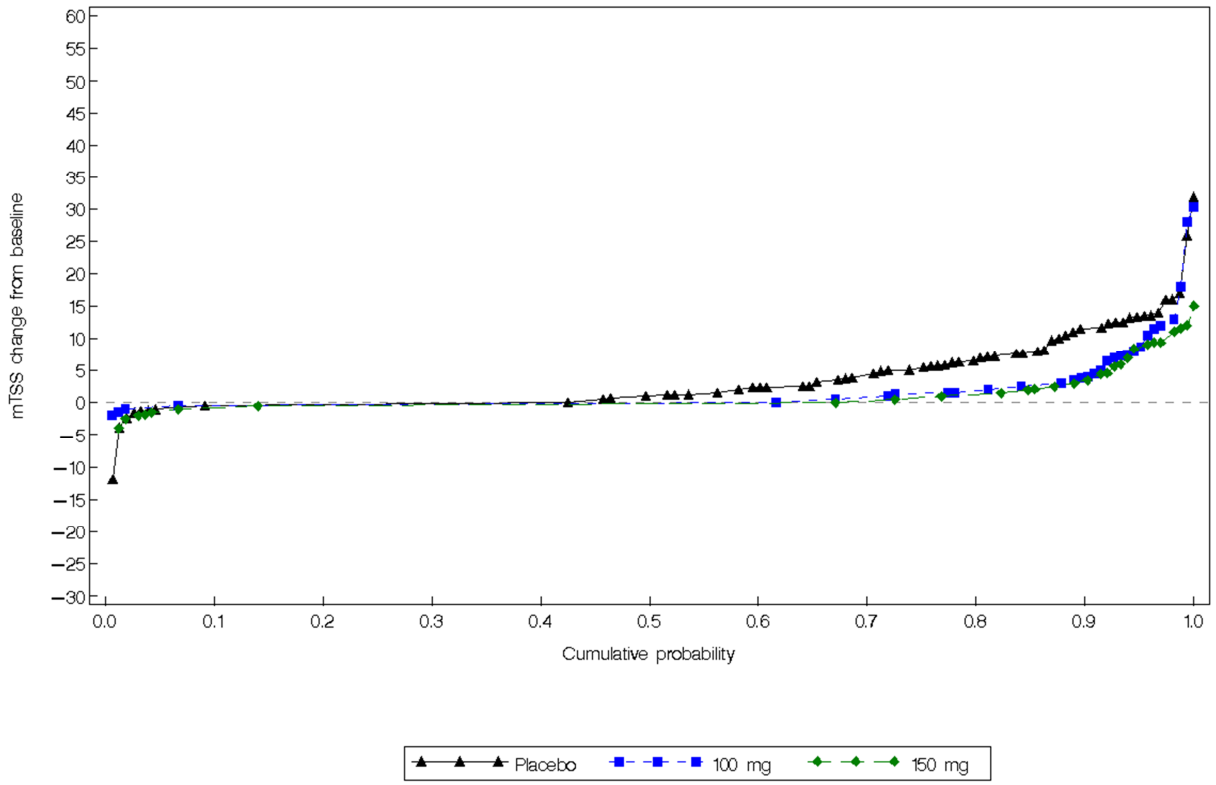
順位変換したデータに対して投与群を因子，ベースラインの mTSS 値を順位変換したデータを共変量とした共分散分析モデルを用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性を考慮するため閉手順検定を行った。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source： CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.1.2.1.1

28 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量の累積確率の図では，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群のいずれの投与群でも mTSS が悪化する患者の割合とその程度がプラセボ群に比べ低くなっており，関節破壊の抑制効果が確認された（図 2.7.3- 4）。

図 2.7.3- 4　　28 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量の累積確率（FAS）（CL-RAJ4）



LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法）
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Figure 12.3.10.1.1.1

2.7.3.3.2.2　副次評価項目の結果の比較

2.7.3.3.2.2.1　ACR 改善率

12 週時までの ACR50%改善率

第 3 相試験［CL-RAJ3］での 12 週時（LOCF）の ACR50%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 8.9%，30.8%及び 42.2%であった。プラセボ群に対する ACR50%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 4.79（2.14，10.75）及び 7.86（3.53，17.50）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 ACR50%改善率は 52.5%であった。

第 3 相試験［CL-RAJ4］での 12 週時（LOCF）の ACR50%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 7.6%，29.9%及び 46.0%であった。プラセボ群との ACR50%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 22.2%及び 38.3%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 ACR50%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 5.4%，7.3%，8.8%，30.9%及び 29.3%であった。プラセボ群との ACR50%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 1.9%，3.4%，25.6%及び 24.0%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。

第 3 相試験［CL-RAJ3］と第 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 群の ACR50%改善率は，それぞれほぼ同様であった。いずれの試験でもペフィシチニブ 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示されており，3 試験の成績には一貫性があると考えられた（表 2.7.3- 39）。

表 2.7.3- 39　12 週時（LOCF）の ACR50%改善率（FAS）（CL-RAJ3，CL-RAJ4，CL-RAJ1）

投与群	N	レスポンダー n (%)	改善率のプラセボ群との比較†		
			差（95% CI）（%）	オッズ比（95% CI）	P 値
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
プラセボ群	101	9 (8.9%)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	104	32 (30.8%)	--	4.79 (2.14, 10.75)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	102	43 (42.2%)	--	7.86 (3.53, 17.50)	< 0.001 ***
エタネルセプト群	200	105 (52.5%)	--	--	--
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
プラセボ群	170	13 (7.6)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	174	52 (29.9)	22.2 (13.8, 30.7)	--	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	174	80 (46.0)	38.3 (29.3, 47.3)	--	< 0.001 ***
後期第 2 相試験［CL-RAJ1］					
プラセボ群	56	3 (5.4%)	--		
ペフィシチニブ 25 mg 群	55	4 (7.3%)	1.9 (-8.9, 12.8)	--	0.716
ペフィシチニブ 50 mg 群	57	5 (8.8%)	3.4 (-7.8, 14.6)	--	0.716
ペフィシチニブ 100 mg 群	55	17 (30.9%)	25.6 (10.2, 40.9)	--	< 0.001***
ペフィシチニブ 150 mg 群	58	17 (29.3%)	24.0 (9.1, 38.8)	--	0.001**

†：第 3 相試験［CL-RAJ3］では，投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。P 値は Wald のカイ 2 乗検定を用いた。多重性の調整は実施しなかった。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。第 3 相試験［CL-RAJ4］及び後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では，Fisher 検定を用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

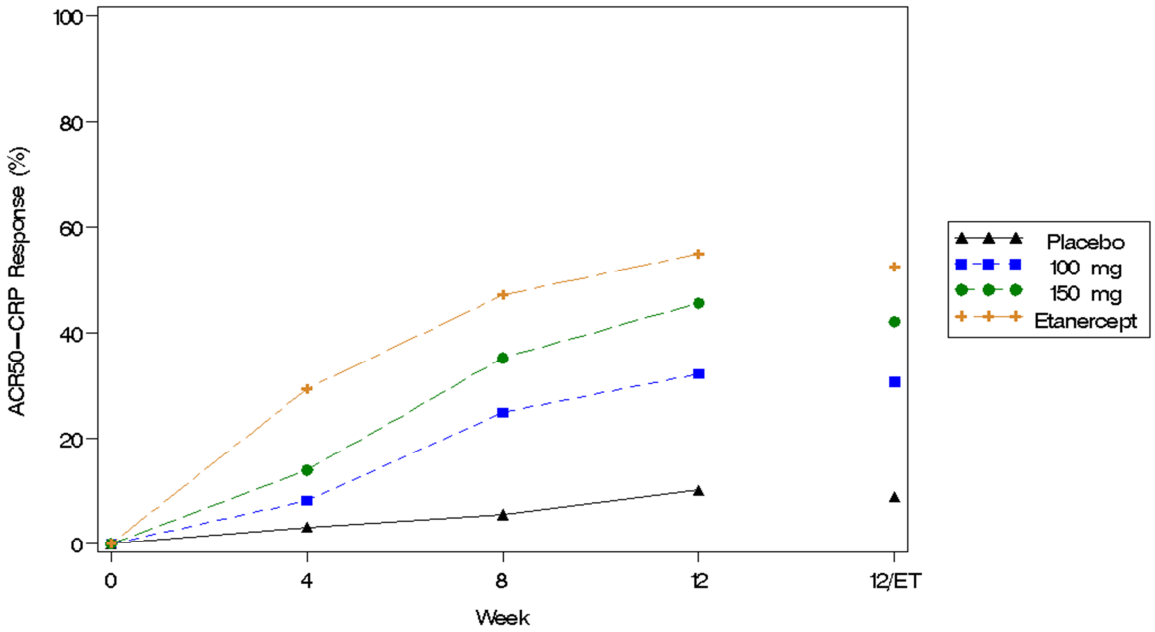
Source： CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.3.1.1.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.3.1.1.1，CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.2.1.1

12 週時までの ACR50%改善率の推移の比較では，第 3 相試験［CL-RAJ3］と第 3 相試験［CL-RAJ4］のいずれの試験でも，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群は投与 4 週時点に改善例が認められ，12 週まで徐々に改善率の上昇が認められた。また，参照薬のエタネルセプト群でも同様の推移が確認された（図 2.7.3- 5，図 2.7.3- 6）。

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群で投与 2 週時点から改善例がみられ，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］と同様，12

週まで徐々に改善率の上昇が認められたが，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群の間に差はみられなかった（図 2.7.3- 7）。

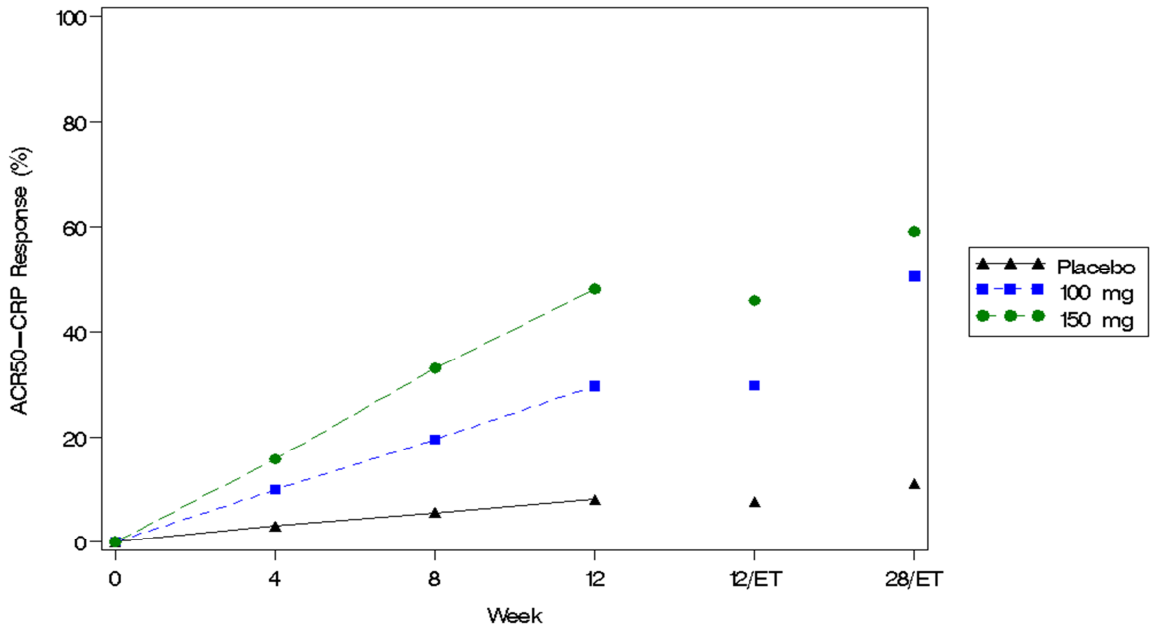
図 2.7.3- 5　　12 週時までの ACR50%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ3）



12/ET：Week 12/End of Treatment

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Figure 12.3.3.1.1.1

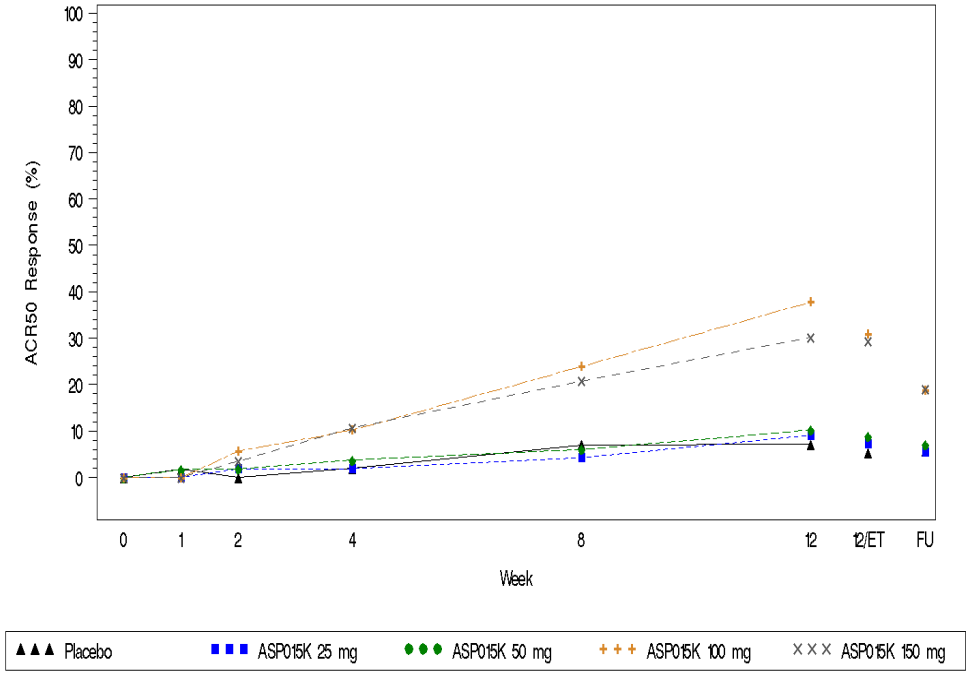
図 2.7.3- 6　　12 週時までの ACR50%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ4）



12/ET：Week 12/End of Treatment，28/ET：Week 28/End of Treatment

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Figure 12.3.3.1.1.1

図 2.7.3- 7　　12 週時までの ACR50%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ1）



12/ET：Week 12/End of Treatment，FU：Follow-up
Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Figure 12.3.1.2

12 週時までの ACR70%改善率

第 3 相試験［CL-RAJ3］での 12 週時（LOCF）の ACR70%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 1.0%，13.5%及び 27.5%であった。プラセボ群に対するペフィシチニブ 150 mg 群の ACR70%改善率のオッズ比（95%信頼区間）は 39.93（5.29，301.61）であり，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 ACR70%改善率は 30.5%であった。なお，ペフィシチニブ 100 mg 群とプラセボ群との比較は，プラセボ群のレスポンダーが 1 例であったこと等から，事前に計画した，投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95%信頼区間は推定できなかった。そこで投与群のみを説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いて追加解析を行った結果，プラセボ群に対するペフィシチニブ 100 mg 群の ACR70%改善率のオッズ比（95%信頼区間）は 15.56（2.01，120.67）であり，ペフィシチニブ 100 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］での 12 週時（LOCF）の ACR70%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 2.4%，12.1%及び 23.6%であった。プラセボ群との ACR70%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 9.7%及び 21.2%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 ACR70%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 1.8%，0.0%，1.8%，16.4%及び 12.1%であった。プラセボ群との ACR70%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-1.8%，0.0%，14.6%及び 10.3%であり，ペフィシチニブ 100 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-RAJ3］と第 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 群の ACR70%改善率は，それぞれほぼ同様であった。後期第 2 相試験［CL-RAJ1］のペフィシチニブ 150 mg 群の ACR70%改善率は, 第 3 相試験[CL-RAJ3]及び第 3 相試験[CL-RAJ4]に比べ低かった（表 2.7.3- 40）。

表 2.7.3- 40　12 週時（LOCF）の ACR70%改善率（FAS）（CL-RAJ3，CL-RAJ4，CL-RAJ1）

投与群	N	レスポンダー n (%)	改善率のプラセボ群との比較†		
			差（95% CI）（%）	オッズ比（95% CI）	P 値
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
プラセボ群	101	1 (1.0%)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	104	14 (13.5%)	--	Not Estimable, 15.56 (2.01, 120.67) ‡	Not Estimable, 0.009 **‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	102	28 (27.5%)	--	39.93 (5.29, 301.61)	< 0.001 ***
エタネルセプト群	200	61 (30.5%)	--	--	--
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
プラセボ群	170	4 (2.4%)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	174	21 (12.1%)	9.7 (3.8, 15.6)	--	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	174	41 (23.6%)	21.2 (13.9, 28.5)	--	< 0.001 ***
後期第 2 相試験［CL-RAJ1］					
プラセボ群	56	1 (1.8%)	--		
ペフィシチニブ 25 mg 群	55	0 (0.0%)	-1.8 (-7.1, 3.5)	--	1.000
ペフィシチニブ 50 mg 群	57	1 (1.8%)	-0.0 (-6.7, 6.6)	--	1.000
ペフィシチニブ 100 mg 群	55	9 (16.4%)	14.6 (2.4, 26.8)	--	0.008**
ペフィシチニブ 150 mg 群	58	7 (12.1%)	10.3 (-0.5, 21.1)	--	0.061

†: 第 3 相試験[CL-RAJ3]では, 投与群を因子, 過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無, 治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。P 値は Wald のカイ 2 乗検定を用いた。多重性の調整は実施しなかった。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。第 3 相試験［CL-RAJ4］及び後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では，Fisher 検定を用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。

‡ : 100 mg 群とプラセボ群との比較では，プラセボ群のレスポンダーが 1 例であったこと等から本試験で計画したロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95%信頼区間の推定，P 値の算出はできなかった。なお，投与群のみを説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いた追加解析の結果, オッズ比（95% CI）は, 15.56 (2.01, 120.67), P 値=0.009 であった。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

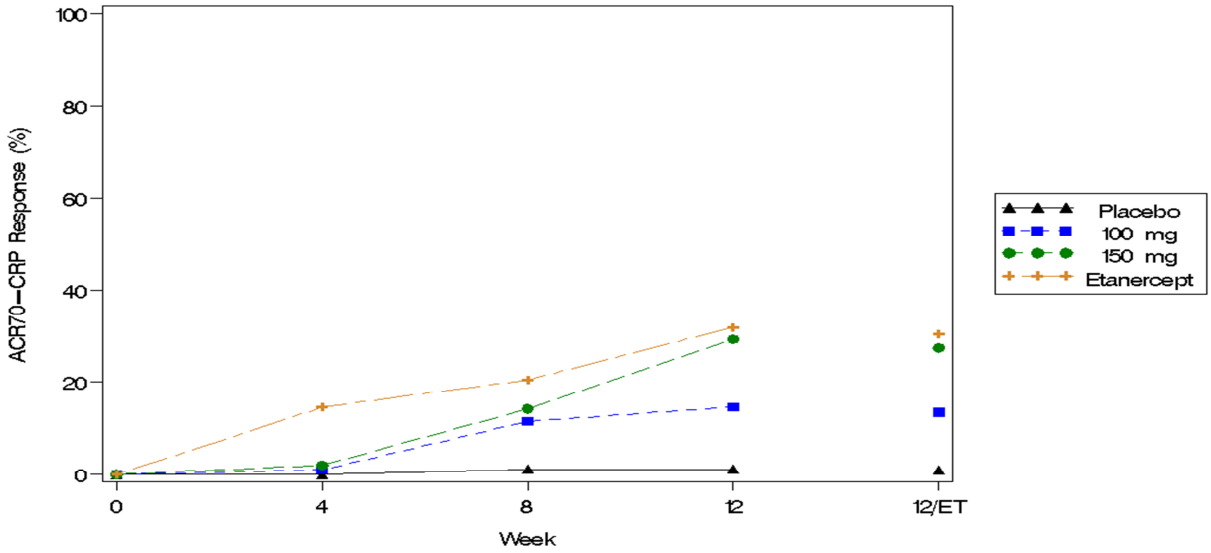
Source： CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.4.1.1.1，Table 12.3.4.1.1.1X，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.4.1.1.1，CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.2.2.1

12 週時までの ACR70%改善率の推移の比較では, 第 3 相試験[CL-RAJ3]と第 3 相試験[CL-RAJ4]のいずれの試験でも，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群は投与 4 週又は 8 週時点に改善例が認められ，12 週にはさらに改善率の上昇が認められた。また，参照薬のエタネ

ルセプト群では投与 4 週時点より改善例が認められ，12 週時点まで徐々に改善率は上昇した（図 2.7.3- 8，図 2.7.3- 9）。

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群で投与 4 週時点から改善例がみられ，12 週まで徐々に改善率の上昇が認められたが，ペフィシチニブ 100 mg 群の ACR70%改善率はペフィシチニブ 150 mg 群より高かった（図 2.7.3- 10）。

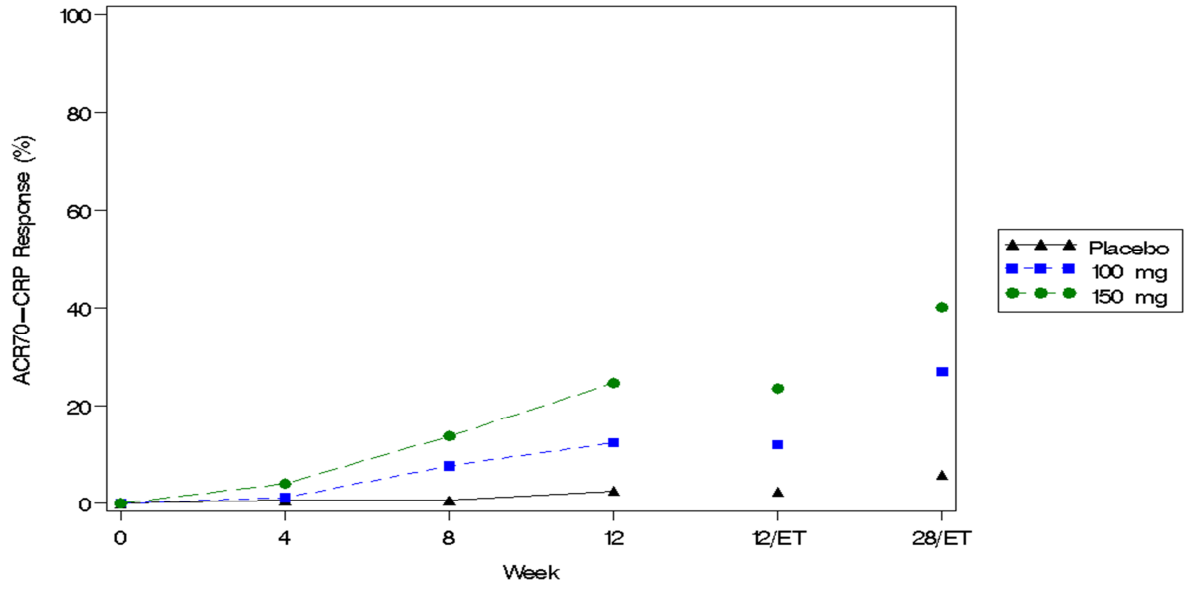
図 2.7.3- 8　　12 週時までの ACR70%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ3）



12/ET：Week 12/End of Treatment

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Figure 12.3.4.1.1.1

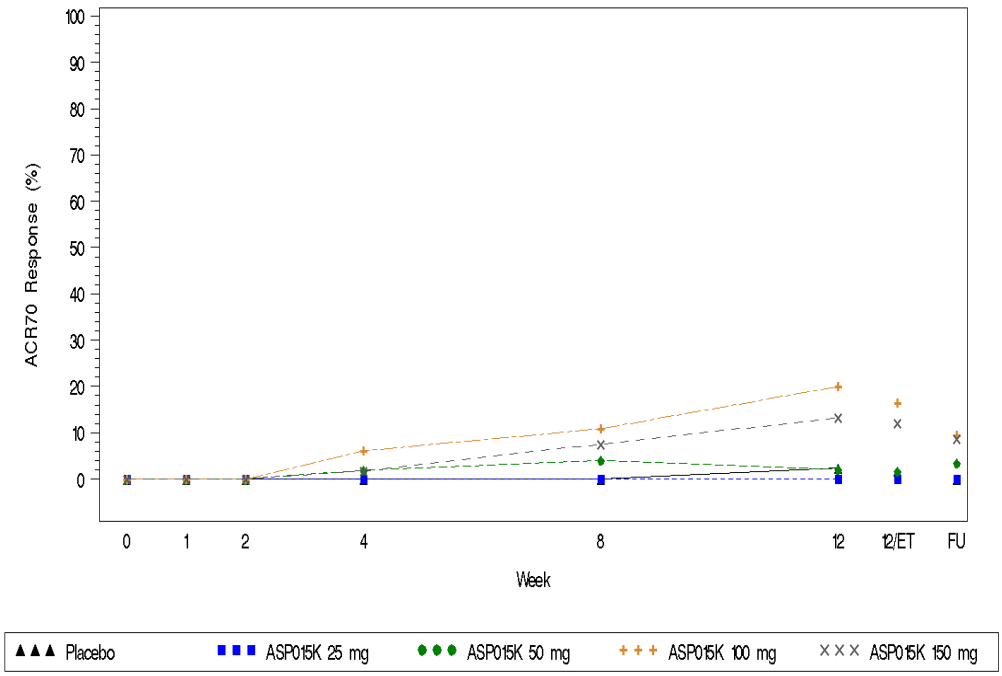
図 2.7.3- 9　　12 週時までの ACR70%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ4）



12/ET：Week 12/End of Treatment，28/ET：Week 28/End of Treatment

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Figure 12.3.4.1.1.1

図 2.7.3- 10　12 週時までの ACR70%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ1）



12/ET：Week 12/End of Treatment，FU：Follow-up
Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Figure 12.3.1.3

52 週時及び 52 週時（LOCF）の ACR 改善率（CL-RAJ3，CL-RAJ4）

第 3 相試験［CL-RAJ3］での 52 週時（LOCF）の ACR20%改善率はペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群でそれぞれ 65.4%及び 84.3%，ACR50%改善率はそれぞれ 43.3%及び 66.7%，ACR70%改善率はそれぞれ 31.7%及び 42.2%であり，52 週の長期投与でも高い改善率が認められた。参照薬のエタネルセプト群の 52 週時（LOCF）の改善率は，ACR20%改善率，ACR50%改善率及び ACR70%改善率でそれぞれ 86.5%，69.0%及び 48.0%であった。また，第 3 相試験［CL-RAJ4］での 52 週時（LOCF）の ACR20%改善率はペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群でそれぞれ 76.4%及び 81.0%, ACR50%改善率はそれぞれ 60.3%及び 62.6%, ACR70%改善率はそれぞれ 35.1%及び 48.3%であり，第 3 相試験［CL-RAJ3］とほぼ同様の成績であった（表 2.7.3- 41，表 2.7.3- 42，表 2.7.3- 43）。

表 2.7.3- 41　52 週時及び 52 週時（LOCF）の ACR20%改善率（FAS）（CL-RAJ3，CL-RAJ4）

試験／投与群	52 週時		52 週時（LOCF）	
	N	レスポンダー，n (%)	N	レスポンダー，n (%)
第 3 相試験［CL-RAJ3］				
ペフィシチニブ 100 mg 群	71	52 (73.2%)	104	68 (65.4%)
ペフィシチニブ 150 mg 群	81	73 (90.1%)	102	86 (84.3%)
プラセボ→100 mg 群（12 週）	34	27 (79.4%)	43	29 (67.4%)
プラセボ→150 mg 群（12 週）	38	31 (81.6%)	47	35 (74.5%)
エタネルセプト群	162	147 (90.7%)	200	173 (86.5%)
第 3 相試験［CL-RAJ4］				
ペフィシチニブ 100 mg 群	145	123 (84.8)	174	133 (76.4)
ペフィシチニブ 150 mg 群	147	128 (87.1)	174	141 (81.0)
プラセボ→100 mg 群（12 週）	33	25 (75.8)	37	27 (73.0)
プラセボ→150 mg 群（12 週）	33	30 (90.9)	38	30 (78.9)
プラセボ→100 mg 群（28 週）	34	31 (91.2)	39	36 (92.3)
プラセボ→150 mg 群（28 週）	33	30 (90.9)	34	31 (91.2)

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.2.1.1.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.2.1.1.2

表 2.7.3- 42　52 週時及び 52 週時（LOCF）の ACR50%改善率（FAS）（CL-RAJ3，CL-RAJ4）

試験／投与群	52 週時		52 週時（LOCF）	
	N	レスポンダー，n (%)	N	レスポンダー，n (%)
第 3 相試験［CL-RAJ3］				
ペフィシチニブ 100 mg 群	71	35 (49.3%)	104	45 (43.3%)
ペフィシチニブ 150 mg 群	81	61 (75.3%)	102	68 (66.7%)
プラセボ→100 mg 群（12 週）	34	16 (47.1%)	43	18 (41.9%)
プラセボ→150 mg 群（12 週）	38	25 (65.8%)	47	26 (55.3%)
エタネルセプト群	162	125 (77.2%)	200	138 (69.0%)
第 3 相試験［CL-RAJ4］				
ペフィシチニブ 100 mg 群	145	97 (66.9)	174	105 (60.3)
ペフィシチニブ 150 mg 群	147	100 (68.0)	174	109 (62.6)
プラセボ→100 mg 群（12 週）	33	21 (63.6)	37	23 (62.2)
プラセボ→150 mg 群（12 週）	33	21 (63.6)	38	21 (55.3)
プラセボ→100 mg 群（28 週）	34	23 (67.6)	39	27 (69.2)
プラセボ→150 mg 群（28 週）	33	23 (69.7)	34	24 (70.6)

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.3.1.1.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.3.1.1.2

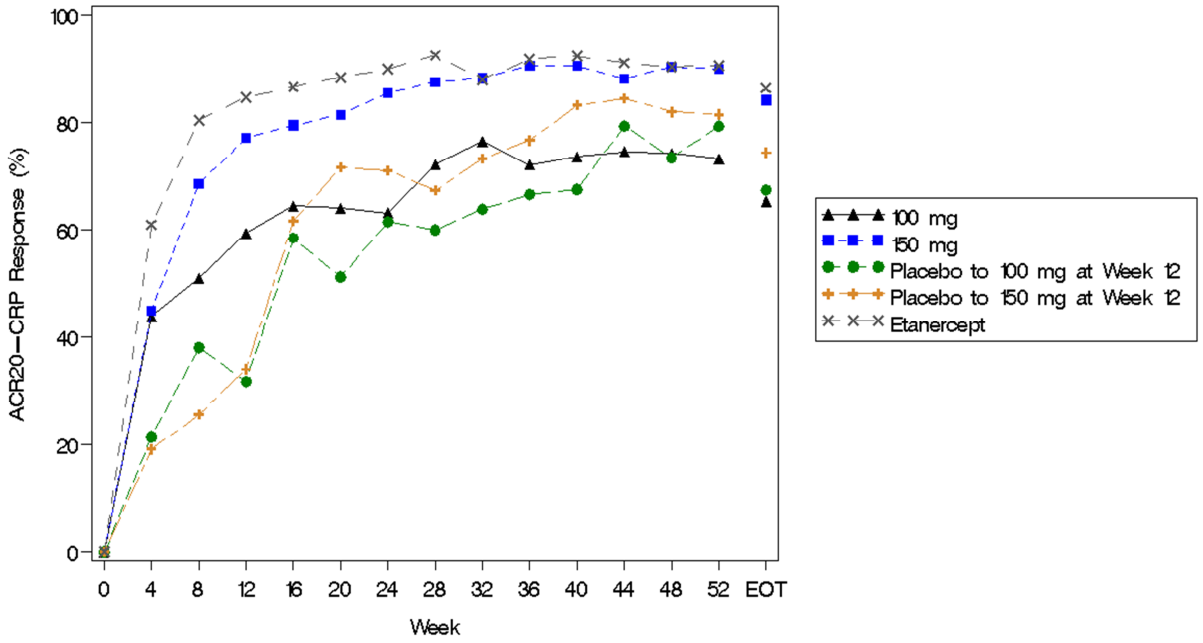
表 2.7.3- 43　52 週時及び 52 週時（LOCF）の ACR70%改善率（FAS）（CL-RAJ3，CL-RAJ4）

試験／投与群	52 週時		52 週時（LOCF）	
	N	レスポンダー，n (%)	N	レスポンダー，n (%)
第 3 相試験［CL-RAJ3］				
ペフィシチニブ 100 mg 群	71	25 (35.2%)	104	33 (31.7%)
ペフィシチニブ 150 mg 群	81	39 (48.1%)	102	43 (42.2%)
プラセボ→100 mg 群（12 週）	34	13 (38.2%)	43	15 (34.9%)
プラセボ→150 mg 群（12 週）	38	16 (42.1%)	47	16 (34.0%)
エタネルセプト群	162	91 (56.2%)	200	96 (48.0%)
第 3 相試験［CL-RAJ4］				
ペフィシチニブ 100 mg 群	145	57 (39.3)	174	61 (35.1)
ペフィシチニブ 150 mg 群	147	77 (52.4)	174	84 (48.3)
プラセボ→100 mg 群（12 週）	33	14 (42.4)	37	15 (40.5)
プラセボ→150 mg 群（12 週）	33	16 (48.5)	38	16 (42.1)
プラセボ→100 mg 群（28 週）	34	15 (44.1)	39	17 (43.6)
プラセボ→150 mg 群（28 週）	33	16 (48.5)	34	17 (50.0)

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.4.1.1.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.4.1.1.2

52 週時までの第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］での ACR20%改善率，ACR50%改善率及び ACR70%改善率の推移の比較では，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（図 2.7.3- 11，図 2.7.3- 12，図 2.7.3- 13，図 2.7.3- 14，図 2.7.3- 15，図 2.7.3- 16）。

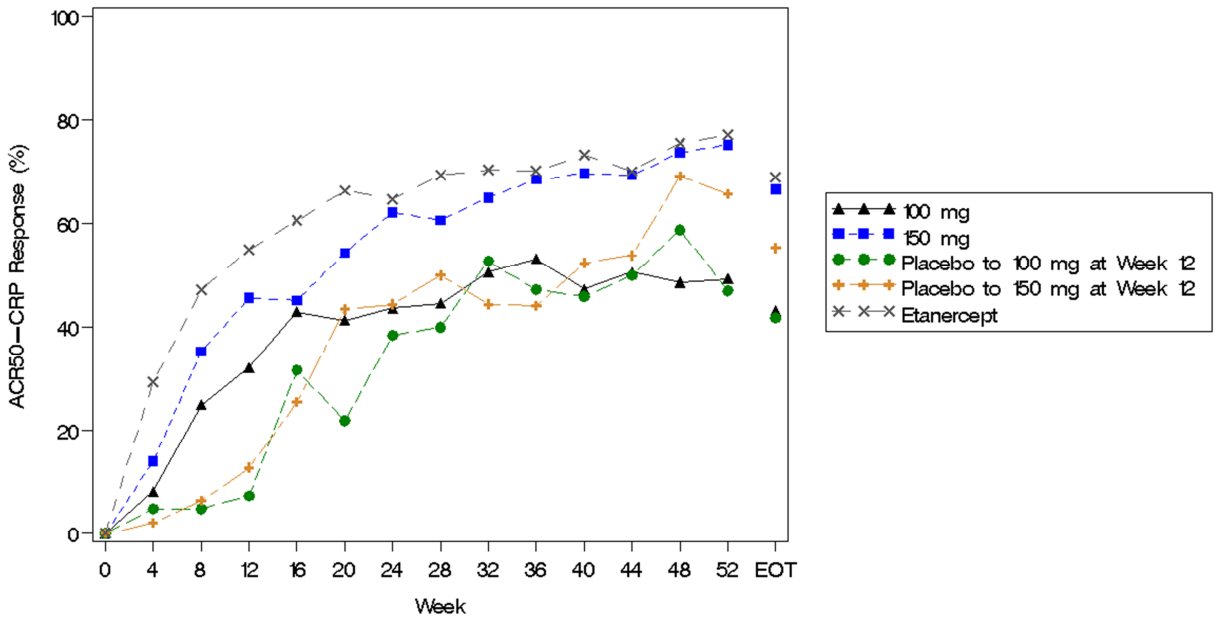
図 2.7.3- 11　52 週時までの ACR20%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ3）



EOT：End of Treatment

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Figure 12.3.2.1.1.2

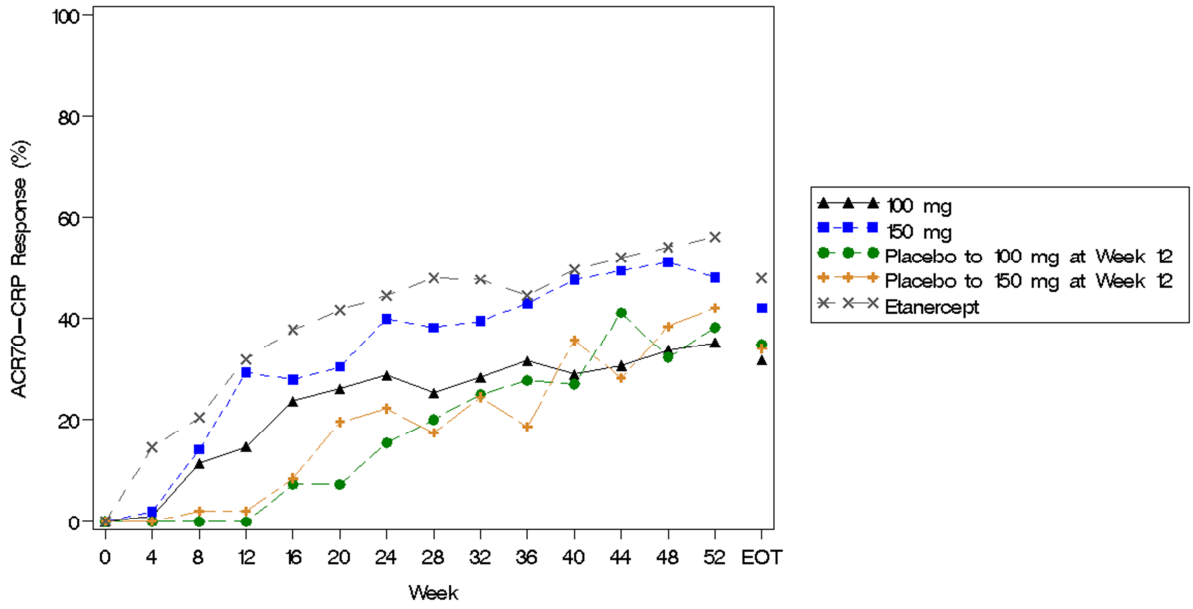
図 2.7.3- 12　52 週時までの ACR50%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ3）



EOT：End of Treatment

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Figure 12.3.3.1.1.2

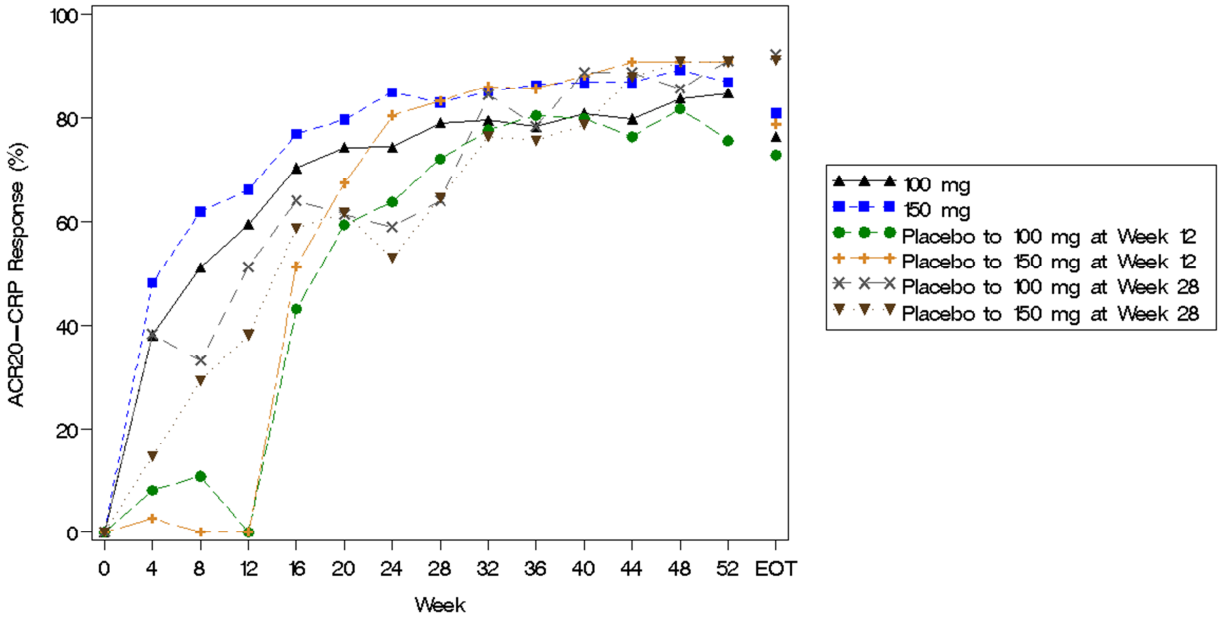
図 2.7.3- 13　52 週時までの ACR70%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ3）



EOT：End of Treatment

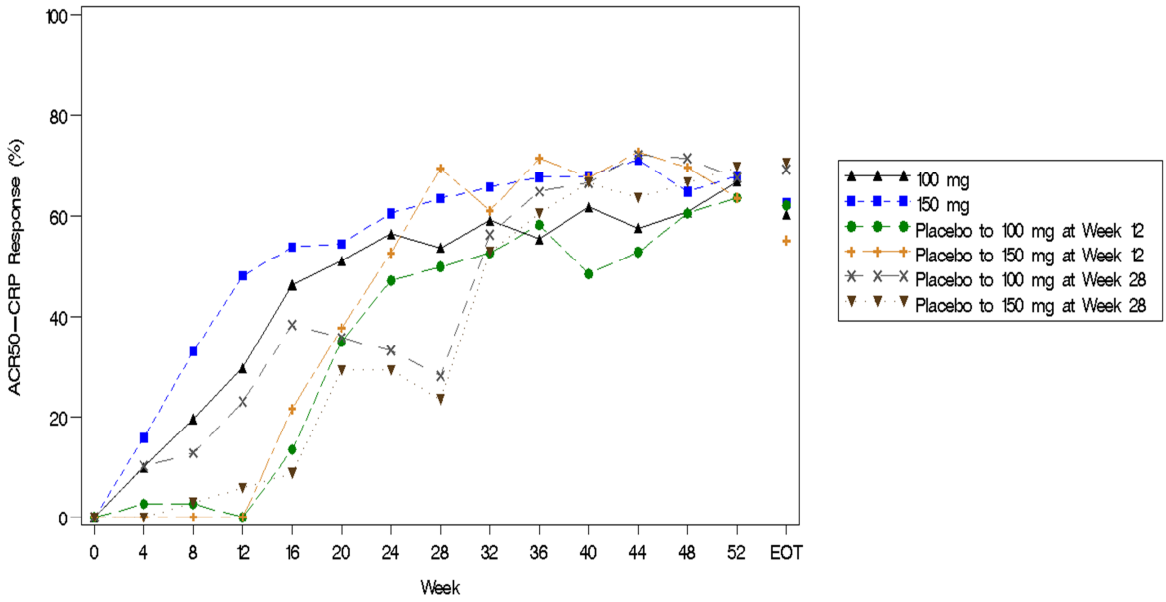
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Figure 12.3.4.1.1.2

図 2.7.3- 14　52 週時までの ACR20%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ4）



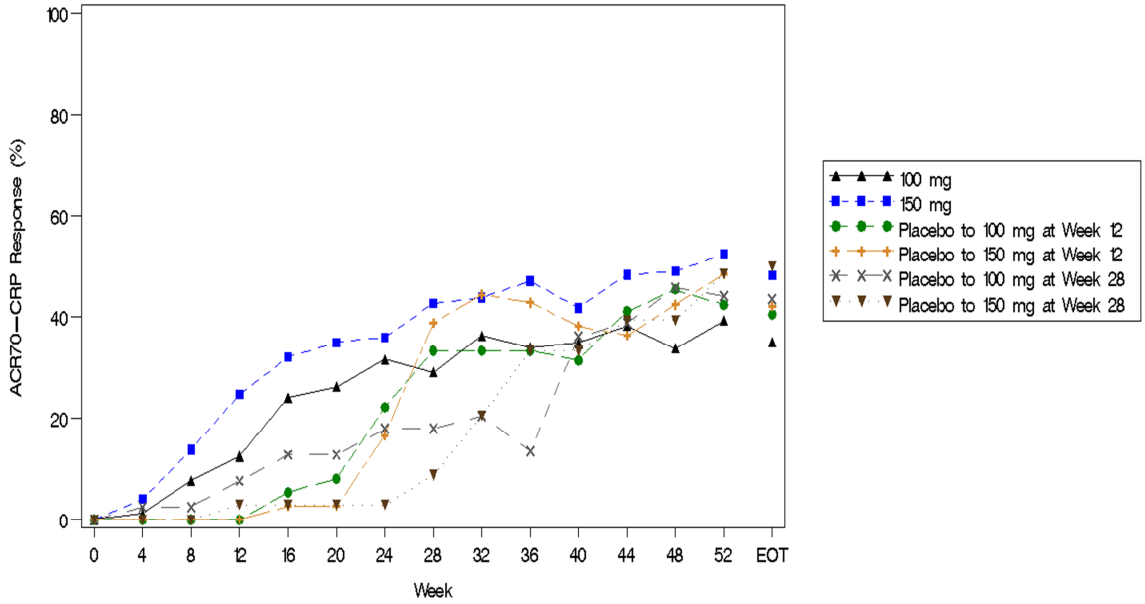
EOT：End of Treatment
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Figure 12.3.2.1.1.2

図 2.7.3- 15　52 週時までの ACR50%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ4）



EOT：End of Treatment
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Figure 12.3.3.1.1.2

図 2.7.3- 16　52 週時までの ACR70%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ4）



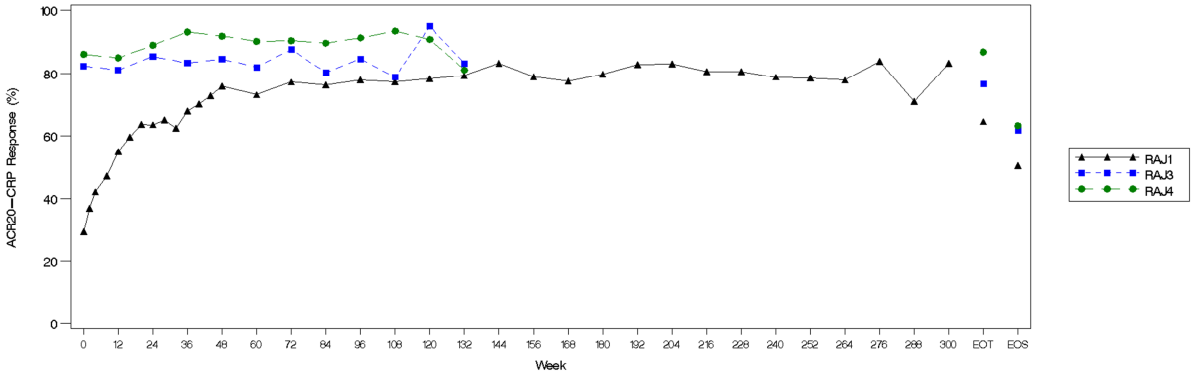
EOT：End of Treatment

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Figure 12.3.4.1.1.2

データカットオフ時までの ACR 改善率（CL-RAJ2）

データカットオフまでの継続投与試験［CL-RAJ2］での先行試験別の ACR20%改善率，ACR50%改善率及び ACR70%改善率の推移は，いずれも試験期間中に低下する傾向はみられず，継続投与期間中の効果の持続が確認された（図 2.7.3- 17，図 2.7.3- 18，図 2.7.3- 19）。

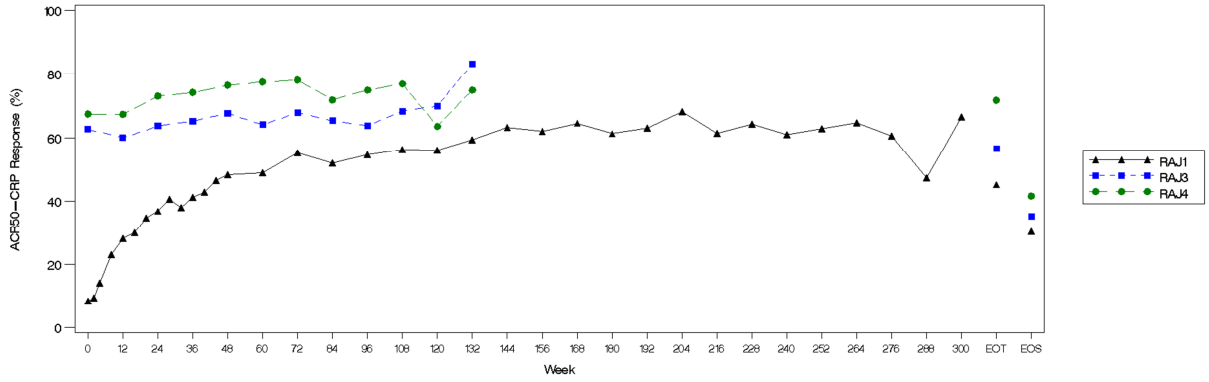
図 2.7.3- 17　データカットオフまでの先行試験別の ACR20%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ2）



EOT：End of Treatment，EOS：End of Study

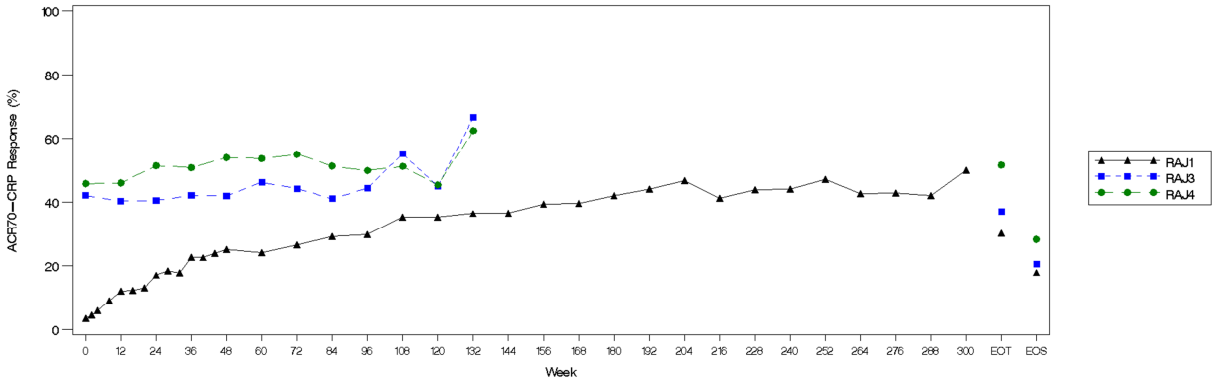
Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Figure 12.3.1.1.1.1

図 2.7.3- 18　データカットオフまでの先行試験別の ACR50%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ2）



EOT：End of Treatment，EOS：End of Study
Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Figure 12.3.3.1.1

図 2.7.3- 19　データカットオフまでの先行試験別の ACR70%改善率の推移（FAS）（CL-RAJ2）



EOT：End of Treatment，EOS：End of Study
Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Figure 12.3.4.1.1

データカットオフまでの継続投与試験［CL-RAJ2］での最大投与量別の ACR20%改善率は，50 mg，100 mg 及び 150 mg でそれぞれ 71.8%，83.6%及び 69.1%であった。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，最大投与量が 100 mg の患者集団の方が，最大投与量が 150mg の患者集団よりも，数値上 ACR20%改善率が高い傾向が認められた（表 2.7.3- 44）。

表 2.7.3- 44　データカットオフ（LOCF）までの最大投与量別の ACR20%改善率（FAS）（CL-RAJ2）

先行試験	最大投与量 50 mg		最大投与量 100 mg		最大投与量 150 mg	
	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)
後期第 2 相試験［CL-RAJ1］	39	28 (71.8%)	104	63 (60.6%)	58	39 (67.2%)
第 3 相試験［CL-RAJ3］	--	--	159	131 (82.4%)	65	41 (63.1%)
第 3 相試験［CL-RAJ4］	--	--	292	270 (92.5%)	120	88 (73.3%)
合計	39	28 (71.8%)	555	464 (83.6%)	243	168 (69.1%)

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.3.1.1.1.5.18

2.7.3.3.2.2.2 ACR コアセット

第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］での ACR コアセットの 12 週時（LOCF）のベースラインからの変化量は，いずれの項目でもペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群ではプラセボ群に比べ良好な改善が認められた。また，いずれの項目でもペフィシチニブ 150 mg 群はペフィシチニブ 100 mg 群に比べベースラインからの変化量が大きかった。参照薬のエタネルセプト群でも全ての項目で改善が認められた。後期第 2 相試験［CL-RAJ1］での ACR コアセットの 12 週時（LOCF）のベースラインからの変化量は，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（表 2.7.3- 45）。

表 2.7.3- 45　ACR コアセットの 12 週時（LOCF）のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ3，CL-RAJ4，CL-RAJ1）

試験	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		ペフィシチニブ 150 mg 群		エタネルセプト群	
	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)
疼痛（圧痛）関節数（68 関節中）												
CL-RAJ3	99	-4.3 (9.2)	--	--	--	--	102	-8.2 (8.8)	101	-9.9 (8.0)	200	-10.7 (7.8)
CL-RAJ4	168	-2.1 (8.2)	--	--	--	--	172	-6.9 (8.6)	171	-9.1 (8.0)	--	--
CL-RAJ1	56	-1.4 (5.5)	55	-2.9 (9.3)	57	-6.1 (7.8)	55	-7.8 (6.6)	58	-9.3 (8.2)	--	--
腫脹関節数（66 関節中）												
CL-RAJ3	99	-3.2 (6.0)	--	--	--	--	102	-6.0 (6.4)	101	-8.4 (5.9)	200	-8.3 (5.5)
CL-RAJ4	168	-2.2 (6.6)	--	--	--	--	172	-5.9 (6.7)	171	-7.6 (6.1)	--	--
CL-RAJ1	56	-2.2 (5.2)	55	-2.4 (6.0)	57	-3.8 (4.9)	55	-5.9 (5.6)	58	-6.4 (5.7)	--	--
患者による疼痛評価												
CL-RAJ3	99	-6.64 (24.61)	--	--	--	--	102	-23.78 (30.75)	101	-30.65 (27.91)	200	-30.82 (27.68)
CL-RAJ4	168	-6.64 (25.22)	--	--	--	--	172	-21.09 (27.04)	171	-26.87 (26.65)	--	--
CL-RAJ1	56	6.26 (20.66)	55	-4.90 (24.87)	57	-10.32 (25.42)	55	-20.16 (27.19)	58	-26.55 (27.81)	--	--
患者による疾患活動性の全般的評価												
CL-RAJ3	99	-7.87 (25.15)	--	--	--	--	102	-23.74 (32.14)	101	-31.59 (27.41)	200	-32.43 (27.39)
CL-RAJ4	168	-7.11 (23.05)	--	--	--	--	172	-21.09 (23.63)	171	-26.57 (25.43)	--	--
CL-RAJ1	56	7.77 (22.64)	55	-7.10 (23.53)	57	-11.35 (26.25)	55	-20.29 (25.14)	58	-24.34 (27.90)	--	--
医師による疾患活動性の全般的評価												
CL-RAJ3	99	-13.94 (24.85)	--	--	--	--	102	-27.69 (25.39)	101	-34.65 (21.19)	200	-37.40 (20.69)
CL-RAJ4	168	-11.88 (21.46)	--	--	--	--	172	-28.83 (22.21)	171	-35.96 (25.00)	--	--
CL-RAJ1	56	-2.21 (20.65)	55	-7.21 (21.49)	57	-15.18 (19.19)	55	-20.28 (24.45)	58	-27.40 (26.79)	--	--
HAQ-DI												
CL-RAJ3	99	0.03 (0.55)	--	--	--	--	102	-0.28 (0.55)	101	-0.37 (0.50)	200	-0.39 (0.48)
CL-RAJ4	168	0.01 (0.47)	--	--	--	--	172	-0.22 (0.44)	171	-0.37 (0.48)	--	--
CL-RAJ1	56	0.17 (0.45)	55	0.14 (0.58)	57	0.05 (0.47)	55	-0.19 (0.44)	58	-0.23 (0.47)	--	--

試験	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		ペフィシチニブ 150 mg 群		エタネルセプト群	
	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)
CRP（mg/dL）												
CL-RAJ3	100	0.022 (1.498)	--	--	--	--	101	-1.056 (1.908)	101	-1.734 (1.906)	200	-1.207 (2.694)
CL-RAJ4	168	-0.001 (2.038)	--	--	--	--	172	-1.499 (1.855)	171	-1.421 (2.182)	--	--
CL-RAJ1	56	0.78 (2.55)	55	-0.21 (2.24)	57	-0.66 (1.81)	55	-1.05 (1.83)	58	-1.31 (1.82)	--	--
ESR（mm/h）												
CL-RAJ3	99	-1.96 (17.82)	--	--	--	--	102	-12.96 (21.51)	101	-23.92 (21.26)	199	-20.92 (21.66)
CL-RAJ4	168	-2.42 (19.71)	--	--	--	--	172	-18.90 (19.85)	170	-22.17 (22.79)	--	--
CL-RAJ1	56	9.75 (20.97)	55	3.64 (19.27)	57	-11.04 (17.83)	55	-14.96 (19.56)	58	-16.60 (18.16)	--	--

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.3.12，Table 12.3.3.14，Table 12.3.3.16，Table 12.3.3.17，Table 12.3.3.18，Table 12.3.3.19，Table 12.3.3.20，Table 12.3.3.21，CL-RAJ3（5.3.5.1.2）Table 12.3.9.1.1.1，Table 12.3.15.1.1.1，Table 12.3.17.1.1.1，Table 12.3.19.1.1.1，Table 12.3.20.1.1.1，Table 12.3.21.1.1.1，Table 12.3.22.1.1.1，Table 12.3.23.1.1.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.9.1.1.1，Table 12.3.15.1.1.1，Table 12.3.17.1.1.1，Table 12.3.19.1.1.1，Table 12.3.20.1.1.1，Table 12.3.21.1.1.1，Table 12.3.22.1.1.1，Table 12.3.23.1.1.1

2.7.3.3.2.2.3 HAQ-DI

第 3 相試験［CL-RAJ3］での 12 週時（LOCF）の HAQ-DI のベースラインからの変化量は，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 0.03, -0.28 及び-0.37 であった。プラセボ群との変化量の差は，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-0.34 及び-0.40 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 HAQ-DI のベースラインからの変化量は-0.39 であった。

第 3 相試験［CL-RAJ4］での 12 週時（LOCF）の HAQ-DI のベースラインからの変化量は，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 0.01, -0.22 及び-0.37 であった。プラセボ群との変化量の差は，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-0.27 及び-0.39 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 HAQ-DI のベースラインからの変化量は，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 0.17，0.14，0.05，-0.19 及び-0.23 であった。プラセボ群との変化量の差は，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-0.02, -0.11, -0.34 及び-0.39 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。

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］でのペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群とプラセボ群との HAQ-DI のベースラインから

の変化量の差は，それぞれほぼ同様であった。また，いずれの試験でもペフィシチニブ 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示されており，3 試験ともに同様の結果であった（表 2.7.3- 46）。

表 2.7.3- 46　12 週時（LOCF）の HAQ-DI のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ3, CL-RAJ4，CL-RAJ1）

投与群	N	変化量 平均値（SD）	変化量のプラセボ群との比較†		
			最小二乗平均の差（SE）	95% CI	P 値
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
プラセボ群	99	0.03 (0.55)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	102	-0.28 (0.55)	-0.34 (0.07)	(-0.48,-0.20)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	101	-0.37 (0.50)	-0.40 (0.07)	(-0.53,-0.26)	< 0.001 ***
エタネルセプト群	200	-0.39 (0.48)	--	--	--
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
プラセボ群	168	0.01 (0.47)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	172	-0.22 (0.44)	-0.27 (0.05)	(-0.36,-0.17)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	171	-0.37 (0.48)	-0.39 (0.05)	(-0.48,-0.29)	< 0.001 ***
後期第 2 相試験［CL-RAJ1］					
プラセボ群	56	0.17 (0.45)	--		
ペフィシチニブ 25 mg 群	55	0.14 (0.58)	-0.02 (0.09)	(-0.20, 0.15)	0.791
ペフィシチニブ 50 mg 群	57	0.05 (0.47)	-0.11 (0.09)	(-0.28, 0.07)	0.222
ペフィシチニブ 100 mg 群	55	-0.19 (0.44)	-0.34 (0.09)	(-0.51, -0.16)	< 0.001***
ペフィシチニブ 150 mg 群	58	-0.23 (0.47)	-0.39 (0.09)	(-0.57, -0.22)	< 0.001***

N：対象患者数

†：第 3 相試験［CL-RAJ3］では，投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾），ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。第 3 相試験［CL-RAJ4］及び後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では，投与群を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いてプラセボ群と対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.9.1.1.1, CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.9.1.1.1, CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.3.21

2.7.3.3.2.2.4　DAS28-CRP

12 週時の DAS28-CRP のベースラインからの変化量

第 3 相試験［CL-RAJ3］での 12 週時（LOCF）の DAS28-CRP のベースラインからの変化量は，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-0.64，-1.62 及び -2.17 であった。プラセボ群との変化量の差は，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-1.06 及び-1.55 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 DAS28-CRP のベースラインからの変化量は-2.42 であった。

第 3 相試験［CL-RAJ4］での 12 週時（LOCF）の DAS28-CRP のベースラインからの変化量は，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-0.51，-1.70 及び -2.09 であった。プラセボ群との変化量の差は，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-1.21 及び-1.59 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 DAS28-CRP のベースラインからの変化量は，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-0.09，-0.40，-0.94，-1.49 及び-1.82 であった。プラセボ群との変化量の差は，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-0.29，-0.83，-1.37 及び-1.69 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。

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］でのペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群とプラセボ群との DAS28-CRP のベースラインからの変化量の差は, それぞれほぼ同様であった。また, いずれの試験でもペフィシチニブ 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示されており，3 試験ともに同様の結果であった（表 2.7.3- 47）。なお，DAS28-ESR のベースラインからの変化量も DAS28-CRP の変化量とほぼ同様の結果であった。

表 2.7.3- 47　12 週時（LOCF）の DAS28-CRP のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ3, CL-RAJ4，CL-RAJ1）

投与群	N	変化量 平均値（SD）	変化量のプラセボ群との比較†		
			最小二乗平均の差（SE）	95% CI	P 値
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
プラセボ群	99	-0.64 (1.20)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	101	-1.62 (1.41)	-1.06 (0.18)	(-1.41,-0.71)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	101	-2.17 (1.14)	-1.55 (0.16)	(-1.86,-1.24)	< 0.001 ***
エタネルセプト群	200	-2.42 (1.11)	--	--	--
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
プラセボ群	168	-0.51 (1.10)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	172	-1.70 (1.20)	-1.21 (0.13)	(-1.46,-0.97)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	171	-2.09 (1.33)	-1.59 (0.13)	(-1.85,-1.33)	< 0.001 ***
後期第 2 相試験［CL-RAJ1］					
プラセボ群	56	-0.09 (1.02)	--		
ペフィシチニブ 25 mg 群	55	-0.40 (1.07)	-0.29 (0.21)	(-0.70, 0.13)	0.177
ペフィシチニブ 50 mg 群	57	-0.94 (1.03)	-0.83 (0.21)	(-1.24, -0.42)	< 0.001***
ペフィシチニブ 100 mg 群	55	-1.49 (1.17)	-1.37 (0.21)	(-1.78, -0.95)	< 0.001***
ペフィシチニブ 150 mg 群	58	-1.82 (1.26)	-1.69 (0.21)	(-2.10, -1.28)	< 0.001***

N：対象患者数

†：第 3 相試験［CL-RAJ3］では, 投与群を因子, 過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無, 治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾），ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性の調整は行わなかった。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。第 3 相試験［CL-RAJ4］及び後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では，投与群を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いてプラセボ群と対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。

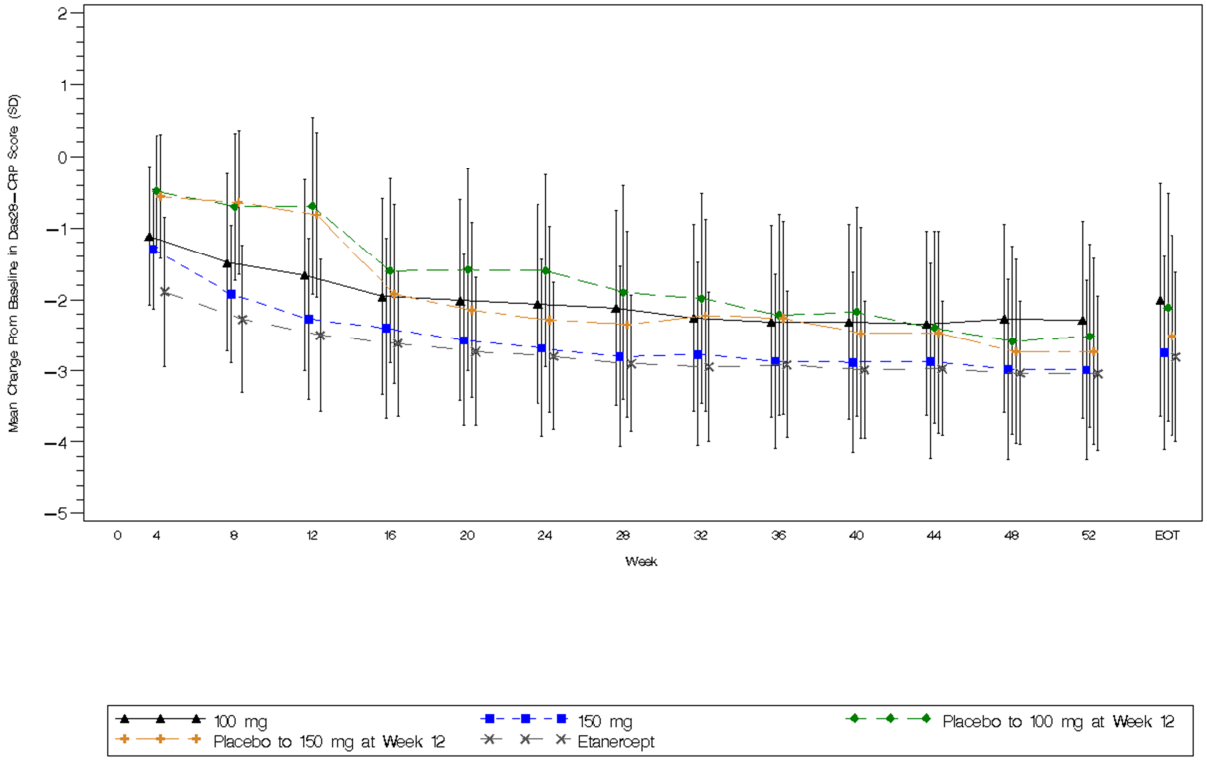
* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.5.1.1.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.5.1.1.1，CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.2.3.1

52 週時（CL-RAJ3，CL-RAJ4）及びデータカットオフ（CL-RAJ2）までの DAS28-CRP のベースラインからの変化量の推移

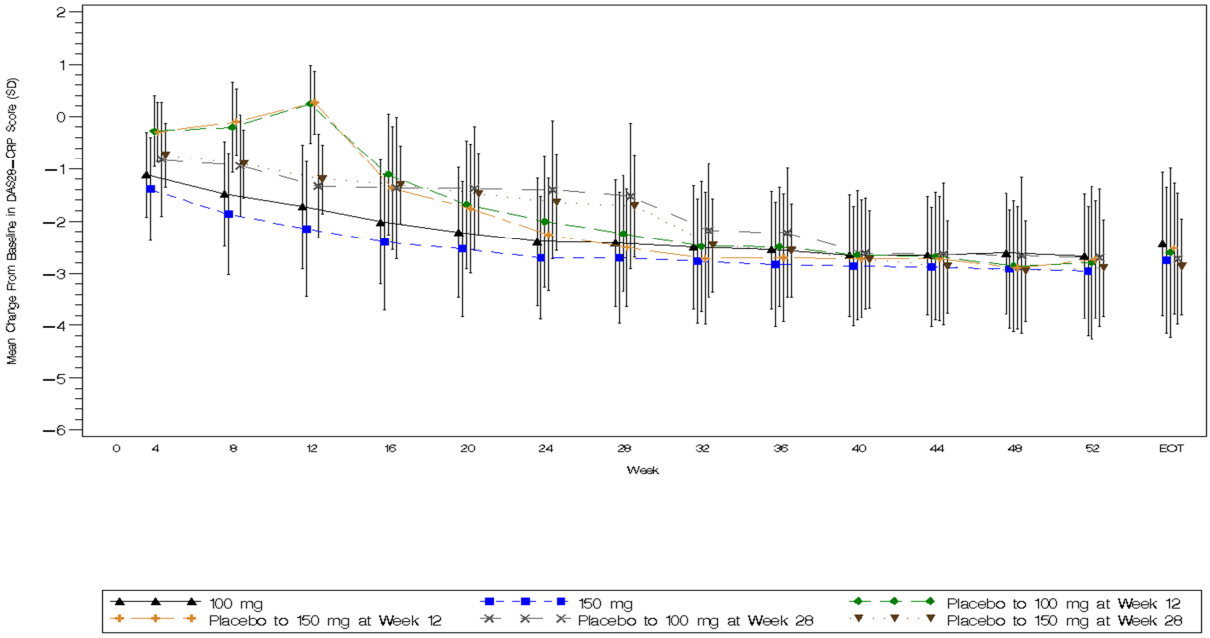
第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］での 52 週時までの DAS28-CRP のベースラインからの変化量の推移では，いずれの試験でも，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群では投与 4 週時から DAS28-CRP の低下が認められた。DAS28-CRP は 12 週以降も徐々に低下する傾向がみられるとともに，52 週までの効果の持続が確認された（図 2.7.3- 20，図 2.7.3-21）。

図 2.7.3- 20　52 週時までの DAS28-CRP のベースラインからの変化量の推移（FAS）（CL-RAJ3）



EOT：End of Treatment
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Figure 12.3.5.1.2.2

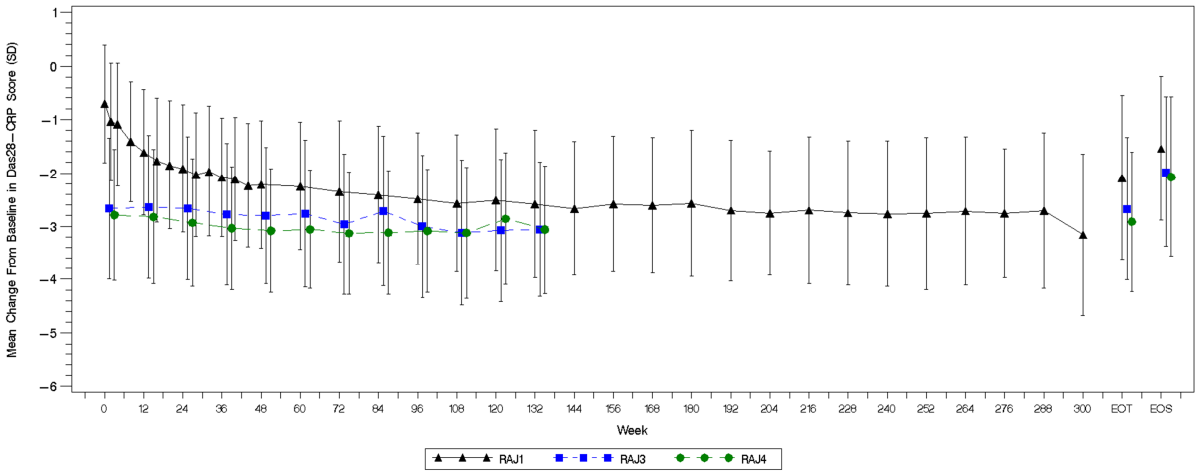
図 2.7.3- 21　52 週時までの DAS28-CRP のベースラインからの変化量の推移（FAS）（CL-RAJ4）



EOT：End of Treatment
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Figure 12.3.5.1.2.2

継続投与試験［CL-RAJ2］でのデータカットオフまでの DAS28-CRP のベースラインからの変化量の推移では，本試験開始以降に悪化する傾向はみられず，継続投与期間中の効果の持続が確認された（図 2.7.3- 22）。

図 2.7.3- 22　DAS28-CRP の先行試験のベースラインからの変化量の推移（FAS）（CL-RAJ2）



EOT：End of Treatment，EOS：End of Study
Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Figure 12.3.5.1.2.1

継続投与試験［CL-RAJ2］での先行試験のベースラインからデータカットオフ（LOCF）までの最大投与量別の DAS28-CRP の変化量は，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］から移行した患者では 50 mg，

100 mg 及び 150 mg でそれぞれ-2.34，-1.82 及び-2.39，第 3 相試験［CL-RAJ3］から移行した患者では 100 mg 及び 150 mg でそれぞれ-2.92 及び-2.08，第 3 相試験［CL-RAJ4］から移行した患者ではそれぞれ-3.13 及び-2.39 であり，最大投与量による明らかな違いはみられなかった（表 2.7.3- 48）。

表 2.7.3- 48　先行試験のベースラインからデータカットオフ（LOCF）までの最大投与量別の DAS28-CRP の変化量（FAS）（CL-RAJ2）

先行試験	最大投与量 50 mg		最大投与量 100 mg		最大投与量 150 mg	
	N	変化量 平均値（SD）	N	変化量 平均値（SD）	N	変化量 平均値（SD）
後期第 2 相試験［CL-RAJ1］	39	-2.34 (1.37)	104	-1.82 (1.58)	58	-2.39 (1.49)
第 3 相試験［CL-RAJ3］	--	--	157	-2.92 (1.32)	64	-2.08 (1.18)
第 3 相試験［CL-RAJ4］	--	--	292	-3.13 (1.10)	120	-2.39 (1.60)

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.3.2.1.5.2

12 週時の DAS28-CRP 寛解率及び DAS28-ESR 寛解率

第 3 相試験［CL-RAJ3］での 12 週時（LOCF）の DAS28-CRP 寛解率（DAS28-CRP スコア< 2.6 を達成した患者の割合）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 5.0%，24.5%及び 34.7%であった。プラセボ群に対する DAS28-CRP 寛解率のオッズ比（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 6.40（2.31，17.67）及び 10.13（3.76，27.27）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 DAS28-CRP 寛解率は 45.5%であった。

第 3 相試験［CL-RAJ4］での 12 週時（LOCF）の DAS28-CRP 寛解率は，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 7.7%，31.4%及び 35.1%であった。プラセボ群との DAS28-CRP 寛解率の差は，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 23.7%及び 27.4%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 DAS28-CRP 寛解率は，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 5.4%，0.0%，7.0%，27.3%及び 20.7%であった。プラセボ群との DAS28-CRP 寛解率の差は，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-5.4%，1.7%，21.9%及び 15.3%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。

第 3 相試験［CL-RAJ3］と第 3 相試験［CL-RAJ4］のペフィシチニブ 150 mg 群の DAS28-CRP 寛解率は，ほぼ同様であった。第 3 相試験［CL-RAJ4］のペフィシチニブ 100 mg 群では第 3 相試験［CL-RAJ3］に比べやや高かった。後期第 2 相試験［CL-RAJ1］のペフィシチニブ 150 mg 群の DAS28-CRP 寛解率は，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］に比べ低かった。い

ずれの試験でもペフィシチニブ 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示されており，3 試験の成績には一貫性があると考えられた（表 2.7.3- 49）。

表 2.7.3- 49　12 週時（LOCF）の DAS28-CRP 寛解率（FAS）（CL-RAJ3，CL-RAJ4，CL-RAJ1）

投与群	N	寛解 n (%)	寛解率のプラセボ群との比較†		
			差（95% CI）（%）	オッズ比（95% CI）	P 値
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
プラセボ群	100	5 (5.0%)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	102	25 (24.5%)	--	6.40 (2.31, 17.67)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	101	35 (34.7%)	--	10.13 (3.76, 27.27)	< 0.001 ***
エタネルセプト群	200	91 (45.5%)	--	--	--
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
プラセボ群	169	13 (7.7)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	172	54 (31.4)	23.7 (15.1, 32.3)	--	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	171	60 (35.1)	27.4 (18.6, 36.2)	--	< 0.001 ***
後期第 2 相試験［CL-RAJ1］					
プラセボ群	56	3 (5.4%)	--		
ペフィシチニブ 25 mg 群	55	0 (0.0%)	-5.4 (-13.1, 2.3)	--	0.243
ペフィシチニブ 50 mg 群	57	4 (7.0%)	1.7 (-9.0, 12.3)	--	1.000
ペフィシチニブ 100 mg 群	55	15 (27.3%)	21.9 (6.9, 36.9)	--	0.002**
ペフィシチニブ 150 mg 群	58	12 (20.7%)	15.3 (1.6, 29.1)	--	0.024*

N：対象患者数

DAS28-CRP 寛解率：DAS28-CRP スコア< 2.6 を達成した患者の割合

†：第 3 相試験［CL-RAJ3］では，投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。P 値は Wald のカイ 2 乗検定を用いた。多重性の調整は実施しなかった。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。第 3 相試験［CL-RAJ4］及び後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では，Fisher 検定を用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.5.2.1.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.5.2.1.1，CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.3.3.1

第 3 相試験［CL-RAJ3］での 12 週時（LOCF）の DAS28-ESR 寛解率（DAS28-ESR スコア< 2.6 を達成した患者の割合）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 1.0%，11.7%及び 17.8%であった。プラセボ群に対する DAS28-ESR 寛解率のオッズ比（95%信頼区間）はペフィシチニブ 150 mg 群で 21.72（2.83，166.66）であり，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 DAS28-ESR 寛解率は 31.7%であった。なお，ペフィシチニブ 100 mg 群とプラセボ群との比較は，プラセボ群のレスポンダーが 1 例であったこと等から，事前に計画した，投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95%信頼区間は推定できなかった。そこで投与群のみを説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いて追加解析を行った結果，プラセボ群に対するペフィシチニブ 100 mg

群の DAS28-ESR 寛解率のオッズ比（95%信頼区間）は 13.05（1.66，102.40）であり，ペフィシチニブ 100 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］での 12 週時（LOCF）の DAS28-ESR 寛解率は，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 2.4%，12.8%及び 19.3%であった。プラセボ群との DAS28-ESR 寛解率の差は，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 10.4%及び 16.9%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 DAS28-ESR 寛解率は，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 3.6%，1.8%，3.5%，11.1%及び 13.8%であった。プラセボ群との DAS28-ESR 寛解率の差は, 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-1.8%，-0.1%，7.5%及び 10.2%であった。ペフィシチニブ各用量群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

DAS28-ESR 寛解率は，全体的に DAS28-CRP に比べ低かった。後期第 2 相試験［CL-RAJ1］ではペフィシチニブ各用量群とプラセボ群との間に有意差はみられなかったが，第 3 相試験［CL-RAJ3］と第 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 群の成績はほぼ同様であった（表 2.7.3- 50）。

表 2.7.3- 50　12 週時（LOCF）の DAS28-ESR 寛解率（FAS）（CL-RAJ3，CL-RAJ4，CL-RAJ1）

投与群	N	寛解 n (%)	寛解率のプラセボ群との比較†		
			差（95% CI）（%）	オッズ比（95% CI）	P 値
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
プラセボ群	100	1 (1.0%)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	103	12 (11.7%)	--	Not Estimable, 13.05 (1.66, 102.40) ‡	Not Estimable, 0.014 *‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	101	18 (17.8%)	--	21.72 (2.83, 166.66)	0.003 **
エタネルセプト群	199	63 (31.7%)	--	--	--
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
プラセボ群	169	4 (2.4%)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	172	22 (12.8%)	10.4 (4.3, 16.5)	--	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	171	33 (19.3%)	16.9 (10.0, 23.9)	--	< 0.001 ***
後期第 2 相試験［CL-RAJ1］					
プラセボ群	56	2 (3.6%)	--		
ペフィシチニブ 25 mg 群	55	1 (1.8%)	-1.8 (-9.6, 6.1)	--	1.000
ペフィシチニブ 50 mg 群	57	2 (3.5%)	-0.1 (-8.6, 8.5)	--	1.000
ペフィシチニブ 100 mg 群	54	6 (11.1%)	7.5 (-4.0, 19.0)	--	0.158
ペフィシチニブ 150 mg 群	58	8 (13.8%)	10.2 (-1.7, 22.1)	--	0.094

N：対象患者数

DAS28-ESR 寛解率：DAS28-ESR スコア< 2.6 を達成した患者の割合

†：第 3 相試験［CL-RAJ3］では, 投与群を因子, 過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無, 治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。P 値は Wald のカイ 2 乗検定を用いた。多重性の調整は実施しなかった。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。第 3 相試験［CL-RAJ4］及び後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では，Fisher 検定を用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。

‡ : 100 mg 群とプラセボ群との比較では，プラセボ群のレスポンダーが 1 例であったこと等から本試験で計画したロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95%信頼区間の推定，P 値の算出はできなかった。なお，投与群のみを説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いた追加解析の結果，オッズ比（95% CI）は，13.05 (1.66, 102.40), P 値=0.014 であった。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source : CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.6.2.1.1，Table 12.3.6.2.1.1X，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.6.2.1.1，CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.3.3.2

2.7.3.3.2.2.5 SDAI

第 3 相試験［CL-RAJ3］での 12 週時（LOCF）の SDAI のベースラインからの変化量は，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-7.22, -16.08 及び-20.93 であった。プラセボ群との変化量の差は，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-9.94 及び-14.43 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 SDAI のベースラインからの変化量は-21.94 であった。

第 3 相試験［CL-RAJ4］での 12 週時（LOCF）の SDAI のベースラインからの変化量は，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-4.90, -15.66 及び-19.57 であった。プラセボ群との変化量の差は，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-11.22 及び-14.67 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 SDAI のベースラインからの変化量は，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-1.15，-4.91，-9.47，-14.04 及び-17.32 であった。プラセボ群との変化量の差は，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-3.22，-7.87，-12.18 及び-15.40 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。

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］でのペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群とプラセボ群との SDAI のベースラインからの変化量の差は，それぞれほぼ同様であった。また，いずれの試験でもペフィシチニブ 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示されており，3 試験ともに同様の結果であった（表 2.7.3- 51）。

表 2.7.3- 51　12 週時（LOCF）の SDAI のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ3, CL-RAJ4, CL-RAJ1）

投与群	N	変化量 平均値（SD）	変化量のプラセボ群との比較†		
			最小二乗平均の差（SE）	95% CI	P 値
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
プラセボ群	99	-7.22 (14.11)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	101	-16.08 (14.37)	-9.94 (1.89)	(-13.66,-6.22)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	101	-20.93 (11.32)	-14.43 (1.66)	(-17.71,-11.15)	< 0.001 ***
エタネルセプト群	200	-21.94 (11.21)	--	--	--
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
プラセボ群	168	-4.90 (12.32)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	172	-15.66 (12.69)	-11.22 (1.33)	(-13.84,-8.60)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	171	-19.57 (13.53)	-14.67 (1.36)	(-17.35,-11.98)	< 0.001 ***
後期第 2 相試験［CL-RAJ1］					
プラセボ群	56	-1.15 (11.94)	--		
ペフィシチニブ 25 mg 群	55	-4.91 (13.38)	-3.22 (2.18)	(-7.50,1.07)	0.141
ペフィシチニブ 50 mg 群	57	-9.47 (10.35)	-7.87 (2.16)	(-12.12,-3.63)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 100 mg 群	55	-14.04 (9.79)	-12.18 (2.18)	(-16.47,-7.88)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	58	-17.32 (12.56)	-15.40 (2.15)	(-19.64,-11.16)	< 0.001 ***

N：対象患者数

†：第 3 相試験［CL-RAJ3］では，投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾），ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。第 3 相試験［CL-RAJ4］及び後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では，投与群を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いてプラセボ群と対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.8.1.1.1, CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.8.1.1.1, CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.3.9

第 3 相試験［CL-RAJ3］での 12 週時（LOCF）の SDAI 寛解率（SDAI スコア 3.3 以下を達成した患者の割合）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 0.0%，8.8%及び 8.9%であった。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 SDAI 寛解率は 18.5%であった。

第 3 相試験［CL-RAJ4］での 12 週時（LOCF）の SDAI 寛解率は，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 0.6%，7.0%及び 14.0%であった。プラセボ群との SDAI 寛解率の差は，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 6.4%及び 13.4%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 SDAI 寛解率は，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 3.6%，0.0%，0.0%，12.7%及び 13.8%であった。プラセボ群との SDAI 寛解率の差は，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-3.6%，-3.6%，9.2%及び 10.2%であった。ペフィシチニブ各投与群とプラセボ群との間に統計学的な有意差はみられなかった（表 2.7.3- 52）。

表 2.7.3- 52　12 週時（LOCF）の SDAI 寛解率（FAS）（CL-RAJ3，CL-RAJ4，CL-RAJ1）

投与群	N	寛解 n (%)	寛解率のプラセボ群との比較†		
			差（95% CI）（%）	オッズ比（95% CI）	P 値
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
プラセボ群	100	0 (0.0%)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	102	9 (8.8%)	--	Not Estimable	Not Estimable
ペフィシチニブ 150 mg 群	101	9 (8.9%)	--	Not Estimable	Not Estimable
エタネルセプト群	200	37 (18.5%)	--	--	--
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
プラセボ群	169	1 (0.6%)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	172	12 (7.0%)	6.4 (1.8, 11.0)	--	0.003 **
ペフィシチニブ 150 mg 群	171	24 (14.0%)	13.4 (7.5, 19.4)	--	< 0.001 ***
後期第 2 相試験［CL-RAJ1］					
プラセボ群	56	2 (3.6%)	--		
ペフィシチニブ 25 mg 群	55	0 (0.0%)	-3.6 (-10.2, 3.1)	--	0.495
ペフィシチニブ 50 mg 群	57	0 (0.0%)	-3.6 (-10.2, 3.1)	--	0.243
ペフィシチニブ 100 mg 群	55	7 (12.7%)	9.2 (-2.7, 21.0)	--	0.094
ペフィシチニブ 150 mg 群	58	8 (13.8%)	10.2 (-1.7, 22.1)	--	0.094

N：対象患者数

SDAI 寛解率：SDAI スコア 3.3 以下を達成した患者の割合

†：第 3 相試験［CL-RAJ3］では，投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。P 値は Wald のカイ 2 乗検定を用いた。ただし，プラセボ群でレスポンダーが 0 例であったこと等の影響から，本試験で用いたロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95%信頼区間は推定できなかった。多重性の調整は実施しなかった。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。第 3 相試験［CL-RAJ4］及び後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では，Fisher 検定を用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.8.1.2.1, CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table12.3.8.1.2.1, CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.3.7

2.7.3.3.2.2.6　ACR/EULAR Remission

第 3 相試験［CL-RAJ3］での 12 週時（LOCF）の ACR/EULAR Remission 達成率（評価対象 68 関節中の疼痛［圧痛］関節数 1 以下，評価対象 66 関節中の腫脹関節数 1 以下，CRP 1 mg/dL 以下，患者による疾患活動性の全般的評価［VAS］10 mm 以下を達成した患者の割合）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 2.0%，5.9%及び 5.9%であった。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 ACR/EULAR Remission 達成率は 13.5%であった。

第 3 相試験［CL-RAJ4］での 12 週時（LOCF）の ACR/EULAR Remission 達成率は，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 0.6%，5.8%及び 9.9%であった。プラセボ群との ACR/EULAR Remission 達成率の差は，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 5.2%及び 9.3%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 ACR/EULAR Remission 達成率は，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 3.6%，0.0%，1.8%，9.1%及び 5.2%であった。プラセボ群との ACR/EULAR Remission 達成率の差は, 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-3.6%，-1.8%，5.5%及び 1.6%であった。ペフィシチニブ各投与群とプラセボ群との間に統計学的な有意差はみられなかった。

ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群での 12 週時（LOCF）の ACR/EULAR Remission 達成率は, 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］のいずれの試験でもプラセボ群より高かった（表 2.7.3- 53）。

表 2.7.3- 53　12 週時（LOCF）の ACR/EULAR Remission 達成率（FAS）（CL-RAJ3，CL-RAJ4，CL-RAJ1）

投与群	N	達成 n (%)	達成率のプラセボ群との比較†		
			差（95% CI）（%）	オッズ比（95% CI）	P 値
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
プラセボ群	100	2 (2.0%)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	102	6 (5.9%)	--	Not Estimable	Not Estimable
ペフィシチニブ 150 mg 群	101	6 (5.9%)	--	Not Estimable	Not Estimable
エタネルセプト群	200	27 (13.5%)	--	--	--
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
プラセボ群	169	1 (0.6%)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	172	10 (5.8%)	5.2 (1.0, 9.5)	--	0.011 *
ペフィシチニブ 150 mg 群	171	17 (9.9%)	9.3 (4.1, 14.6)	--	< 0.001 ***
後期第 2 相試験［CL-RAJ1］					
プラセボ群	56	2 (3.6%)	--		
ペフィシチニブ 25 mg 群	55	0 (0.0%)	-3.6 (-10.2, 3.1)	--	0.495
ペフィシチニブ 50 mg 群	57	1 (1.8%)	-1.8 (-9.5, 5.9)	--	0.618
ペフィシチニブ 100 mg 群	55	5 (9.1%)	5.5 (-5.3, 16.3)	--	0.271
ペフィシチニブ 150 mg 群	58	3 (5.2%)	1.6 (-7.6, 10.8)	--	1.000

N：対象患者数

ACR/EULAR Remission：評価対象 68 関節中の疼痛（圧痛）関節数 1 以下，評価対象 66 関節中の腫脹関節数 1 以下，CRP 1 mg/dL 以下，患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）10 mm 以下

†：第 3 相試験［CL-RAJ3］では, 投与群を因子, 過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無, 治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。P 値は Wald のカイ 2 乗検定を用いた。ただし，本試験で用いたロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95%信頼区間は推定できなかった。多重性の調整は実施しなかった。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。第 3 相試験［CL-RAJ4］及び後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では，Fisher 検定を用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.7.1.1.1, CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table12.3.7.1.1.1, CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.3.6

2.7.3.3.2.2.7　関節破壊抑制効果（mTSS）

52 週時の mTSS のベースラインからの変化量

52 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量（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 6.27（10.18）, 2.12（5.83）及び 1.54（4.11）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（表 2.7.3- 54）。

表 2.7.3- 54　52 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ4）

投与群	N	平均値（SD）	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P 値
プラセボ群	153	6.27 (10.18)	-22.0	0.00	2.17	10.58	59.3	--
ペフィシチニブ 100 mg 群	164	2.12 (5.83)	-2.0	0.00	0.00	1.57	52.6	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	164	1.54 (4.11)	-4.7	0.00	0.00	1.50	26.0	< 0.001 ***

LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数

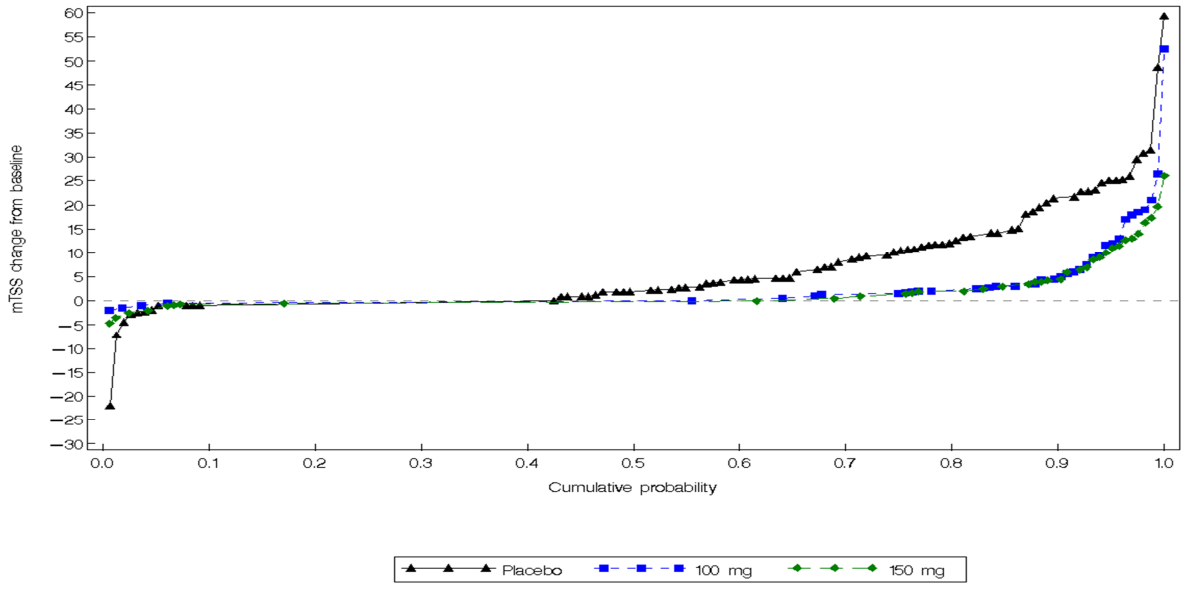
順位変換したデータに対して投与群を因子，ベースラインの mTSS 値を順位変換したデータを共変量とした共分散分析モデルを用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性を考慮するため閉手順検定を行った。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.10.1.1.1

52 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量の累積確率の図では，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群のいずれの投与群でも mTSS が悪化する患者の割合と程度がプラセボ群に比べ低くなっており，関節破壊の抑制効果が確認された（図 2.7.3- 23）。

図 2.7.3- 23　52 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量の累積確率（FAS）（CL-RAJ4）



LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法）

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Figure 12.3.10.1.1.1

mTSS の Yearly Progression

mTSS の Yearly Progression 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 6.288（10.213），2.131（5.791）及び 1.547（4.102）であり，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群は，プラセボ群に比べ変化量が小さかっ

た。また，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群は，Q1・中央値・Q3 でみても同様であった（表 2.7.3- 55）。

表 2.7.3- 55　Yearly Progression of mTSS（FAS）（CL-RAJ4）

投与群	N	平均値 (SD)	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
プラセボ群	153	6.288 (10.213)	-22.08	0.000	2.174	10.618	59.52
ペフィシチニブ 100 mg 群	164	2.131 (5.791)	-1.97	0.000	0.000	1.660	51.21
ペフィシチニブ 150 mg 群	164	1.547 (4.102)	-4.62	0.000	0.000	1.520	25.60

N：対象患者数

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.10.3.1.1

mTSS のベースラインからの変化量 0 以下を達成した患者の割合

第 3 相試験［CL-RAJ4］で 28 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量 0 以下を達成した患者の割合は，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 42.5%，61.6%及び 67.1%であった。プラセボ群との変化量 0 以下を達成した患者の割合の差は，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 19.1%及び 24.6%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。同様に 52 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量 0 以下を達成した患者の割合は，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 42.5%，55.5%及び 61.6%であった。プラセボ群との変化量 0 以下を達成した患者の割合の差は，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 13.0%及び 19.1%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（表 2.7.3- 56）。

表 2.7.3- 56　mTSS のベースラインからの変化量 0 以下を達成した患者の割合（FAS）（CL-RAJ4）

投与群	N	達成した患者 n (%)	達成した患者の割合のプラセボ群との比較†		
			差（%）	差の 95% CI (%)	P 値
28 週時（LEP）					
プラセボ群	153	65 (42.5)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	164	101 (61.6)	19.1	(7.7, 30.5)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	164	110 (67.1)	24.6	(13.3, 35.9)	< 0.001 ***
52 週時（LEP）					
プラセボ群	153	65 (42.5)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	164	91 (55.5)	13.0	(1.5, 24.6)	0.025 *
ペフィシチニブ 150 mg 群	164	101 (61.6)	19.1	(7.7, 30.5)	< 0.001 ***

LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数

†：Fisher 検定を用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.10.2.2.1

mTSS のベースラインからの変化量 0.5 以下を達成した患者の割合

第 3 相試験［CL-RAJ4］で 28 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量 0.5 以下を達成した患者の割合は，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 45.8%，67.1%及び 72.6%であった。プラセボ群との変化量 0.5 以下を達成した患者の割合の差は，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 21.3%及び 26.8%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。同様に 52 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量 0.5 以下を達成した患者の割合は，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 42.5%，64.0%及び 68.9%であった。プラセボ群との変化量 0.5 以下を達成した患者の割合の差は，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 21.5%及び 26.4%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（表 2.7.3- 57）。

表 2.7.3- 57　mTSS のベースラインからの変化量 0.5 以下を達成した患者の割合（FAS）（CL-RAJ4）

投与群	N	達成した患者 n (%)	達成した患者の割合のプラセボ群との比較†		
			差（%）	差の 95% CI (%)	P 値
28 週時（LEP）					
プラセボ群	153	70 (45.8)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	164	110 (67.1)	21.3	(10.0, 32.6)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	164	119 (72.6)	26.8	(15.7, 37.9)	< 0.001 ***
52 週時（LEP）					
プラセボ群	153	65 (42.5)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	164	105 (64.0)	21.5	(10.2, 32.9)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	164	113 (68.9)	26.4	(15.2, 37.6)	< 0.001 ***

LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数

†：Fisher 検定を用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.10.2.1.1

mTSS のベースラインからの変化量が 3 以上であった患者の割合

第 3 相試験［CL-RAJ4］で 28 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量が 3 以上であった患者の割合は，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 35.3%, 15.9%及び 12.8%であった。プラセボ群との変化量が 3 以上であった患者の割合の差は，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-19.4%及び-22.5%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。同様に 52 週時（LEP）の mTSS のベースラインからの変化量が 3 以上であった患者の割合は，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 43.8%, 15.9%及び 17.1%であった。プラセボ群との変化量が 3 以上であった患者の割合の差は，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-27.9%及び-26.7%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（表 2.7.3- 58）。

表 2.7.3- 58　mTSS のベースラインからの変化量が 3 以上であった患者の割合（FAS）（CL-RAJ4）

投与群	N	該当する患者 n (%)	該当する患者の割合のプラセボ群との比較†		
			差（%）	差の 95% CI (%)	P 値
28 週時（LEP）					
プラセボ群	153	54 (35.3)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	164	26 (15.9)	-19.4	(-29.5, -9.4)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	164	21 (12.8)	-22.5	(-32.3, -12.7)	< 0.001 ***
52 週時（LEP）					
プラセボ群	153	67 (43.8)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	164	26 (15.9)	-27.9	(-38.2, -17.7)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	164	28 (17.1)	-26.7	(-37.1, -16.3)	< 0.001 ***

LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数

†：Fisher 検定を用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.10.2.4.1

mTSS の Yearly Progression が 5 以上であった患者の割合

第 3 相試験［CL-RAJ4］で mTSS の Yearly Progression が 5 以上であった患者の割合は，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 35.3%，10.4%及び 9.8%であった。プラセボ群との mTSS の Yearly Progression が 5 以上であった患者の割合の差は，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-24.9%及び-25.5%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（表 2.7.3- 59）。

表 2.7.3- 59　Yearly Progression of mTSS が 5 以上であった患者の割合（FAS）（CL-RAJ4）

投与群	N	該当する患者 n (%)	該当する患者の割合のプラセボ群との比較†		
			差（%）	差の 95% CI (%)	P 値
プラセボ群	153	54 (35.3)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	164	17 (10.4)	-24.9	(-34.5, -15.4)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	164	16 (9.8)	-25.5	(-35.0, -16.1)	< 0.001 ***

N：対象患者数

†：Fisher 検定を用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.10.3.2.1

びらんスコアのベースラインからの変化量

第 3 相試験［CL-RAJ4］で 28 週時（LEP）のびらんスコアのベースラインからの変化量は，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 1.35（3.01），0.63（2.03）及び 0.18（1.10）であり，順位変換したデータに対して投与群を因子，ベースラインのび

らんスコア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。また，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群は，Q1・中央値・Q3 でみても同様であった。52 週時（LEP）のびらんスコアのベースラインからの変化量（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 2.52（5.58），0.82（3.14）及び 0.32（1.87）であり，順位変換したデータに対して投与群を因子，ベースラインの関節裂隙狭小化スコア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。また，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群は，Q1・中央値・Q3 でみても同様であった（表 2.7.3-60）。28 週時（LEP）のびらんスコアのベースラインからの変化量の累積確率の図では，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群のいずれの投与群でもびらんスコアが悪化する患者の割合とその程度がプラセボ群に比べ低くなっており，関節のびらん悪化の抑制効果が確認された（図 2.7.3- 24）。

表 2.7.3- 60　びらんスコアのベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ4）

投与群	N	平均値 (SD)	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P 値
28 週時（LEP）								
プラセボ群	153	1.35 (3.01)	-6.5	0.00	0.00	1.27	19.2	--
ペフィシチニブ 100 mg 群	164	0.63 (2.03)	-1.0	0.00	0.00	0.50	21.0	0.036 *
ペフィシチニブ 150 mg 群	164	0.18 (1.10)	-5.0	0.00	0.00	0.00	6.0	< 0.001 ***
52 週時（LEP）								
プラセボ群	153	2.52 (5.58)	-12.0	0.00	0.00	2.36	35.7	--
ペフィシチニブ 100 mg 群	164	0.82 (3.14)	-1.5	0.00	0.00	0.50	35.3	0.013 *
ペフィシチニブ 150 mg 群	164	0.32 (1.87)	-4.3	0.00	0.00	0.00	15.0	< 0.001 ***

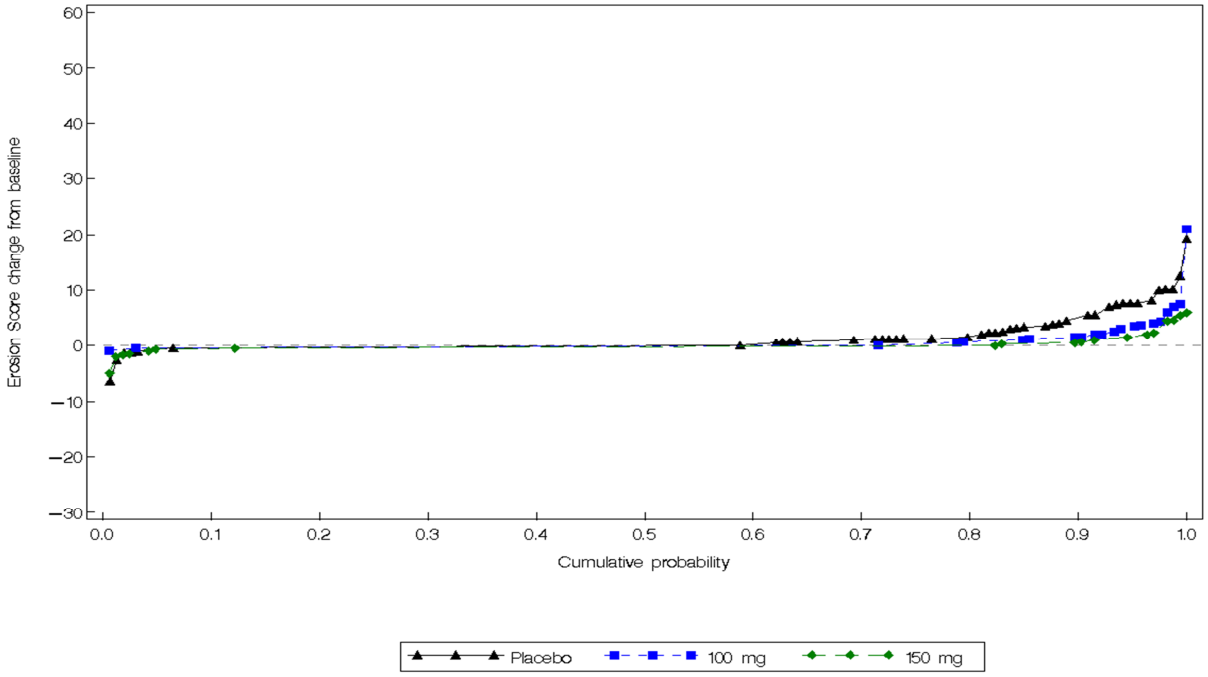
LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数

順位変換したデータに対して投与群を因子，ベースラインのびらんスコアを順位変換したデータを共変量とした共分散分析モデルを用いてプラセボ群との対比較を行った。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source： CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.11.1.1.1

図 2.7.3- 24　28 週時（LEP）のびらんスコアのベースラインからの変化量の累積確率（FAS）（CL-RAJ4）



LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法）
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Figure 12.3.11.1.1.1

関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量

第 3 相試験［CL-RAJ4］で 28 週時（LEP）の関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量は, 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 1.90（3.76）, 0.99（2.86）及び 0.82（2.39）であり，順位変換したデータに対して投与群を因子，ベースラインの関節裂隙狭小化スコア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。同様に 52 週時（LEP）の関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量（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 3.55（7.01），1.30（3.37）及び 1.19（3.03）であり，順位変換したデータに対して投与群を因子，ベースラインの関節裂隙狭小化スコア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（表 2.7.3- 61）。28 週時（LEP）の関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量の累積確率の図では，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群のいずれの投与群でも関節裂隙狭小化スコアが悪化する患者の割合とその程度がプラセボ群に比べ低くなっており，関節裂隙狭小化の抑制効果が確認された（図 2.7.3- 25）。

表 2.7.3- 61　関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ4）

投与群	N	平均値 (SD)	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	P 値
28 週時（LEP）								
プラセボ群	153	1.90 (3.76)	-5.4	0.00	0.00	2.51	25.3	--
ペフィシチニブ 100 mg 群	164	0.99 (2.86)	-2.0	0.00	0.00	0.50	23.7	0.018 *
ペフィシチニブ 150 mg 群	164	0.82 (2.39)	-2.5	0.00	0.00	0.50	15.0	0.002 **
52 週時（LEP）								
プラセボ群	153	3.55 (7.01)	-10.1	0.00	0.00	4.67	47.5	--
ペフィシチニブ 100 mg 群	164	1.30 (3.37)	-1.0	0.00	0.00	1.00	22.7	0.039 *
ペフィシチニブ 150 mg 群	164	1.19 (3.03)	-3.0	0.00	0.00	1.00	18.3	0.006 **

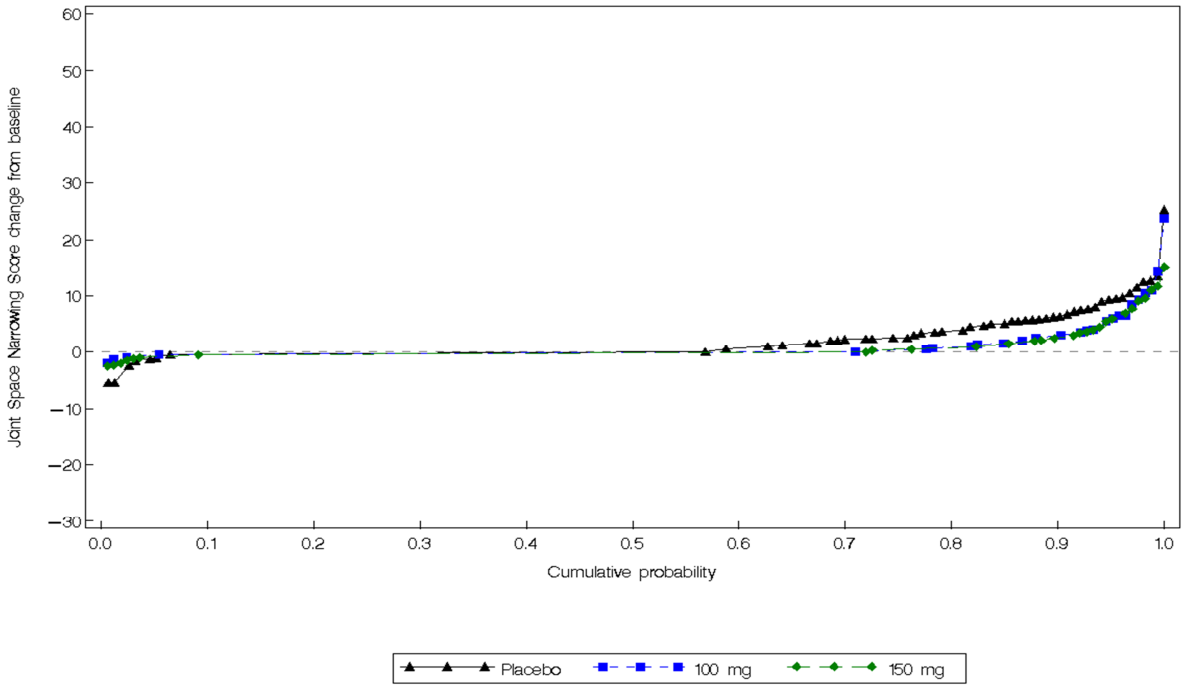
LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数

順位変換したデータに対して投与群を因子，ベースラインの関節裂隙狭小化スコアを順位変換したデータを共変量とした共分散分析モデルを用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性を考慮するため閉手順検定を行った。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source： CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.12.1.1.1

図 2.7.3- 25　28 週時（LEP）の関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量の累積確率（FAS）（CL-RAJ4）



LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法）

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Figure 12.3.12.1.1.1

2.7.3.3.2.2.8 SF-36v2

第 3 相試験［CL-RAJ3］の 12 週時（LOCF）の SF-36v2 のベースラインからの変化量の評価では，身体的健康サマリースコア，精神的健康サマリースコア，役割／社会的側面サマリースコアのベースラインからの変化量は，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群のいずれもプラセボ群より大きく，ペフィシチニブ 100 mg 群の役割／社会的側面サマリースコアを除きプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。参照薬として非盲検で投与したエタネルセプト群では，ペフィシチニブ 150 mg 群とほぼ同様の改善が認められた（表 2.7.3- 62）。

表 2.7.3- 62　12 週時（LOCF）の SF-36v2 のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ3）

投与群	N	変化量 平均値（SD）	変化量のプラセボ群との比較†		
			最小二乗平均の差（SE）	95% CI	P 値
身体的健康サマリースコア					
プラセボ群	99	1.95 (12.20)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	102	8.36 (14.05)	6.87 (1.61)	(3.69,10.05)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	101	8.81 (10.54)	6.98 (1.45)	(4.11,9.85)	< 0.001 ***
エタネルセプト群	200	8.53 (10.61)	--	--	--
精神的健康サマリースコア					
プラセボ群	99	0.00 (8.65)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	102	2.70 (7.59)	2.89 (1.00)	(0.91,4.87)	0.004 **
ペフィシチニブ 150 mg 群	101	3.69 (8.23)	3.25 (0.98)	(1.30,5.19)	0.001 **
エタネルセプト群	200	3.23 (8.24)	--	--	--
役割／社会的側面サマリースコア					
プラセボ群	99	0.17 (15.12)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	102	1.24 (14.40)	2.27 (1.80)	(-1.29,5.83)	0.210
ペフィシチニブ 150 mg 群	101	7.04 (14.56)	6.23 (1.77)	(2.74,9.71)	< 0.001 ***
エタネルセプト群	200	7.16 (13.23)	--	--	--

N：対象患者数

†：投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾），ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.13.1.1.1

第 3 相試験［CL-RAJ4］の 12 週時（LOCF）の SF-36v2 のベースラインからの変化量の評価でも，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群の身体的健康サマリースコア，精神的健康サマリースコア，役割／社会的側面サマリースコアの変化量はいずれもプラセボ群より大きく，ペフィシチニブ 100 mg 群の役割／社会的側面サマリースコアを除きプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3- 63）。

表 2.7.3- 63　12 週時（LOCF）の SF-36v2 のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ4）

投与群	N	変化量 平均値（SD）	変化量のプラセボ群との比較†		
			最小二乗平均の差（SE）	95% CI	P 値
身体的健康サマリースコア					
プラセボ群	168	0.57 (12.08)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	172	6.60 (11.06)	6.41 (1.18)	(4.09, 8.74)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	171	9.02 (11.54)	8.61 (1.14)	(6.36, 10.86)	< 0.001 ***
精神的健康サマリースコア					
プラセボ群	168	1.07 (8.27)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	172	3.28 (7.47)	2.70 (0.76)	(1.21, 4.18)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	171	2.50 (8.44)	1.65 (0.78)	(0.11, 3.19)	0.036 *
役割／社会的側面サマリースコア					
プラセボ群	168	-0.09 (16.69)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	172	2.30 (13.92)	2.29 (1.39)	(-0.44, 5.02)	0.099
ペフィシチニブ 150 mg 群	171	3.90 (13.35)	4.22 (1.37)	(1.53, 6.91)	0.002 **

N：対象患者数

†：投与群を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いてプラセボ群と対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table12.3.13.1.1.1

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］の 12 週時（LOCF）の SF-36v2 のベースラインからの変化量の評価では，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 群で身体的健康サマリースコアのプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた。また，ペフィシチニブ 150 mg 群では精神的健康サマリースコアでもプラセボ群に対し統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3- 64）。

表 2.7.3- 64　12 週時（LOCF）の SF-36v2 のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ1）

投与群	N	変化量 平均値（SD）	変化量のプラセボ群との比較†		
			最小二乗平均の差（SE）	95% CI	P 値
身体的健康サマリースコア					
プラセボ群	54	-3.09 (12.71)	--		
ペフィシチニブ 25 mg 群	54	-3.02 (12.48)	0.20 (2.40)	(-4.53,4.92)	0.934
ペフィシチニブ 50 mg 群	56	1.36 (13.25)	4.79 (2.38)	(0.11,9.47)	0.045*
ペフィシチニブ 100 mg 群	54	3.99 (13.16)	6.98 (2.40)	(2.26,11.71)	0.004**
ペフィシチニブ 150 mg 群	58	6.52 (13.49)	9.89 (2.36)	(5.25,14.54)	< 0.001***
精神的健康サマリースコア					
プラセボ群	54	1.50 (10.37)	--		
ペフィシチニブ 25 mg 群	54	1.57 (7.81)	0.48 (1.57)	(-2.61,3.57)	0.760
ペフィシチニブ 50 mg 群	56	0.08 (8.65)	-0.49 (1.56)	(-3.56,2.58)	0.755
ペフィシチニブ 100 mg 群	54	4.36 (8.17)	2.85 (1.57)	(-0.24,5.95)	0.070
ペフィシチニブ 150 mg 群	58	5.00 (11.42)	4.06 (1.54)	(1.02,7.10)	0.009**

N：対象患者数

†：投与群を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いてプラセボ群と対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.3.11

2.7.3.3.2.2.9　WPAI-RA

第 3 相試験［CL-RAJ3］の 12 週時（LOCF）の WPAI-RA のベースラインからの変化量は，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群の両投与群で欠勤率，遂行能力低下，労働生産性の低下，日常活動の障害の各スコアが低下し，プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。参照薬として非盲検で投与したエタネルセプト群では，ペフィシチニブ 150 mg 群と同様かやや良好な改善が認められた（表 2.7.3- 65）。

表 2.7.3- 65　12 週時（LOCF）の WPAI-RA のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ3）

投与群	N	変化量 平均値（SD）	変化量のプラセボ群との比較†		
			最小二乗平均の差（SE）	95% CI	P 値
欠勤率					
プラセボ群	48	6.78 (25.76)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	57	-2.14 (18.47)	-8.55 (3.81)	(-16.11,-1.00)	0.027 *
ペフィシチニブ 150 mg 群	49	-6.80 (19.40)	-10.17 (3.88)	(-17.88,-2.47)	0.010 *
エタネルセプト群	99	-5.60 (20.63)	--	--	--
遂行能力低下					
プラセボ群	46	4.13 (30.15)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	56	-13.04 (30.45)	-20.67 (4.92)	(-30.44,-10.89)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	49	-16.12 (31.94)	-22.01 (5.06)	(-32.06,-11.97)	< 0.001 ***
エタネルセプト群	97	-24.43 (25.82)	--	--	--
労働生産性の低下					
プラセボ群	46	3.62 (30.49)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	55	-12.20 (31.39)	-20.22 (5.12)	(-30.38,-10.06)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	49	-18.68 (33.81)	-23.67 (5.28)	(-34.16,-13.17)	< 0.001 ***
エタネルセプト群	97	-24.68 (26.54)	--	--	--
日常活動の障害					
プラセボ群	99	-4.65 (26.39)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	102	-19.61 (29.62)	-17.30 (3.39)	(-24.00,-10.61)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	101	-24.65 (28.27)	-20.41 (3.13)	(-26.59,-14.24)	< 0.001 ***
エタネルセプト群	200	-26.40 (24.50)	--	--	--

N：対象患者数

†：投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾），ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.14.1.1.1

第 3 相試験［CL-RAJ4］の 12 週時（LOCF）の WPAI-RA のベースラインからの変化量は，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群の両投与群で遂行能力低下，労働生産性の低下，日常活動の障害の各スコアが低下し，プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。欠勤率のスコアでは有意な改善はみられなかった（表 2.7.3- 66）。

表 2.7.3- 66　12 週時（LOCF）の WPAI-RA のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ4）

投与群	N	変化量 平均値（SD）	変化量のプラセボ群との比較†		
			最小二乗平均の差（SE）	95% CI	P 値
欠勤率					
プラセボ群	98	-0.82 (17.77)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	82	0.36 (18.15)	-0.37 (2.43)	(-5.16, 4.42)	0.879
ペフィシチニブ 150 mg 群	95	-1.46 (15.26)	-1.81 (2.05)	(-5.86, 2.23)	0.377
遂行能力低下					
プラセボ群	95	-2.42 (27.78)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	82	-11.71 (25.62)	-9.63 (3.50)	(-16.54, -2.73)	0.007 **
ペフィシチニブ 150 mg 群	94	-15.96 (28.30)	-14.17 (3.58)	(-21.24, -7.10)	<.001 ***
労働生産性の低下					
プラセボ群	95	-2.75 (28.56)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	81	-11.58 (26.22)	-9.43 (3.63)	(-16.60, -2.25)	0.010 *
ペフィシチニブ 150 mg 群	94	-16.91 (29.23)	-14.61 (3.70)	(-21.92, -7.31)	< 0.001 ***
日常活動の障害					
プラセボ群	168	-2.50 (28.19)	--		
ペフィシチニブ 100 mg 群	171	-13.98 (27.17)	-13.19 (2.56)	(-18.23, -8.16)	< 0.001 ***
ペフィシチニブ 150 mg 群	170	-19.35 (24.28)	-17.61 (2.52)	(-22.57, -12.66)	< 0.001 ***

N：対象患者数

†：投与群を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いてプラセボ群と対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.14.1.1.1

2.7.3.3.2.2.10 FACIT-Fatigue

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］での 12 週時（LOCF）の FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量は，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-0.69，0.37，1.70，3.20 及び 5.66 であった。プラセボ群との変化量の差は，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 1.29，2.50，3.69 及び 6.57 であり，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群では，プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3- 67）。

表 2.7.3- 67　12 週時（LOCF）の FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量（FAS）（CL-RAJ1）

投与群	N	変化量 平均値（SD）	変化量のプラセボ群との比較†		
			最小二乗平均の差（SE）	95% CI	P 値
プラセボ群	54	-0.69 (8.90)	--		
ペフィシチニブ 25 mg 群	54	0.37 (9.68)	1.29 (1.58)	(-1.82,4.40)	0.415
ペフィシチニブ 50 mg 群	56	1.70 (7.14)	2.50 (1.57)	(-0.58,5.58)	0.112
ペフィシチニブ 100 mg 群	54	3.20 (9.43)	3.69 (1.58)	(0.58,6.80)	0.020*
ペフィシチニブ 150 mg 群	58	5.66 (8.17)	6.57 (1.55)	(3.51,9.63)	< 0.001***

N：対象患者数

†：投与群を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いてプラセボ群と対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。

* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.3.10

2.7.3.3.2.3　バイオマーカー

血管内皮細胞増殖因子（VEGF）

第 3 相試験［CL-RAJ3］の PDAS での 12 週時（LOCF）の VEGF のベースラインからの変化量の平均値は, 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-2.99, -10.24 及び-31.11 pg/mL であり，ペフィシチニブ投与群では用量に依存した低下が認められた。なお，エタネルセプト群の 12 週時（LOCF）の VEGF のベースラインからの変化量は-25.83 pg/mL であった（CL-RAJ3［5.3.5.1-2］Table 12.5.1.1.1）。

第 3 相試験［CL-RAJ4］の PDAS での 12 週時（LOCF）の VEGF のベースラインからの変化量の平均値は, 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 5.01, -23.45 及び-21.55 pg/mL であり, ペフィシチニブ投与群では低下が認められた（CL-RAJ4［5.3.5.1-3］Table 12.5.1.1）。

マトリックスメタロプロテアーゼ 3（MMP-3）

第 3 相試験［CL-RAJ3］の PDAS での 12 週時（LOCF）の MMP-3 のベースラインからの変化量の平均値は, 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 15.05, -85.07 及び-131.22 ng/mL であり，ペフィシチニブ投与群では用量に依存した低下が認められた。なお, エタネルセプト群の 12 週時（LOCF）の MMP-3 のベースラインからの変化量は-143.80 ng/mL であった（CL-RAJ3［5.3.5.1-2］Table 12.5.1.1.1）。

第 3 相試験［CL-RAJ4］の PDAS での 12 週時（LOCF）の MMP-3 のベースラインからの変化量の平均値は, 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 27.28, -128.93 及び-140.99 ng/mL であり，ペフィシチニブ投与群では低下が認められた（CL-RAJ4［5.3.5.1-3］Table 12.5.1.1）。

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］の PDAS での 12 週時（LOCF）の MMP-3 のベースラインからの変化量の平均値は，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 144.793，47.336，13.793，-44.336 及び -75.405 ng/mL であり，用量に依存した低下が認められた（CL-RAJ1［5.3.5.1-1］Table 12.5.1）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 性別

第 3 相試験［CL-RAJ3］での男女別の 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群のいずれの投与群でも女性に比べ男性の方が高かった（表 2.7.3- 68）。第 3 相試験［CL-RAJ4］の男女別の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群のいずれの投与群でも女性の方が高かった（表 2.7.3- 69）。また，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］の男女別の ACR20%改善率は，各ペフィシチニブ群で男性の方が高かった（表 2.7.3- 70）。試験間で一貫した傾向はみられず，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 群の有効性がみられていることから，性別による本剤の有効性に対する明らかな影響はないと判断した。

表 2.7.3- 68　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：男女別（FAS）（CL-RAJ3）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			オッズ比	オッズ比の 95% CI
男性				
プラセボ群	28	10 (35.7%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	27	17 (63.0%)	2.98	(0.97, 9.17)
ペフィシチニブ 150 mg 群	24	20 (83.3%)	8.21	(2.07, 32.66)
エタネルセプト群	62	53 (85.5%)	--	--
女性				
プラセボ群	73	21 (28.8%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	77	43 (55.8%)	3.31	(1.66, 6.59)
ペフィシチニブ 150 mg 群	78	56 (71.8%)	6.41	(3.14, 13.11)
エタネルセプト群	138	114 (82.6%)	--	--

N：対象患者数

†：投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.1.4.1

表 2.7.3- 69　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：男女別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†			
			差 (%)	差の 95% CI (%)	オッズ比	オッズ比の 95% CI
男性						
プラセボ群	49	14 (28.6%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	56	30 (53.6%)	25.0	(4.9, 45.1)	2.88	(1.28, 6.50)
ペフィシチニブ 150 mg 群	49	26 (53.1%)	24.5	(3.6, 45.4)	2.83	(1.22, 6.52)
女性						
プラセボ群	121	23 (19.0%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	118	72 (61.0%)	42.0	(29.9, 54.1)	6.67	(3.71, 11.98)
ペフィシチニブ 150 mg 群	125	86 (68.8%)	49.8	(38.3, 61.3)	9.40	(5.20, 16.97)

N：対象患者数

†：投与群を因子としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table12.3.1.1.3.1

表 2.7.3- 70　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：男女別（FAS）（CL-RAJ1）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			差 (%)	差の 95% CI (%)
男性				
プラセボ群	13	0 (0.0%)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	9	3 (33.3%)	33.3	(-6.9, 73.5)
ペフィシチニブ 50 mg 群	11	5 (45.5%)	45.5	(7.6, 83.3)
ペフィシチニブ 100 mg 群	13	8 (61.5%)	61.5	(27.4, 95.7)
ペフィシチニブ 150 mg 群	7	7 (100.0%)	100.0	(89.0, 100.0)
女性				
プラセボ群	43	6 (14.0%)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	46	10 (21.7%)	7.8	(-10.3, 25.8)
ペフィシチニブ 50 mg 群	46	13 (28.3%)	14.3	(-4.6, 33.2)
ペフィシチニブ 100 mg 群	42	22 (52.4%)	38.4	(17.8, 59.1)
ペフィシチニブ 150 mg 群	51	31 (60.8%)	46.8	(27.8, 65.9)

N：対象患者数

†：ペフィシチニブ群－プラセボ群

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.1.3.1

28 週時の mTSS のベースラインからの変化量（標準偏差）は，男性ではプラセボ群，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 2.50（4.10），0.88（2.34）及び 0.63（1.79），女性ではそれぞれ 3.70（5.89），1.97（4.85）及び 1.18（3.18）であった。いずれの投与群でも女性の方が変化量は大きかったが，性別に関わらず本剤の関節破壊の抑制効果が認められた（表 2.7.3- 71）。

表 2.7.3- 71　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：男女別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	平均値 (SD)	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
男性							
プラセボ群	43	2.50 (4.10)	-1.2	0.00	0.50	4.50	16.0
ペフィシチニブ 100 mg 群	53	0.88 (2.34)	-2.0	0.00	0.00	1.00	13.0
ペフィシチニブ 150 mg 群	46	0.63 (1.79)	-4.0	0.00	0.00	1.00	9.0
女性							
プラセボ群	110	3.70 (5.89)	-11.8	0.00	1.27	6.36	31.9
ペフィシチニブ 100 mg 群	111	1.97 (4.85)	-1.5	0.00	0.00	2.00	30.3
ペフィシチニブ 150 mg 群	118	1.18 (3.18)	-4.0	0.00	0.00	1.00	15.0

LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.1.2.3.1

2.7.3.3.3.2　年齢

第 3 相試験［CL-RAJ3］での患者の年齢カテゴリ別の 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群のいずれの投与群でもサブグループ間で明らかな差異はみられなかった（表 2.7.3- 72）。第 3 相試験［CL-RAJ4］の年齢カテゴリ別の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 150 mg 群では 65 歳未満のサブグループの方が高かった（表 2.7.3- 73）。

また，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］の年齢カテゴリ別の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 25 mg 群，ペフィシチニブ 50 mg 群及びペフィシチニブ 100 mg 群では 65 歳以上のサブグループの方が高かった（表 2.7.3- 74）。試験間で一貫した傾向はみられず，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 群の有効性がみられていることから，年齢による本剤の有効性に対する明らかな影響はないと判断した。

表 2.7.3- 72　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：年齢カテゴリ別（FAS）（CL-RAJ3）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			オッズ比	オッズ比の 95% CI
65 歳未満				
プラセボ群	71	20 (28.2%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	83	47 (56.6%)	3.61	(1.80, 7.23)
ペフィシチニブ 150 mg 群	75	57 (76.0%)	8.24	(3.89, 17.45)
エタネルセプト群	154	129 (83.8%)	--	--
65 歳以上				
プラセボ群	30	11 (36.7%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	21	13 (61.9%)	Not Estimable, 2.81‡	Not Estimable, (0.89, 8.88)‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	27	19 (70.4%)	Not Estimable, 4.10‡	Not Estimable, (1.35, 12.46)‡
エタネルセプト群	46	38 (82.6%)	--	--

N：対象患者数

†：投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。

‡：（上段）計画したロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95%信頼区間の推定はできなかった。
（下段）事後的に実施した投与群のみを説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いた追加解析の結果

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.1.4.2，Table 12.3.1.4.2X

表 2.7.3- 73　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：年齢カテゴリ別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†			
			差 (%)	差の 95% CI (%)	オッズ比	オッズ比の 95% CI
65 歳未満						
プラセボ群	125	28 (22.4%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	116	60 (51.7%)	29.3	(16.8, 41.8)	3.71	(2.13, 6.47)
ペフィシチニブ 150 mg 群	131	87 (66.4%)	44.0	(32.3, 55.7)	6.85	(3.93, 11.93)
65 歳以上						
プラセボ群	45	9 (20.0%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	58	42 (72.4%)	52.4	(34.0, 70.8)	10.50	(4.14, 26.61)
ペフィシチニブ 150 mg 群	43	25 (58.1%)	38.1	(17.1, 59.2)	5.56	(2.15, 14.35)

N：対象患者数

†：投与群を因子としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table12.3.1.1.3.2

表 2.7.3- 74　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：年齢カテゴリ別（FAS）（CL-RAJ1）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			差 (%)	差の 95% CI (%)
65 歳未満				
プラセボ群	45	4 (8.9%)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	50	10 (20.0%)	11.1	(-4.9, 27.1)
ペフィシチニブ 50 mg 群	45	12 (26.7%)	17.8	(0.2, 35.4)
ペフィシチニブ 100 mg 群	45	23 (51.1%)	42.2	(23.2, 61.3)
ペフィシチニブ 150 mg 群	51	33 (64.7%)	55.8	(38.2, 73.4)
65 歳以上				
プラセボ群	11	2 (18.2%)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	5	3 (60.0%)	41.8	(-21.3, 100.0)
ペフィシチニブ 50 mg 群	12	6 (50.0%)	31.8	(-13.2, 76.9)
ペフィシチニブ 100 mg 群	10	7 (70.0%)	51.8	(5.9, 97.8)
ペフィシチニブ 150 mg 群	7	5 (71.4%)	53.2	(1.1, 100.0)

N：対象患者数

†：ペフィシチニブ群－プラセボ群

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.1.3.2

患者の年齢カテゴリ別の 28 週時の mTSS のベースラインからの変化量（標準偏差）は，65 歳未満のサブグループではプラセボ群，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 3.73（5.74），1.88（4.86）及び 1.24（3.11），65 歳以上のサブグループでは 2.17（4.32），1.08（2.49）及び 0.35（1.74）であった。65 歳未満のサブグループの方が変化量は大きかったが，年齢カテゴリに関わらず本剤の関節破壊の抑制効果が認められた（表 2.7.3- 75）。

表 2.7.3- 75　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：年齢カテゴリ別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	平均値 (SD)	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
65 歳未満							
プラセボ群	117	3.73 (5.74)	-11.8	0.00	1.27	6.36	31.9
ペフィシチニブ 100 mg 群	109	1.88 (4.86)	-2.0	0.00	0.00	1.58	30.3
ペフィシチニブ 150 mg 群	125	1.24 (3.11)	-4.0	0.00	0.00	1.50	15.0
65 歳以上							
プラセボ群	36	2.17 (4.32)	-1.5	0.00	0.00	2.51	17.0
ペフィシチニブ 100 mg 群	55	1.08 (2.49)	-0.5	0.00	0.00	1.50	13.0
ペフィシチニブ 150 mg 群	39	0.35 (1.74)	-4.0	0.00	0.00	0.50	9.0

LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.1.2.3.2

2.7.3.3.3.3　体重

第 3 相試験［CL-RAJ3］での体重カテゴリ別の 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群のいずれの投与群でも体重 40 kg 超，60 kg 以下のサブグループに比べ 60 kg 超，80 kg 以下のサブグループの方が高かった。（表 2.7.3- 76）。第 3 相試験［CL-RAJ4］の体重カテゴリ別の ACR20%改善率は，サブグループ間で明らかな差異はみられなかった（表 2.7.3- 77）。なお，いずれの試験でも体重 40 kg 以下のサブグループと 80 kg 超のサブグループは該当する患者が少なかったため評価することが困難であった。試験間で一貫した傾向はみられず, 患者の体重による本剤の有効性に対する明らかな影響はないと判断した。また，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 群の有効性が認められた。

表 2.7.3- 76　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：体重カテゴリ別（FAS）（CL-RAJ3）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			オッズ比	オッズ比の 95% CI
≤ 40 kg				
プラセボ群	4	2 (50.0%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	2	0 (0.0%)	Not Estimable, Not Estimable‡	Not Estimable, Not Estimable‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	3	0 (0.0%)	Not Estimable, Not Estimable‡	Not Estimable, Not Estimable‡
エタネルセプト群	8	7 (87.5%)	--	--
> 40 kg，≤ 60 kg				
プラセボ群	58	16 (27.6%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	60	32 (53.3%)	2.94	(1.35, 6.42)
ペフィシチニブ 150 mg 群	60	43 (71.7%)	6.79	(2.99, 15.38)
エタネルセプト群	119	98 (82.4%)	--	--
> 60 kg，≤ 80 kg				
プラセボ群	33	11 (33.3%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	35	24 (68.6%)	Not Estimable, 4.36‡	Not Estimable, 1.58, 12.06‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	36	31 (86.1%)	15.02	(4.13, 54.64)
エタネルセプト群	66	56 (84.8%)	--	--
> 80 kg				
プラセボ群	6	2 (33.3%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	7	4 (57.1%)	Not Estimable, 2.67‡	Not Estimable, (0.28, 25.63)‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	3	2 (66.7%)	Not Estimable, 4.00‡	Not Estimable, (0.21, 75.65)‡
エタネルセプト群	7	6 (85.7%)	--	--

N：対象患者数

†：投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。

‡：（上段）計画したロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95%信頼区間の推定はできなかった。
（下段）事後的に実施した投与群のみを説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いた追加解析の結果

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.1.4.18，Table 12.3.1.4.18X

表 2.7.3- 77　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：体重カテゴリ別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†			
			差 (%)	差の 95% CI (%)	オッズ比	オッズ比の 95% CI
≤ 40 kg						
プラセボ群	3	0 (0.0%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	5	4 (80.0%)	80.0	(18.3, 100.0)	Not Estimable	Not Estimable
ペフィシチニブ 150 mg 群	6	2 (33.3%)	33.3	(-29.4, 96.1)	Not Estimable	Not Estimable
> 40 kg，≤ 60 kg						
プラセボ群	97	21 (21.6%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	107	63 (58.9%)	37.2	(23.8, 50.6)	5.18	(2.79, 9.61)
ペフィシチニブ 150 mg 群	103	72 (69.9%)	48.3	(35.2, 61.3)	8.41	(4.43, 15.96)
> 60 kg，≤ 80 kg						
プラセボ群	60	16 (26.7%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	52	28 (53.8%)	27.2	(7.8, 46.5)	3.21	(1.46, 7.07)
ペフィシチニブ 150 mg 群	53	32 (60.4%)	33.7	(14.7, 52.8)	4.19	(1.89, 9.27)
> 80 kg						
プラセボ群	10	0 (0.0%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	10	7 (70.0%)	70.0	(31.6, 100.0)	Not Estimable	Not Estimable
ペフィシチニブ 150 mg 群	11	6 (54.5%)	54.5	(15.6, 93.5)	Not Estimable	Not Estimable

N：対象患者数

†：投与群を因子としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。ただし，体重 40 以下及び 80 kg 超のサブグループでは，プラセボ群のレスポンダーがいなかったことから本試験で用いたロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95%信頼区間は推定できなかった。

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table12.3.1.1.3.17

体重カテゴリ別の 28 週時の mTSS のベースラインからの変化量（標準偏差）は，体重 40 kg 超，60 kg 以下のサブグループではプラセボ群，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 4.03（6.13），2.22（5.14）及び 0.96（2.82），体重 60 kg 超，80 kg 以下のサブグループではそれぞれ 1.95（3.52），0.44（1.04）及び 0.70（2.05）であった。ペフィシチニブ 100 mg 群では体重 40 kg 超，60 kg 以下のサブグループの方が変化量は大きかったが，体重カテゴリに関わらず本剤の関節破壊の抑制効果が認められた（表 2.7.3- 78）。

表 2.7.3- 78　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：体重カテゴリ別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	平均値 (SD)	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
≤ 40 kg							
プラセボ群	3	11.47 (8.65)	1.5	1.50	15.95	16.97	17.0
ペフィシチニブ 100 mg 群	4	3.00 (3.83)	0.0	0.00	2.00	6.00	8.0
ペフィシチニブ 150 mg 群	6	4.06 (6.55)	-0.5	0.00	0.25	9.36	15.0
> 40 kg，≤ 60 kg							
プラセボ群	87	4.03 (6.13)	-11.8	0.00	2.00	6.50	31.9
ペフィシチニブ 100 mg 群	101	2.22 (5.14)	-1.5	0.00	0.00	2.00	30.3
ペフィシチニブ 150 mg 群	95	0.96 (2.82)	-4.0	0.00	0.00	1.50	12.0
> 60 kg，≤ 80 kg							
プラセボ群	54	1.95 (3.52)	-1.5	0.00	0.00	2.36	14.0
ペフィシチニブ 100 mg 群	49	0.44 (1.04)	-2.0	0.00	0.00	0.00	3.8
ペフィシチニブ 150 mg 群	52	0.70 (2.05)	-1.8	0.00	0.00	0.50	9.3
> 80 kg							
プラセボ群	9	2.80 (4.41)	0.0	0.00	1.00	3.23	13.6
ペフィシチニブ 100 mg 群	10	0.78 (2.33)	-0.5	0.00	0.00	0.00	7.3
ペフィシチニブ 150 mg 群	10	1.63 (3.21)	0.0	0.00	0.00	1.00	8.3

LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.1.2.3.18

2.7.3.3.3.4　実施地域

第 3 相試験［CL-RAJ3］は日本, 韓国及び台湾の共同試験として実施した。実施地域別の ACR20% 改善率は，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群のいずれも台湾，日本，韓国の順に高かった。日本と台湾では，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群の有効性がみられたが，韓国では他の地域に比べプラセボ群の ACR20%改善率が高く，ペフィシチニブ 100 mg 群の ACR20%改善率が低かった。ただし，韓国及び台湾から本試験に参加した患者が少数であったことより，実施地域による本剤の有効性に対する影響は評価が困難であった（表 2.7.3-79）。

表 2.7.3- 79　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：実施地域別（FAS）（CL-RAJ3）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			オッズ比	オッズ比の 95% CI
日本				
プラセボ群	83	24 (28.9%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	85	52 (61.2%)	3.89	(2.04, 7.43)
ペフィシチニブ 150 mg 群	83	62 (74.7%)	7.26	(3.65, 14.41)
エタネルセプト群	164	139 (84.8%)	--	--
韓国				
プラセボ群	10	5 (50.0%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	11	3 (27.3%)	Not Estimable, 0.38‡	Not Estimable, (0.06, 2.30)‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	11	7 (63.6%)	Not Estimable, 1.75‡	Not Estimable, (0.31, 10.02)‡
エタネルセプト群	22	15 (68.2%)	--	--

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			オッズ比	オッズ比の 95% CI
台湾				
プラセボ群	8	2 (25.0%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	8	5 (62.5%)	Not Estimable 5.00‡	Not Estimable, (0.58, 42.80)‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	8	7 (87.5%)	21.00	(1.50, 293.25)
エタネルセプト群	14	13 (92.9%)	--	--

N：対象患者数

†：投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。

‡：（上段）計画したロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95%信頼区間の推定はできなかった。
（下段）事後的に実施した投与群のみを説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いた追加解析の結果

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.1.4.6，Table 12.3.1.4.6X

2.7.3.3.3.5　ベースラインの疾患活動性

2.7.3.3.3.5.1　mTSS のベースライン値

第 3 相試験［CL-RAJ4］での mTSS のベースライン値別の 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群のいずれの投与群でも mTSS のベースライン値が中央値を超えるサブグループに比べ中央値以下のサブグループの方が高かった。プラセボ群でも同様の傾向が認められ，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（表 2.7.3- 80）。

表 2.7.3- 80　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：mTSS のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†			
			差 (%)	差の 95% CI (%)	オッズ比	オッズ比の 95% CI
mTSS: ≤ Median						
プラセボ群	77	19 (24.7%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	90	58 (64.4%)	39.8	(24.8, 54.8)	5.53	(2.82, 10.86)
ペフィシチニブ 150 mg 群	93	66 (71.0%)	46.3	(31.8, 60.8)	7.46	(3.76, 14.80)
mTSS: > Median						
プラセボ群	92	18 (19.6%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	83	44 (53.0%)	33.4	(18.8, 48.0)	4.64	(2.37, 9.08)
ペフィシチニブ 150 mg 群	81	46 (56.8%)	37.2	(22.6, 51.9)	5.40	(2.75, 10.64)

N：対象患者数

†：投与群を因子としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table12.3.1.1.3.5

mTSS のベースライン値別の 28 週時の mTSS のベースラインからの変化量(標準偏差)は，mTSS のベースライン値が中央値以下のサブグループではプラセボ群，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 2.18（3.74），1.25（3.74）及び 1.04（2.55），中央値を超えるサブグループでは 4.29（6.37），2.01（4.69）及び 1.02（3.19）であった。プラセボ群とペフィシチニ

ブ 100 mg 群では mTSS のベースライン値が中央値を超えるサブグループの方が変化量は大きかったが，ペフィシチニブ 150 mg 群ではほぼ同程度であった。また，mTSS のベースライン値に関わらずペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群の関節破壊の抑制効果が認められた（表 2.7.3- 81）。

表 2.7.3- 81　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：mTSS のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	平均値 (SD)	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
mTSS: ≤ Median							
プラセボ群	67	2.18 (3.74)	-3.8	0.00	0.00	4.50	16.0
ペフィシチニブ 100 mg 群	86	1.25 (3.74)	-2.0	0.00	0.00	1.00	28.0
ペフィシチニブ 150 mg 群	87	1.04 (2.55)	-1.8	0.00	0.00	1.00	11.0
mTSS: > Median							
プラセボ群	86	4.29 (6.37)	-11.8	0.00	1.75	7.64	31.9
ペフィシチニブ 100 mg 群	78	2.01 (4.69)	-1.5	0.00	0.00	2.00	30.3
ペフィシチニブ 150 mg 群	77	1.02 (3.19)	-4.0	0.00	0.00	1.00	15.0

LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.1.2.3.5

2.7.3.3.3.5.2　関節リウマチの罹病期間

第 3 相試験［CL-RAJ3］での関節リウマチの罹病期間別の 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 150 mg 群では関節リウマチの罹病期間が 5 年未満のサブグループの方が高かった（表 2.7.3- 82）。第 3 相試験［CL-RAJ4］の関節リウマチの罹病期間別の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群のいずれの投与群でも関節リウマチの罹病期間が 5 年未満のサブグループの方が高かった（表 2.7.3- 83）。後期第 2 相試験［CL-RAJ1］の関節リウマチの罹病期間別の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 50 mg 群では関節リウマチの罹病期間が 5 年未満のサブグループの方が高かった（表 2.7.3- 84）。いずれの試験でもペフィシチニブ群の ACR20%改善率は，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の方が高い傾向がみられたが，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 群の有効性は確認された。

表 2.7.3- 82　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：関節リウマチの罹病期間別（FAS）（CL-RAJ3）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			オッズ比	オッズ比の 95% CI
5 年未満				
プラセボ群	50	14 (28.0%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	37	23 (62.2%)	Not Estimable, 4.22‡	Not Estimable, (1.71, 10.46)‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	33	30 (90.9%)	30.96	(7.48, 128.12)
エタネルセプト群	73	66 (90.4%)	--	--

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			オッズ比	オッズ比の 95% CI
5 年以上				
プラセボ群	51	17 (33.3%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	67	37 (55.2%)	2.60	(1.21, 5.62)
ペフィシチニブ 150 mg 群	69	46 (66.7%)	4.09	(1.88, 8.91)
エタネルセプト群	127	101 (79.5%)	--	--

N：対象患者数

†：投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。

‡：（上段）計画したロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95%信頼区間の推定はできなかった。
（下段）事後的に実施した投与群のみを説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いた追加解析の結果

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.1.4.8，Table 12.3.1.4.8X

表 2.7.3- 83　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：関節リウマチの罹病期間別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†			
			差 (%)	差の 95% CI (%)	オッズ比	オッズ比の 95% CI
5 年未満						
プラセボ群	100	23 (23.0%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	104	65 (62.5%)	39.5	(26.1, 52.9)	5.58	(3.03, 10.29)
ペフィシチニブ 150 mg 群	104	73 (70.2%)	47.2	(34.2, 60.2)	7.88	(4.21, 14.76)
5 年以上						
プラセボ群	70	14 (20.0%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	70	37 (52.9%)	32.9	(16.4, 49.3)	4.48	(2.12, 9.50)
ペフィシチニブ 150 mg 群	70	39 (55.7%)	35.7	(19.3, 52.1)	5.03	(2.37, 10.67)

N：対象患者数

†：投与群を因子としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table12.3.1.1.3.7

表 2.7.3- 84　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：関節リウマチの罹病期間別（FAS）（CL-RAJ1）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			差 (%)	差の 95% CI (%)
5 年未満				
プラセボ群	26	4 (15.4%)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	31	8 (25.8%)	10.4	(-13.8, 34.7)
ペフィシチニブ 50 mg 群	28	12 (42.9%)	27.5	(0.8, 54.2)
ペフィシチニブ 100 mg 群	27	14 (51.9%)	36.5	(9.3, 63.6)
ペフィシチニブ 150 mg 群	26	18 (69.2%)	53.8	(27.5, 80.2)
5 年以上				
プラセボ群	30	2 (6.7%)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	24	5 (20.8%)	14.2	(-8.1, 36.5)
ペフィシチニブ 50 mg 群	29	6 (20.7%)	14.0	(-6.6, 34.6)
ペフィシチニブ 100 mg 群	28	16 (57.1%)	50.5	(26.6, 74.3)
ペフィシチニブ 150 mg 群	32	20 (62.5%)	55.8	(33.6, 78.1)

N：対象患者数

†：ペフィシチニブ群－プラセボ群

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.1.3.12

関節リウマチの罹病期間別の 28 週時の mTSS のベースラインからの変化量（標準偏差）は，関節リウマチの罹病期間が 5 年未満のサブグループではプラセボ群，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 4.21（5.56），2.05（5.01）及び 1.43（3.16），5 年以上のサブグループでは 2.20（5.14），0.94（2.44）及び 0.39（2.18）であった。いずれの投与群でも関節リウマチの罹病期間が 5 年未満のサブグループの方が変化量は大きかったが，関節リウマチの罹病期間に関わらずペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群の関節破壊の抑制効果が認められた（表 2.7.3- 85）。

表 2.7.3- 85　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：関節リウマチの罹病期間別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	平均値 (SD)	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
5 年未満							
プラセボ群	89	4.21 (5.56)	-1.3	0.00	1.24	7.26	26.0
ペフィシチニブ 100 mg 群	100	2.05 (5.01)	-0.5	0.00	0.00	2.00	30.3
ペフィシチニブ 150 mg 群	101	1.43 (3.16)	-1.8	0.00	0.00	1.50	15.0
5 年以上							
プラセボ群	64	2.20 (5.14)	-11.8	0.00	1.00	3.50	31.9
ペフィシチニブ 100 mg 群	64	0.94 (2.44)	-2.0	0.00	0.00	1.00	13.0
ペフィシチニブ 150 mg 群	63	0.39 (2.18)	-4.0	0.00	0.00	0.50	9.4

LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.1.2.3.7

2.7.3.3.3.5.3　CRP のベースライン値

第 3 相試験［CL-RAJ3］での CRP のベースライン値別の 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群のいずれの投与群でも 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の方が高かった（表 2.7.3- 86）。第 3 相試験［CL-RAJ4］の CRP のベースライン値別の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 100 mg 群では 1.0 mg/dL 未満のサブグループの方が高かった（表 2.7.3- 87）。いずれの試験でもペフィシチニブ群の ACR20%改善率は，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の方が高い傾向がみられたが，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 群の有効性は確認された。

表 2.7.3- 86　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：CRP のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ3）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			オッズ比	オッズ比の 95% CI
CRP: 1.0 mg/dL 未満				
プラセボ群	35	9 (25.7%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	36	23 (63.9%)	Not Estimable, 5.11‡	Not Estimable, (1.85, 14.15)‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	31	26 (83.9%)	Not Estimable, 15.02‡	Not Estimable, (4.43, 50.92)‡
エタネルセプト群	72	61 (84.7%)	--	--
CRP: 1.0 mg/dL 以上				
プラセボ群	66	22 (33.3%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	67	37 (55.2%)	2.48	(1.22, 5.04)
ペフィシチニブ 150 mg 群	71	50 (70.4%)	4.73	(2.28, 9.79)
エタネルセプト群	128	106 (82.8%)	--	--

N：対象患者数

†：投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。

‡：（上段）計画したロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95%信頼区間の推定はできなかった。
（下段）事後的に実施した投与群のみを説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いた追加解析の結果

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.1.4.12，Table 12.3.1.4.12X

表 2.7.3- 87　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：CRP のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†			
			差 (%)	差の 95% CI (%)	オッズ比	オッズ比の 95% CI
CRP: 1.0 mg/dL 未満						
プラセボ群	28	11 (39.3%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	45	31 (68.9%)	29.6	(4.1, 55.1)	3.42	(1.28, 9.18)
ペフィシチニブ 150 mg 群	42	27 (64.3%)	25.0	(-1.2, 51.2)	2.78	(1.04, 7.46)
CRP: 1.0 mg/dL 以上						
プラセボ群	141	26 (18.4%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	129	71 (55.0%)	36.6	(25.1, 48.0)	5.41	(3.13, 9.38)
ペフィシチニブ 150 mg 群	132	85 (64.4%)	46.0	(34.8, 57.1)	8.00	(4.59, 13.93)

N：対象患者数

†：投与群を因子としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table12.3.1.1.3.11

CRP のベースライン値別の 28 週時の mTSS のベースラインからの変化量（標準偏差）は，CRP のベースライン値が 1.0 mg/dL 未満のサブグループではプラセボ群，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 1.63（6.85），0.38（1.41）及び 0.08（0.80），1.0 mg/dL 以上のサブグループでは 3.74（5.08），2.04（4.76）及び 1.32（3.19）であった。いずれの投与群でも CRP のベースライン値が 1.0 mg/dL 以上のサブグループの方が変化量は大きかったが，CRP のベースライン値に関わらずペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群の関節破壊の抑制効果が認められた（表 2.7.3- 88）。

表 2.7.3- 88　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：CRP のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	平均値 (SD)	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
CRP: 1.0 mg/dL 未満							
プラセボ群	27	1.63 (6.85)	-11.8	0.00	0.00	2.00	31.9
ペフィシチニブ 100 mg 群	42	0.38 (1.41)	-1.5	0.00	0.00	0.00	7.0
ペフィシチニブ 150 mg 群	39	0.08 (0.80)	-2.0	0.00	0.00	0.00	3.5
CRP: 1.0 mg/dL 以上							
プラセボ群	126	3.74 (5.08)	-3.8	0.00	1.39	6.36	26.0
ペフィシチニブ 100 mg 群	122	2.04 (4.76)	-2.0	0.00	0.00	2.00	30.3
ペフィシチニブ 150 mg 群	125	1.32 (3.19)	-4.0	0.00	0.00	1.50	15.0

LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.1.2.3.11

2.7.3.3.3.5.4　DAS28-CRP のベースライン値

第 3 相試験［CL-RAJ3］での DAS28-CRP のベースライン値別の 12 週時（LOCF）の ACR20% 改善率は，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群のいずれの投与群でも DAS28-CRP が 3.2 を超え 5.1 以下のサブグループと DAS28-CRP が 5.1 を超えるサブグループでほぼ同様の結果であった（表 2.7.3- 89）。第 3 相試験［CL-RAJ4］での DAS28-CRP のベースライン値別の ACR20%改善率は, ペフィシチニブ 100 mg 群ではサブグループ間で明らかな差異はみられなかったが, ペフィシチニブ 150 mg 群では DAS28-CRP が 5.1 を超えるサブグループの方が高かった（表 2.7.3- 90）。また, 後期第 2 相試験［CL-RAJ1］の DAS28-CRP のベースライン値別の ACR20% 改善率は，ペフィシチニブ 25 mg 群，ペフィシチニブ 50 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群ではサブグループ間で明らかな差異はみられなかったが，ペフィシチニブ 100 mg 群では DAS28-CRP が 3.2 以上 5.1 以下のサブグループの方が高かった（表 2.7.3- 91）。なお，いずれの試験でも DAS28-CRP が 3.2 以下の患者はほとんどいなかった。試験間で一貫した傾向はみられず，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 群の有効性がみられていることから，DAS28-CRP のベースライン値に関わらず本剤の有効性は示された。

表 2.7.3- 89　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：DAS28-CRP のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ3）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			オッズ比	オッズ比の 95% CI
DAS28-CRP: ≤ 3.2				
プラセボ群	1	0 (0.0%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	1	0 (0.0%)	Not Estimable, Not Estimable‡	Not Estimable, Not Estimable‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	1	0 (0.0%)	Not Estimable, Not Estimable‡	Not Estimable, Not Estimable‡
エタネルセプト群	1	0 (0.0%)	--	--
DAS28-CRP: > 3.2, ≤ 5.1				
プラセボ群	38	11 (28.9%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	46	27 (58.7%)	4.00	(1.52, 10.53)
ペフィシチニブ 150 mg 群	38	29 (76.3%)	Not Estimable, 7.91‡	Not Estimable, (2.84, 22.05)‡
エタネルセプト群	90	75 (83.3%)	--	--
DAS28-CRP: > 5.1				
プラセボ群	61	20 (32.8%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	56	33 (58.9%)	3.05	(1.41, 6.58)
ペフィシチニブ 150 mg 群	63	47 (74.6%)	6.26	(2.82, 13.88)
エタネルセプト群	109	92 (84.4%)	--	--

N：対象患者数

†：投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。

‡：（上段）計画したロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95%信頼区間の推定はできなかった。
（下段）事後的に実施した投与群のみを説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いた追加解析の結果

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.1.4.7，Table 12.3.1.4.7X

表 2.7.3- 90　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：DAS28-CRP のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†			
			差 (%)	差の 95% CI (%)	オッズ比	オッズ比の 95% CI
DAS28-CRP: ≤ 3.2						
プラセボ群	0	--	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	3	0 (0.0%)	--	--	Not Estimable	Not Estimable
ペフィシチニブ 150 mg 群	3	2 (66.7%)	--	--	Not Estimable	Not Estimable
DAS28-CRP: > 3.2, ≤ 5.1						
プラセボ群	63	22 (34.9%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	76	48 (63.2%)	28.2	(10.8, 45.7)	3.19	(1.59, 6.41)
ペフィシチニブ 150 mg 群	59	34 (57.6%)	22.7	(3.8, 41.6)	2.53	(1.22, 5.27)
DAS28-CRP: > 5.1						
プラセボ群	106	15 (14.2%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	95	54 (56.8%)	42.7	(29.7, 55.7)	7.99	(4.05, 15.78)
ペフィシチニブ 150 mg 群	112	76 (67.9%)	53.7	(41.9, 65.5)	12.81	(6.52, 25.15)

N：対象患者数

†：投与群を因子としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table12.3.1.1.3.6

表 2.7.3- 91　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：DAS28-CRP のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ1）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			差 (%)	差の 95% CI (%)
DAS28-CRP: < 3.2				
プラセボ群	0	0 (-)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	0	0 (-)	--	--
ペフィシチニブ 50 mg 群	1	1 (100.0%)	--	--
ペフィシチニブ 100 mg 群	0	0 (-)	--	--
ペフィシチニブ 150 mg 群	2	1 (50.0%)	--	--
DAS28-CRP: ≥ 3.2, ≤ 5.1				
プラセボ群	32	6 (18.8%)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	21	4 (19.0%)	0.3	(-25.2, 25.8)
ペフィシチニブ 50 mg 群	24	7 (29.2%)	10.4	(-15.9, 36.7)
ペフィシチニブ 100 mg 群	25	16 (64.0%)	45.3	(18.5, 72.0)
ペフィシチニブ 150 mg 群	16	11 (68.8%)	50.0	(18.9, 81.1)
DAS28-CRP: > 5.1				
プラセボ群	24	0 (0.0%)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	34	9 (26.5%)	26.5	(8.1, 44.9)
ペフィシチニブ 50 mg 群	32	10 (31.3%)	31.3	(11.5, 51.0)
ペフィシチニブ 100 mg 群	30	14 (46.7%)	46.7	(25.1, 68.3)
ペフィシチニブ 150 mg 群	40	26 (65.0%)	65.0	(46.9, 83.1)

N：対象患者数

†：ペフィシチニブ群－プラセボ群

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.1.3.10

DAS28-CRP のベースライン値別の 28 週時の mTSS のベースラインからの変化量（標準偏差）は，DAS28-CRP のベースライン値が 3.2 を超え 5.1 以下のサブグループではプラセボ群，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 2.78（5.32），0.82（2.26）及び 0.34（1.81），DAS28-CRP のベースライン値が 5.1 を超えるサブグループでは 3.72（5.55），2.21（5.21）及び 1.46（3.26）であった。なお，DAS28-CRP が 3.2 以下の患者はほとんどいなかった。いずれの投与群でも DAS28-CRP のベースライン値が 5.1 を超えるサブグループの方が変化量は大きかったが，DAS28-CRP のベースライン値に関わらずペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群の関節破壊の抑制効果が認められた（表 2.7.3- 92）。

表 2.7.3- 92　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：DAS28-CRP のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	平均値 (SD)	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
DAS28-CRP: ≤ 3.2							
プラセボ群	0	--	--	--	--	--	--
ペフィシチニブ 100 mg 群	3	1.67 (2.89)	0.0	0.00	0.00	5.00	5.0
ペフィシチニブ 150 mg 群	3	-0.83 (1.04)	-2.0	-2.00	-0.50	0.00	0.0
DAS28-CRP: > 3.2, ≤ 5.1							
プラセボ群	58	2.78 (5.32)	-3.8	0.00	0.25	4.90	31.9
ペフィシチニブ 100 mg 群	69	0.82 (2.26)	-2.0	0.00	0.00	1.00	12.0
ペフィシチニブ 150 mg 群	57	0.34 (1.81)	-4.0	0.00	0.00	0.00	12.0
DAS28-CRP: > 5.1							
プラセボ群	95	3.72 (5.55)	-11.8	0.00	1.50	6.28	26.0
ペフィシチニブ 100 mg 群	92	2.21 (5.21)	-0.5	0.00	0.00	1.79	30.3
ペフィシチニブ 150 mg 群	104	1.46 (3.26)	-4.0	0.00	0.00	1.75	15.0

LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.1.2.3.6

2.7.3.3.3.5.5　抗 CCP 抗体のベースライン値

第 3 相試験［CL-RAJ4］での抗 CCP 抗体のベースライン値別の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 100 mg 群ではサブグループ間で明らかな差異はみられなかったが，ペフィシチニブ 150 mg 群では抗 CCP 抗体のベースライン値が低値又は陰性のサブグループの方が高かった。投与群間で一貫した傾向はみられず，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 群の有効性がみられた（表 2.7.3- 93）。

表 2.7.3- 93　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：抗 CCP 抗体のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†			
			差 (%)	差の 95% CI (%)	オッズ比	オッズ比の 95% CI
低値又は陰性（≤ 3 × ULN）						
プラセボ群	19	5 (26.3%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	18	9 (50.0%)	23.7	(-12.1, 59.5)	2.80	(0.71, 11.10)
ペフィシチニブ 150 mg 群	13	10 (76.9%)	50.6	(13.9, 87.4)	9.33	(1.80, 48.37)
高値（> 3 × ULN）						
プラセボ群	151	32 (21.2%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	156	93 (59.6%)	38.4	(27.7, 49.2)	5.49	(3.31, 9.09)
ペフィシチニブ 150 mg 群	161	102 (63.4%)	42.2	(31.6, 52.7)	6.43	(3.88, 10.65)

N：対象患者数

†：投与群を因子としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table12.3.1.1.3.15

抗 CCP 抗体のベースライン値別の 28 週時の mTSS のベースラインからの変化量（標準偏差）は，抗 CCP 抗体のベースライン値が低値又は陰性のサブグループではプラセボ群，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 4.28（6.33），1.37（4.63）及び-0.18（0.66），抗 CCP 抗体のベースライン値が高値のサブグループでは 3.26（5.37），1.64（4.20）及び 1.13（2.95）

であった。ペフィシチニブ 150 mg 群では抗 CCP 抗体のベースライン値が低値又は陰性のサブグループで mTSS の変化量が小さかった。また，抗 CCP 抗体のベースライン値に関わらずペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群の関節破壊の抑制効果が認められた（表 2.7.3- 94）。

表 2.7.3- 94　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：抗 CCP 抗体のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	平均値 (SD)	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
低値又は陰性（≤ 3 × ULN）							
プラセボ群	16	4.28 (6.33)	-2.3	0.00	0.83	8.38	17.0
ペフィシチニブ 100 mg 群	15	1.37 (4.63)	-0.5	0.00	0.00	0.50	18.0
ペフィシチニブ 150 mg 群	13	-0.18 (0.66)	-1.8	-0.50	0.00	0.00	0.5
高値（> 3 × ULN）							
プラセボ群	137	3.26 (5.37)	-11.8	0.00	1.17	5.50	31.9
ペフィシチニブ 100 mg 群	149	1.64 (4.20)	-2.0	0.00	0.00	1.50	30.3
ペフィシチニブ 150 mg 群	151	1.13 (2.95)	-4.0	0.00	0.00	1.50	15.0

LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.1.2.3.16

2.7.3.3.3.5.6　リウマチ因子のベースライン値

第 3 相試験［CL-RAJ4］でのリウマチ因子のベースライン値別の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群のいずれの投与群でもサブグループ間で明らかな差異はみられなかった（表 2.7.3- 95）。

表 2.7.3- 95　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：リウマチ因子のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†			
			差 (%)	差の 95% CI (%)	オッズ比	オッズ比の 95% CI
低値又は陰性（≤ 3 × ULN）						
プラセボ群	55	16 (29.1%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	59	32 (54.2%)	25.1	(5.9, 44.4)	2.89	(1.33, 6.27)
ペフィシチニブ 150 mg 群	56	36 (64.3%)	35.2	(16.0, 54.4)	4.39	(1.97, 9.75)
高値（> 3 × ULN）						
プラセボ群	115	21 (18.3%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	115	70 (60.9%)	42.6	(30.4, 54.9)	6.96	(3.81, 12.73)
ペフィシチニブ 150 mg 群	118	76 (64.4%)	46.1	(34.1, 58.2)	8.10	(4.42, 14.83)

N：対象患者数

†：投与群を因子としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table12.3.1.1.3.16

リウマチ因子のベースライン値別の 28 週時の mTSS のベースラインからの変化量（標準偏差）は，リウマチ因子のベースライン値が低値又は陰性のサブグループではプラセボ群，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 2.74 (4.20)，1.27 (3.33) 及び 1.15 (3.42)，

リウマチ因子のベースライン値が高値のサブグループでは 3.69（6.01），1.80（4.63）及び 0.97（2.57）であった。いずれの投与群でもサブグループ間で明らかな差異はみられなかった（表 2.7.3- 96）。

表 2.7.3- 96　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：リウマチ因子のベースライン値別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	平均値 (SD)	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
低値又は陰性（≤ 3 × ULN）							
プラセボ群	52	2.74 (4.20)	-3.8	0.00	0.75	5.60	16.0
ペフィシチニブ 100 mg 群	56	1.27 (3.33)	-2.0	0.00	0.00	1.45	18.0
ペフィシチニブ 150 mg 群	53	1.15 (3.42)	-4.0	0.00	0.00	0.50	15.0
高値（> 3 × ULN）							
プラセボ群	101	3.69 (6.01)	-11.8	0.00	1.24	5.50	31.9
ペフィシチニブ 100 mg 群	108	1.80 (4.63)	-1.5	0.00	0.00	1.50	30.3
ペフィシチニブ 150 mg 群	111	0.97 (2.57)	-4.0	0.00	0.00	1.00	12.0

LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.1.2.3.17

2.7.3.3.3.6　前治療薬の使用状況

2.7.3.3.3.6.1　抗 TNF-DMARD 使用歴の有無

第 3 相試験［CL-RAJ3］での抗 TNF-DMARD 使用歴の有無別の 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 100 mg 群では抗 TNF-DMARD 使用歴のないサブグループの方が高かった（表 2.7.3- 97）。第 3 相試験［CL-RAJ4］の抗 TNF-DMARD 使用歴の有無別の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 150 mg 群では抗 TNF-DMARD 使用歴のないサブグループの方が高かった（表 2.7.3- 98）。また，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］の抗 TNF-DMARD 使用歴の有無別の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群では抗 TNF-DMARD 使用歴のないサブグループの方が高かった（表 2.7.3- 99）。ペフィシチニブ群の抗 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 群の有効性は認められた。

表 2.7.3- 97　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：抗 TNF-DMARD 使用歴の有無別（FAS）（CL-RAJ3）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			オッズ比	オッズ比の 95% CI
あり				
プラセボ群	9	3 (33.3%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	11	5 (45.5%)	2.74	(0.34, 22.02)
ペフィシチニブ 150 mg 群	10	8 (80.0%)	Not Estimable, 8.00‡	Not Estimable, (1.00, 63.96)‡
エタネルセプト群	31	23 (74.2%)	--	--
なし				
プラセボ群	92	28 (30.4%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	93	55 (59.1%)	3.37	(1.83, 6.21)
ペフィシチニブ 150 mg 群	92	68 (73.9%)	6.50	(3.41, 12.41)
エタネルセプト群	169	144 (85.2%)	--	--

N：対象患者数

†：投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。

‡：（上段）計画したロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95%信頼区間の推定はできなかった。
（下段）事後的に実施した投与群のみを説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いた追加解析の結果

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.1.4.3，Table 12.3.1.4.3X

表 2.7.3- 98　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：抗 TNF-DMARD 使用歴の有無別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†			
			差 (%)	差の 95% CI (%)	オッズ比	オッズ比の 95% CI
あり						
プラセボ群	34	7 (20.6%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	24	15 (62.5%)	41.9	(14.7, 69.1)	6.43	(1.99, 20.76)
ペフィシチニブ 150 mg 群	20	10 (50.0%)	29.4	(-0.3, 59.2)	3.86	(1.15, 12.91)
なし						
プラセボ群	136	30 (22.1%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	150	87 (58.0%)	35.9	(24.7, 47.2)	4.88	(2.90, 8.20)
ペフィシチニブ 150 mg 群	154	102 (66.2%)	44.2	(33.3, 55.1)	6.93	(4.10, 11.72)

N：対象患者数

†：投与群を因子としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table12.3.1.1.3.3

表 2.7.3- 99　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：抗 TNF-DMARD 使用歴の有無別（FAS）（CL-RAJ1）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			差 (%)	差の 95% CI (%)
あり				
プラセボ群	16	2 (12.5%)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	11	2 (18.2%)	5.7	(-30.0, 41.3)
ペフィシチニブ 50 mg 群	14	5 (35.7%)	23.2	(-13.4, 59.8)
ペフィシチニブ 100 mg 群	14	5 (35.7%)	23.2	(-13.4, 59.8)
ペフィシチニブ 150 mg 群	16	9 (56.3%)	43.8	(8.3, 79.2)
なし				
プラセボ群	40	4 (10.0%)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	44	11 (25.0%)	15.0	(-3.2, 33.2)
ペフィシチニブ 50 mg 群	43	13 (30.2%)	20.2	(1.2, 39.2)
ペフィシチニブ 100 mg 群	41	25 (61.0%)	51.0	(30.9, 71.0)
ペフィシチニブ 150 mg 群	42	29 (69.0%)	59.0	(39.8, 78.3)

N：対象患者数

†：ペフィシチニブ群－プラセボ群

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.1.3.3

抗 TNF-DMARD 使用歴の有無別の 28 週時の mTSS のベースラインからの変化量（標準偏差）は，抗 TNF-DMARD 使用歴があるサブグループではプラセボ群，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 2.44（6.05），0.91（1.80）及び 0.11（0.94），使用歴がないサブグループでは 3.63（5.28），1.73（4.49）及び 1.15（3.00）であった。いずれの投与群でも抗 TNF-DMARD 使用歴がないサブグループの方が変化量は大きかったが, 抗 TNF-DMARD 使用歴の有無に関わらずペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群の関節破壊の抑制効果が認められた（表 2.7.3- 100）。

表 2.7.3- 100　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：抗 TNF-DMARD 使用歴の有無別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	平均値 (SD)	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
あり							
プラセボ群	34	2.44 (6.05)	-3.8	0.00	0.50	2.50	31.9
ペフィシチニブ 100 mg 群	23	0.91 (1.80)	-0.5	0.00	0.00	1.50	7.5
ペフィシチニブ 150 mg 群	19	0.11 (0.94)	-2.0	0.00	0.00	0.00	2.5
なし							
プラセボ群	119	3.63 (5.28)	-11.8	0.00	1.17	6.36	26.0
ペフィシチニブ 100 mg 群	141	1.73 (4.49)	-2.0	0.00	0.00	1.50	30.3
ペフィシチニブ 150 mg 群	145	1.15 (3.00)	-4.0	0.00	0.00	1.00	15.0

LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.1.2.3.3

2.7.3.3.3.6.2 生物学的製剤の使用歴の有無

第 3 相試験［CL-RAJ4］の生物学的製剤の使用歴の有無別の 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 100 mg 群では差異はみられなかったが，ペフィシチニブ 150 mg 群では生物学的製剤の使用歴がないサブグループの方が高かった（表 2.7.3- 101）。後期第 2 相試験［CL-RAJ1］の生物学的製剤の使用歴の有無別の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 25 mg 群，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群では生物学的製剤の使用歴がないサブグループの方が高かった（表 2.7.3- 102）。ペフィシチニブ群の生物学的製剤の使用歴の有無別の ACR20%改善率は，ほぼ同等か使用歴がないサブグループの方が高い傾向がみられたが，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 群の有効性は確認された。

表 2.7.3- 101　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：生物学的製剤の使用歴の有無別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†			
			差 (%)	差の 95% CI (%)	オッズ比	オッズ比の 95% CI
あり						
プラセボ群	38	8 (21.1%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	33	21 (63.6%)	42.6	(18.8, 66.3)	6.56	(2.29, 18.83)
ペフィシチニブ 150 mg 群	27	14 (51.9%)	30.8	(4.8, 56.8)	4.04	(1.36, 11.96)
なし						
プラセボ群	132	29 (22.0%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	141	81 (57.4%)	35.5	(24.0, 47.0)	4.79	(2.82, 8.15)
ペフィシチニブ 150 mg 群	147	98 (66.7%)	44.7	(33.6, 55.8)	7.10	(4.16, 12.14)

N：対象患者数

†：投与群を因子としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table12.3.1.1.3.4

表 2.7.3- 102　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：生物学的製剤の使用歴の有無別（FAS）（CL-RAJ1）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			差 (%)	差の 95% CI (%)
あり				
プラセボ群	18	2 (11.1%)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	15	2 (13.3%)	2.2	(-26.4, 30.8)
ペフィシチニブ 50 mg 群	16	5 (31.3%)	20.1	(-12.7, 53.0)
ペフィシチニブ 100 mg 群	15	6 (40.0%)	28.9	(-6.0, 63.7)
ペフィシチニブ 150 mg 群	19	11 (57.9%)	46.8	(14.8, 78.7)
なし				
プラセボ群	38	4 (10.5%)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	40	11 (27.5%)	17.0	(-2.5, 36.5)
ペフィシチニブ 50 mg 群	41	13 (31.7%)	21.2	(1.4, 41.0)
ペフィシチニブ 100 mg 群	40	24 (60.0%)	49.5	(28.9, 70.1)
ペフィシチニブ 150 mg 群	39	27 (69.2%)	58.7	(38.6, 78.8)

N：対象患者数

†：ペフィシチニブ群－プラセボ群

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.1.3.5

生物学的製剤の使用歴の有無別の28週時のmTSSのベースラインからの変化量(標準偏差)は，生物学的製剤の使用歴があるサブグループではプラセボ群，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2.52（5.87），0.76（1.64）及び0.67（2.09），使用歴がないサブグループでは3.64（5.33），1.82（4.62）及び1.10（2.99）であった。ペフィシチニブ群では生物学的製剤の使用歴がないサブグループの方が変化量は大きかったが，生物学的製剤の使用歴の有無に関わらずペフィシチニブ100 mg群及びペフィシチニブ150 mg群の関節破壊の抑制効果が認められた（表2.7.3- 103）。

表2.7.3- 103　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：生物学的製剤の使用歴の有無別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	平均値 (SD)	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
あり							
プラセボ群	37	2.52 (5.87)	-3.8	0.00	1.00	2.51	31.9
ペフィシチニブ100 mg群	32	0.76 (1.64)	-0.5	0.00	0.00	1.20	7.5
ペフィシチニブ150 mg群	26	0.67 (2.09)	-2.0	0.00	0.00	1.00	9.3
なし							
プラセボ群	116	3.64 (5.33)	-11.8	0.00	1.17	6.43	26.0
ペフィシチニブ100 mg群	132	1.82 (4.62)	-2.0	0.00	0.00	1.50	30.3
ペフィシチニブ150 mg群	138	1.10 (2.99)	-4.0	0.00	0.00	1.00	15.0

LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.1.2.3.4

2.7.3.3.3.6.3　前治療（DMARD）の数

第3相試験［CL-RAJ3］での前治療（DMARD）の数別の12週時（LOCF）のACR20%改善率は，ペフィシチニブ100 mg群とペフィシチニブ150 mg群のいずれの投与群でも前治療(DMARD)の数が少ない方が高い傾向がみられた(表2.7.3- 104)。第3相試験[CL-RAJ4]での前治療(DMARD)の数別のACR20%改善率は，ペフィシチニブ100 mg群では前治療（DMARD）の数が少ない方が低い傾向がみられた（表2.7.3- 105)。後期第2相試験［CL-RAJ1］での前治療（DMARD）の数別のACR20%改善率は，ペフィシチニブ25 mg群，ペフィシチニブ100 mg群及びペフィシチニブ150 mg群では前治療（DMARD）の数が少ない方が高い傾向がみられた。なお，DMARDによる治療歴がない患者はほとんどいなかった（表2.7.3- 106)。試験間で一貫した傾向はみられなかったが，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群の有効性は確認された。

表 2.7.3- 104　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：前治療（DMARD）の数別（FAS）（CL-RAJ3）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			オッズ比	オッズ比の 95% CI
0 剤				
プラセボ群	0	0	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	0	0	Not Estimable, Not Estimable‡	Not Estimable, Not Estimable‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	0	0	Not Estimable, Not Estimable‡	Not Estimable, Not Estimable‡
エタネルセプト群	0	0	--	--
1 剤				
プラセボ群	14	4 (28.6%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	19	12 (63.2%)	Not Estimable, 4.29‡	Not Estimable, (0.97, 18.97)‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	16	15 (93.8%)	Not Estimable, 37.49‡	Not Estimable, (3.64, 386.38)‡
エタネルセプト群	24	23 (95.8%)	--	--
2 剤				
プラセボ群	56	18 (32.1%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	57	34 (59.6%)	3.47	(1.56, 7.74)
ペフィシチニブ 150 mg 群	57	43 (75.4%)	6.89	(2.95, 16.07)
エタネルセプト群	109	90 (82.6%)	--	--
3 剤以上				
プラセボ群	31	9 (29.0%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	28	14 (50.0%)	2.63	(0.87, 7.97)
ペフィシチニブ 150 mg 群	29	18 (62.1%)	4.04	(1.32, 12.35)
エタネルセプト群	67	54 (80.6%)	--	--

N：対象患者数

†：投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。

‡：（上段）計画したロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95%信頼区間の推定はできなかった。
（下段）事後的に実施した投与群のみを説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いた追加解析の結果

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.1.4.9，Table 12.3.1.4.9X

表 2.7.3- 105　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：前治療（DMARD）の数別（FAS）（CL-RAJ4）

投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†			
			差 (%)	差の 95% CI (%)	オッズ比	オッズ比の 95% CI
1 剤						
プラセボ群	56	16 (28.6%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	57	32 (56.1%)	27.6	(8.3, 46.8)	3.20	(1.47, 6.99)
ペフィシチニブ 150 mg 群	66	42 (63.6%)	35.1	(16.8, 53.3)	4.37	(2.03, 9.42)
2 剤						
プラセボ群	83	18 (21.7%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	90	51 (56.7%)	35.0	(20.3, 49.7)	4.72	(2.42, 9.21)
ペフィシチニブ 150 mg 群	83	55 (66.3%)	44.6	(29.9, 59.3)	7.09	(3.55, 14.18)
3 剤以上						
プラセボ群	31	3 (9.7%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	27	19 (70.4%)	60.7	(37.1, 84.3)	22.17	(5.20, 94.42)
ペフィシチニブ 150 mg 群	25	15 (60.0%)	50.3	(24.9, 75.8)	14.00	(3.34, 58.77)

N：対象患者数

†：投与群を因子としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table12.3.1.1.3.8

表 2.7.3- 106　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：前治療（DMARD）の数別（FAS）（CL-RAJ1）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			差 (%)	差の 95% CI (%)
0 剤				
プラセボ群	0	0 (-)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	1	1 (100.0%)	--	--
ペフィシチニブ 50 mg 群	1	0 (0.0%)	--	--
ペフィシチニブ 100 mg 群	0	0 (-)	--	--
ペフィシチニブ 150 mg 群	0	0 (-)	--	--
1 剤				
プラセボ群	15	3 (20.0%)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	16	4 (25.0%)	5.0	(-30.8, 40.8)
ペフィシチニブ 50 mg 群	19	6 (31.6%)	11.6	(-23.5, 46.6)
ペフィシチニブ 100 mg 群	10	6 (60.0%)	40.0	(-4.8, 84.8)
ペフィシチニブ 150 mg 群	14	11 (78.6%)	58.6	(22.1, 95.0)
2 剤				
プラセボ群	23	0 (0.0%)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	24	6 (25.0%)	25.0	(3.4, 46.6)
ペフィシチニブ 50 mg 群	21	8 (38.1%)	38.1	(12.8, 63.4)
ペフィシチニブ 100 mg 群	35	19 (54.3%)	54.3	(34.2, 74.4)
ペフィシチニブ 150 mg 群	29	20 (69.0%)	69.0	(48.2, 89.7)
3 剤以上				
プラセボ群	18	3 (16.7%)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	14	2 (14.3%)	-2.4	(-33.9, 29.1)
ペフィシチニブ 50 mg 群	16	4 (25.0%)	8.3	(-24.9, 41.6)
ペフィシチニブ 100 mg 群	10	5 (50.0%)	33.3	(-9.9, 76.6)
ペフィシチニブ 150 mg 群	15	7 (46.7%)	30.0	(-6.7, 66.7)

N：対象患者数

†：ペフィシチニブ群－プラセボ群

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.1.3.7

前治療（DMARD）の数別の 28 週時の mTSS のベースラインからの変化量（標準偏差）は，前治療（DMARD）の数が 1 剤のサブグループではプラセボ群，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 4.20（5.86），1.62（4.76）及び 0.67（2.27），2 剤のサブグループではそれぞれ 3.24（5.73），1.81（4.39）及び 1.31（3.40），3 剤以上のサブグループではそれぞれ 2.29（3.82），1.01（2.14）及び 1.06（2.35）であった。プラセボ群では前治療（DMARD）の数が少ない方が変化量は大きかったが，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群では前治療（DMARD）の数と変化量の関係は明らかではなかった。また，前治療（DMARD）の数に関わらずペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群の関節破壊の抑制効果が認められた（表 2.7.3- 107）。

表 2.7.3- 107　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：前治療（DMARD）の数別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	平均値 (SD)	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
1 剤							
プラセボ群	50	4.20 (5.86)	-1.3	0.00	1.00	7.17	26.0
ペフィシチニブ 100 mg 群	54	1.62 (4.76)	-0.5	0.00	0.00	1.50	30.3
ペフィシチニブ 150 mg 群	63	0.67 (2.27)	-4.0	0.00	0.00	0.50	11.0
2 剤							
プラセボ群	73	3.24 (5.73)	-11.8	0.00	1.24	5.50	31.9
ペフィシチニブ 100 mg 群	83	1.81 (4.39)	-2.0	0.00	0.00	1.50	28.0
ペフィシチニブ 150 mg 群	76	1.31 (3.40)	-4.0	0.00	0.00	1.25	15.0
3 剤以上							
プラセボ群	30	2.29 (3.82)	-3.8	0.00	1.08	3.23	13.3
ペフィシチニブ 100 mg 群	27	1.01 (2.14)	-1.0	0.00	0.00	1.40	7.5
ペフィシチニブ 150 mg 群	25	1.06 (2.35)	-2.0	0.00	0.00	1.50	9.3

LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.1.2.3.8

2.7.3.3.3.6.4　前治療（生物学的製剤）の数

第 3 相試験［CL-RAJ3］での前治療（生物学的製剤）の数別の 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 100 mg 群とペフィシチニブ 150 mg 群のいずれの投与群でも前治療（生物学的製剤）のないサブグループに比べ前治療（生物学的製剤）が 1 剤のサブグループの方が高かった（表 2.7.3- 108）。第 3 相試験［CL-RAJ4］での前治療（生物学的製剤）の数別の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 150 mg 群では前治療（生物学的製剤）がないサブグループの方が高かった（表 2.7.3- 109）。後期第 2 相試験［CL-RAJ1］での前治療（生物学的製剤）の数別の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 25 mg 群，ペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群では前治療（生物学的製剤）がないサブグループの方が高かった（表 2.7.3- 110）。なお，いずれの試験でも前治療（生物学的製剤）の数が 2 剤以上の患者は少なかった。サブグループ間の成績に

ばらつきが認められているが，試験によって前治療に関する被験者の選択基準が異なっていることに起因している可能性が考えられた。

表 2.7.3- 108　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析 : 前治療（生物学的製剤）の数別（FAS）（CL-RAJ3）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			オッズ比	オッズ比の 95% CI
なし				
プラセボ群	90	28 (31.1%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	90	52 (57.8%)	3.10	(1.67, 5.74)
ペフィシチニブ 150 mg 群	89	65 (73.0%)	6.03	(3.15, 11.55)
エタネルセプト群	162	137 (84.6%)	--	--
1 剤				
プラセボ群	7	2 (28.6%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	8	6 (75.0%)	Not Estimable, 7.50‡	Not Estimable, (0.76, 74.16)‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	9	9 (100.0%)	Not Estimable, Not Estimable‡	Not Estimable, Not Estimable‡
エタネルセプト群	28	25 (89.3%)	--	--
2 剤				
プラセボ群	4	1 (25.0%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	4	1 (25.0%)	Not Estimable, 1.00‡	Not Estimable, (0.04, 24.55)‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	4	2 (50.0%)	Not Estimable, 3.00‡	Not Estimable (0.15, 59.89)‡
エタネルセプト群	9	4 (44.4%)	--	--
3 剤以上				
プラセボ群	0	0	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	2	1 (50.0%)	Not Estimable, Not Estimable‡	Not Estimable, Not Estimable‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	0	0	--	--
エタネルセプト群	1	1 (100.0%)	--	--

N：対象患者数

†：投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。

‡：（上段）計画したロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95%信頼区間の推定はできなかった。
（下段）事後的に実施した投与群のみを説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いた追加解析の結果

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.1.4.10，Table 12.3.1.4.10X

表 2.7.3- 109　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析 : 前治療（生物学的製剤）の数別（FAS）（CL-RAJ4）

投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†			
			差 (%)	差の 95% CI (%)	オッズ比	オッズ比の 95% CI
なし						
プラセボ群	132	29 (22.0%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	141	81 (57.4%)	35.5	(24.0, 47.0)	4.79	(2.82, 8.15)
ペフィシチニブ 150 mg 群	147	98 (66.7%)	44.7	(33.6, 55.8)	7.10	(4.16, 12.14)
1 剤						
プラセボ群	33	7 (21.2%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	32	21 (65.6%)	44.4	(19.8, 69.1)	7.09	(2.34, 21.48)
ペフィシチニブ 150 mg 群	19	10 (52.6%)	31.4	(0.8, 62.0)	4.13	(1.21, 14.09)
2 剤						
プラセボ群	3	1 (33.3%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	1	0 (0.0%)	-33.3	(-100.0, 86.7)	Not Estimable	Not Estimable
ペフィシチニブ 150 mg 群	5	3 (60.0%)	26.7	(-68.5, 100.0)	3.00	(0.15, 59.88)
3 剤以上						
プラセボ群	2	0 (0.0%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	0	0	--	--	--	--
ペフィシチニブ 150 mg 群	3	1 (33.3%)	33.3	(-61.7, 100.0)	Not Estimable	Not Estimable

N：対象患者数

†：投与群を因子としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table12.3.1.1.3.9

表 2.7.3- 110　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析 : 前治療（生物学的製剤）の数別（FAS）（CL-RAJ1）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			差 (%)	差の 95% CI (%)
なし				
プラセボ群	38	4 (10.5%)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	40	11 (27.5%)	17.0	(-2.5, 36.5)
ペフィシチニブ 50 mg 群	41	13 (31.7%)	21.2	(1.4, 41.0)
ペフィシチニブ 100 mg 群	40	24 (60.0%)	49.5	(28.9, 70.1)
ペフィシチニブ 150 mg 群	39	27 (69.2%)	58.7	(38.6, 78.8)
1 剤				
プラセボ群	12	2 (16.7%)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	12	1 (8.3%)	-8.3	(-42.9, 26.3)
ペフィシチニブ 50 mg 群	11	4 (36.4%)	19.7	(-24.4, 63.8)
ペフィシチニブ 100 mg 群	12	5 (41.7%)	25.0	(-18.3, 68.3)
ペフィシチニブ 150 mg 群	12	7 (58.3%)	41.7	(-1.6, 85.0)
2 剤				
プラセボ群	5	0 (0.0%)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	2	1 (50.0%)	50.0	(-54.3, 100.0)
ペフィシチニブ 50 mg 群	3	1 (33.3%)	33.3	(-46.7, 100.0)
ペフィシチニブ 100 mg 群	3	1 (33.3%)	33.3	(-46.7, 100.0)
ペフィシチニブ 150 mg 群	2	2 (100.0%)	100.0	(65.0, 100.0)

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			差 (%)	差の 95% CI (%)
3 剤以上				
プラセボ群	1	0 (0.0%)	--	
ペフィシチニブ 25 mg 群	1	0 (0.0%)	0.0	--
ペフィシチニブ 50 mg 群	2	0 (0.0%)	0.0	--
ペフィシチニブ 100 mg 群	0	0 (-)	--	--
ペフィシチニブ 150 mg 群	5	2 (40.0%)	40.0	(-62.9, 100.0)

N：対象患者数

†：ペフィシチニブ群－プラセボ群

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.1.3.8

前治療（生物学的製剤）の数別の 28 週時の mTSS のベースラインからの変化量（標準偏差）は，前治療（生物学的製剤）がないサブグループではプラセボ群，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 3.64（5.33），1.82（4.62）及び 1.10（2.99），前治療（生物学的製剤）の数が 1 剤のサブグループではそれぞれ 2.65（6.29），0.55（1.10）及び 0.91（2.40）であった。前治療（生物学的製剤）の数が 2 剤以上の患者は少なかった。いずれの投与群でも前治療（生物学的製剤）がないサブグループの方が変化量は大きい傾向がみられたが，前治療（生物学的製剤）の数に関わらずペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群の関節破壊の抑制効果が認められた（表 2.7.3- 111）。

表 2.7.3- 111　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：前治療（生物学的製剤）の数別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	平均値 (SD)	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
なし							
プラセボ群	116	3.64 (5.33)	-11.8	0.00	1.17	6.43	26.0
ペフィシチニブ 100 mg 群	132	1.82 (4.62)	-2.0	0.00	0.00	1.50	30.3
ペフィシチニブ 150 mg 群	138	1.10 (2.99)	-4.0	0.00	0.00	1.00	15.0
1 剤							
プラセボ群	32	2.65 (6.29)	-3.8	0.00	0.50	3.00	31.9
ペフィシチニブ 100 mg 群	31	0.55 (1.10)	-0.5	0.00	0.00	1.00	3.5
ペフィシチニブ 150 mg 群	18	0.91 (2.40)	-2.0	0.00	0.00	1.50	9.3
2 剤							
プラセボ群	3	1.91 (1.69)	0.0	0.00	2.50	3.23	3.2
ペフィシチニブ 100 mg 群	1	7.50 (--)	7.5	7.50	7.50	7.50	7.5
ペフィシチニブ 150 mg 群	5	0.40 (1.19)	-0.5	0.00	0.00	0.00	2.5
3 剤以上							
プラセボ群	2	1.26 (1.78)	0.0	0.00	1.26	2.51	2.5
ペフィシチニブ 100 mg 群	0	--	--	--	--	--	--
ペフィシチニブ 150 mg 群	3	-0.33 (0.58)	-1.0	-1.00	0.00	0.00	0.0

LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.1.2.3.9

2.7.3.3.3.6.5　生物学的製剤効果不十分の治療歴の有無

第 3 相試験［CL-RAJ3］での生物学的製剤効果不十分の治療歴の有無別の 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 100 mg 群では生物学的製剤効果不十分の治療歴がないサブグループの方が高かった（表 2.7.3- 112）。

表 2.7.3- 112　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：生物学的製剤効果不十分の治療歴の有無別（FAS）（CL-RAJ3）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			オッズ比	オッズ比の 95% CI
なし				
プラセボ群	96	29 (30.2%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	95	56 (58.9%)	3.35	(1.84, 6.10)
ペフィシチニブ 150 mg 群	95	71 (74.7%)	6.90	(3.64, 13.05)
エタネルセプト群	185	155 (83.8%)	--	--
あり				
プラセボ群	5	2 (40.0%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	9	4 (44.4%)	Not Estimable, 1.20‡	Not Estimable, (0.13, 11.05)‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	7	5 (71.4%)	Not Estimable, 3.75‡	Not Estimable, (0.33, 42.47)‡
エタネルセプト群	15	12 (80.0%)	--	--

N：対象患者数

†：投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。

‡：（上段）計画したロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95%信頼区間の推定はできなかった。
（下段）事後的に実施した投与群のみを説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いた追加解析の結果

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.1.4.4，Table 12.3.1.4.4X

2.7.3.3.3.7　併用薬の使用状況

2.7.3.3.3.7.1　併用薬 MTX の投与量

第 3 相試験［CL-RAJ3］での併用薬 MTX の投与量別の 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 100 mg 群では MTX の投与量が 8 mg/week 以下のサブグループで最も高く，12 mg/week を超えるサブグループで最も低かった。また，ペフィシチニブ 150 mg 群では MTX の投与量が 12 mg/week を超えるサブグループで最も高く，MTX 併用なしのサブグループで最も低かった（表 2.7.3- 113）。第 3 相試験［CL-RAJ4］での併用薬 MTX の投与量別の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 100 mg 群では MTX の投与量が 8 mg/week を超え 12 mg/week 以下のサブグループで最も高く，12 mg/week を超えるサブグループで最も低かった。また，ペフィシチニブ 150 mg 群では MTX の投与量が 8 mg/week 以下のサブグループで最も高く，12 mg/week を超えるサブグループで最も低かった（表 2.7.3- 114）。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 群の有効性が認められた。

表 2.7.3- 113　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：併用薬 MTX の投与量別（FAS）（CL-RAJ3）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			オッズ比	オッズ比の 95% CI
併用なし				
プラセボ群	44	12 (27.3%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	41	21 (51.2%)	Not Estimable, 2.80‡	Not Estimable, (1.14, 6.91)‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	40	26 (65.0%)	Not Estimable, 4.95‡	Not Estimable, (1.96, 12.53)‡
エタネルセプト群	83	75 (90.4%)	--	--
> 0, ≤ 8 mg/week				
プラセボ群	23	5 (21.7%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	13	9 (69.2%)	Not Estimable, 8.10‡	Not Estimable, (1.74, 37.75)‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	16	12 (75.0%)	Not Estimable, 10.80‡	Not Estimable, (2.40, 48.60)‡
エタネルセプト群	41	30 (73.2%)	--	--
> 8, ≤ 12 mg/week				
プラセボ群	13	4 (30.8%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	30	20 (66.7%)	Not Estimable, 4.50‡	Not Estimable, (1.11, 18.27)‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	30	24 (80.0%)	Not Estimable, 9.00‡	Not Estimable, (2.05, 39.50)‡
エタネルセプト群	31	24 (77.4%)	--	--
> 12 mg/week				
プラセボ群	21	10 (47.6%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	20	10 (50.0%)	1.14	(0.33, 4.00)
ペフィシチニブ 150 mg 群	16	14 (87.5%)	Not Estimable, 7.70‡	Not Estimable, (1.39, 42.63)‡
エタネルセプト群	45	38 (84.4%)	--	--

N：対象患者数

†：投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。

‡：（上段）計画したロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95%信頼区間の推定はできなかった。
（下段）事後的に実施した投与群のみを説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いた追加解析の結果

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.1.4.11，Table 12.3.1.4.11X

表 2.7.3- 114　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：併用薬 MTX の投与量別（FAS）（CL-RAJ4）

投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†			
			差 (%)	差の 95% CI (%)	オッズ比	オッズ比の 95% CI
> 0, ≤ 8 mg/week						
プラセボ群	84	12 (14.3%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	63	35 (55.6%)	41.3	(25.5, 57.0)	7.50	(3.41, 16.49)
ペフィシチニブ 150 mg 群	76	53 (69.7%)	55.5	(41.4, 69.5)	13.83	(6.32, 30.25)
> 8, ≤ 12 mg/week						
プラセボ群	60	17 (28.3%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	88	54 (61.4%)	33.0	(16.3, 49.7)	4.02	(1.98, 8.14)
ペフィシチニブ 150 mg 群	74	45 (60.8%)	32.5	(15.0, 49.9)	3.92	(1.89, 8.15)
> 12 mg/week						
プラセボ群	25	7 (28.0%)	--			
ペフィシチニブ 100 mg 群	21	11 (52.4%)	24.4	(-7.7, 56.4)	2.83	(0.83, 9.61)
ペフィシチニブ 150 mg 群	22	13 (59.1%)	31.1	(-0.2, 62.4)	3.71	(1.10, 12.56)

N：対象患者数

†：投与群を因子としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table12.3.1.1.3.10

併用薬 MTX の投与量別の 28 週時の mTSS のベースラインからの変化量（標準偏差）は，MTX の投与量が 8 mg/week 以下のサブグループではプラセボ群，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 3.32（5.83），1.55（4.24）及び 1.21（3.37），8 mg/week を超え 12 mg/week 以下のサブグループではそれぞれ 3.10（5.15），1.88（4.64）及び 1.04（2.69），12 mg/week を超えるサブグループではそれぞれ 4.26（5.00），0.71（1.05）及び 0.45（0.97）であった。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（表 2.7.3- 115）。

表 2.7.3- 115　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：併用薬 MTX の投与量別（FAS）（CL-RAJ4）

サブグループ因子／投与群	N	平均値 (SD)	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
> 0, ≤ 8 mg/week							
プラセボ群	78	3.32 (5.83)	-11.8	0.00	1.08	5.70	31.9
ペフィシチニブ 100 mg 群	59	1.55 (4.24)	-2.0	0.00	0.00	1.50	28.0
ペフィシチニブ 150 mg 群	73	1.21 (3.37)	-4.0	0.00	0.00	1.00	15.0
> 8, ≤ 12 mg/week							
プラセボ群	50	3.10 (5.15)	-2.3	0.00	1.17	4.50	26.0
ペフィシチニブ 100 mg 群	86	1.88 (4.64)	-1.5	0.00	0.00	1.50	30.3
ペフィシチニブ 150 mg 群	68	1.04 (2.69)	-4.0	0.00	0.00	1.00	11.5
> 12 mg/week							
プラセボ群	24	4.26 (5.00)	-1.3	0.00	2.25	8.00	13.3
ペフィシチニブ 100 mg 群	17	0.71 (1.05)	0.0	0.00	0.00	1.50	2.5
ペフィシチニブ 150 mg 群	21	0.45 (0.97)	-1.0	0.00	0.00	1.00	3.0

LEP：Linear Extrapolation（線形外挿法），N：対象患者数

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.1.2.3.10

2.7.3.3.3.7.2 併用薬（DMARD）の種類

第 3 相試験［CL-RAJ3］での併用薬（DMARD）の種類別の 12 週時（LOCF）の ACR20%改善率は，ペフィシチニブ 100 mg 群では DMARD の併用なしのサブグループで最も高く，MTX 以外の DMARD を併用したサブグループで最も低かった。また，ペフィシチニブ 150 mg 群では MTX を併用したサブグループで最も高く, MTX 以外の DMARD を併用したサブグループで最も低かった（表 2.7.3- 116）。投与群ごとに異なった傾向が認められており，併用薬（DMARD）の種類による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 群の有効性が認められた。

表 2.7.3- 116　12 週時（LOCF）の ACR20%改善率のサブグループ解析：併用薬（DMARD）の種類別（FAS）（CL-RAJ3）

サブグループ因子／投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボ群との比較†	
			オッズ比	オッズ比の 95% CI
MTX				
プラセボ群	57	19 (33.3%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	63	39 (61.9%)	3.24	(1.52, 6.91)
ペフィシチニブ 150 mg 群	62	50 (80.6%)	8.75	(3.74, 20.48)
エタネルセプト群	117	92 (78.6%)	--	--
MTX 以外の DMARD				
プラセボ群	30	8 (26.7%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	28	12 (42.9%)	Not Estimable, 2.06‡	Not Estimable, (0.68, 6.21)‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	27	17 (63.0%)	Not Estimable, 4.67‡	Not Estimable, (1.52, 14.40)‡
エタネルセプト群	59	57 (96.6%)	--	--
併用なし				
プラセボ群	14	4 (28.6%)	--	
ペフィシチニブ 100 mg 群	13	9 (69.2%)	Not Estimable, 5.62‡	Not Estimable, (1.08, 29.37)‡
ペフィシチニブ 150 mg 群	13	9 (69.2%)	Not Estimable, 5.62‡	Not Estimable, (1.08, 29.37)‡
エタネルセプト群	24	18 (75.0%)	--	--

N：対象患者数

†：投与群を因子，過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無，治験期間中の DMARD 併用の有無，地域（日本，韓国，台湾）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。非盲検の参照群であるエタネルセプト群とプラセボ群の対比較は行わなかった。

‡：（上段）計画したロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95%信頼区間の推定はできなかった。
（下段）事後的に実施した投与群のみを説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いた追加解析の結果

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.1.4.13，Table 12.3.1.4.13X

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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 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。

2.7.3.5　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。第 3 相試験［CL-RAJ3］での 52 週時点の ACR20%改善率はペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群でそれぞれ 73.2%及び 90.1%，ACR50%改善率はそれぞれ 49.3%及び 75.3%，ACR70%改善率はそれぞれ 35.2%及び 48.1%であり，52 週の長期投与でも高い改善率が維持されることが示された。また，第 3 相試験［CL-RAJ4］での 52 週時点の ACR20%改善率はペフィシチニブ 100 mg 群及びペフィシチニブ 150 mg 群でそれぞれ 84.8%及び 87.1%, ACR50%改善率はそれぞれ 66.9%及び 68.0%, ACR70%改善率はそれぞれ 39.3%及び 52.4%であり , 第 3 相試験［CL-RAJ3］と第 3 相試験［CL-RAJ4］の 52 週時の効果はほぼ同様の成績であった（表 2.7.3- 41，表 2.7.3- 42，表 2.7.3- 43）。52 週時までの第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］での ACR20%改善率，ACR50%改善率及び ACR70%改善率の推移の比較では，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（図 2.7.3- 11，図 2.7.3- 12，図 2.7.3- 13，図 2.7.3- 14，図 2.7.3- 15，図 2.7.3- 16）。さらに，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］での 52 週時までの DAS28-CRP のベースラインからの変化量の推移では，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 群では投与 4 週時から DAS28-CRP の低下が認められた。DAS28-CRP は 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（図 2.7.3- 20，図 2.7.3- 21）。

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たときの安全性及び有効性を検討した。継続投与試験［CL-RAJ2］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。データカットオフ時までの継続投与試験［CL-RAJ2］での ACR20%改善率，ACR50%改善率及び ACR70%改善率の推移は，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（図 2.7.3- 17，図 2.7.3- 18，図 2.7.3- 19）。

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。

2.7.3.6 参考文献

Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2005;23(Suppl. 39):100-8.

Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995;38:727-35.

Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovitis J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. Arthritis Rheum 2011;63:573-86.

Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: The health assessment questionnaire, disability and pain scales. J Rheumatol 1982;9:789-93.

Mallya RK, de Beer FC, Berry H, Hamilton EDB, Mace BEW, Pepys MB. Correlation of clinical parameters of disease activity in rheumatoid arthritis with serum concentration of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. J Rheumatol 1982;9:224-8.

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.

Prevoo MLL, van’t Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Arthritis Rheum 1995;38:44-8.

Ramey DR, Raynauld JP, Fries JF. The health assessment questionnaire 1992: status and review. Arthritis Care & Research 1992;5:119-29.

Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. PharmacoEconomics 1993;4:353-65.

Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology 2003;42:244-57.

竹内勤．関節リウマチの診療における労働生産性の評価の意義－より高い治療ゴールのために－．リウマチ科．2011;46:288-96.

van der Heijde DMFM, van’t Hof MA, van Riel PLCM, Theunisse LAM, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. Ann Rheum Dis 1990;49:916-20.

van Gestel AM, Prevoo MLL, van’t Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996;39:34-40.

van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PLCM. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. Arthritis Rheum 1998;41:1845-50.

Ware JE. SF-36 Health Survey update. The Use of Psychological Testing for Treatment Planning and Outcomes Assessment. 2004;3:693-718.

Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997;24:1477-85.

2.7.3.7　付録

該当なし